



HAL
open science

Impulsivité et distractibilité chez des adultes TDAH : évaluation, potentiels évoqués et remédiation.

Agathe Marcastel

► **To cite this version:**

Agathe Marcastel. Impulsivité et distractibilité chez des adultes TDAH : évaluation, potentiels évoqués et remédiation.. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LYSE2019 . tel-02296872

HAL Id: tel-02296872

<https://theses.hal.science/tel-02296872>

Submitted on 25 Sep 2019

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

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



N° d'ordre NNT : 2019LYSE2019

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

Opérée au sein de

L'UNIVERSITÉ LUMIÈRE LYON 2

École Doctorale : ED 476 Neurosciences et Cognition

Discipline : Sciences cognitives et Neurologique

Soutenue publiquement le 9 avril 2019, par :

Agathe MARCASTEL

Impulsivité et distractibilité chez les adultes

TDAH :

évaluation, potentiels évoqués et remédiation.

Devant le jury composé de :

Jérôme CLERC, Professeur des universités, Université Grenoble Alpes, Président

Philippe KAHANE, Professeur des universités- Praticien Hospitalier, Université Grenoble Alpes, Rapporteur

Anne BONNEFOND, Maître de conférences HDR, Université de Strasbourg, Rapporteur

François PELLEGRINO, Directeur de Recherches, C.N.R.S., Co-Directeur de thèse

Nathalie BEDOIN, Maître de conférences, Université Lumière Lyon 2, Co-Directrice de thèse

Contrat de diffusion

Ce document est diffusé sous le contrat *Creative Commons* « [Paternité – pas d'utilisation commerciale – pas de modification](#) » : vous êtes libre de le reproduire, de le distribuer et de le communiquer au public à condition d'en mentionner le nom de l'auteur et de ne pas le modifier, le transformer, l'adapter ni l'utiliser à des fins commerciales.

Université Lumière Lyon 2
École doctorale Neurosciences et Cognition (NSCo)
Laboratoire Dynamique Du Langage, UMR 5596

THESE

Présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR EN NEUROSCIENCES COGNITIVES DE L'UNIVERSITE DE LYON

Discipline : Sciences Cognitives Neurosciences Cognitives

Impulsivité et distractibilité chez les adultes TDAH : évaluation, potentiels évoqués et remédiation

Par Agathe MARCASTEL

Réalisée sous la direction des Docteurs Nathalie BEDOIN et François PELLEGRINO (HDR)

Soutenue publiquement le 9 avril 2019

Devant le jury composé de :

Anne Bonnefond	Unité 1114 – INSERM, Strasbourg	Rapporteuse
Philippe Kahane	GIN – INSERM, Grenoble	Rapporteur
Aurélie Bidet-Caulet	DYCOG, CRNL – INSERM, Lyon	Examinatrice
Jérôme Clerc	LPNC – CNRS, Grenoble	Examinatrice
François Pellegrino	DDL – CNRS, Lyon	Directeur
Nathalie Bedoin	DDL – CNRS, Lyon	Co-directrice

*à ma petite Mamie
et à mon amie Axelle,*

Résumé

Il est parfois nécessaire de modifier soudainement une routine comportementale quand elle devient inappropriée, voire dangereuse. La précipitation ou une capacité amoindrie à inhiber des réponses automatisées empêche parfois de restreindre l'acte moteur et entraîne des erreurs graves dans certains contextes. L'impulsivité est un déficit du contrôle du processus d'inhibition de réponse (IR). En neuropsychologie, elle est quantifiée par le taux de fausses alarmes dans des tests de type Go/Nogo, paradigme sensible au déficit d'IR dans des pathologies comme le Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH). Toutefois, les cliniciens questionnent la validité des tests parfois trop faciles lorsque les patients sont adultes et qu'ils compensent les difficultés dont ils continuent à souffrir. Ces tests se limitent aussi à la modalité visuelle. L'objectif des Expériences 1 et 2 était de fournir de nouveaux outils de diagnostic d'un déficit d'IR dans des tâches faciles ou difficiles, en modalités auditive et visuelle. Les résultats de 44 adultes TDAH et 44 contrôles dans les Expériences 1, 2 et dans un test standard d'IR simple et visuel ont montré qu'il est particulièrement difficile à ces patients de contrôler l'IR dans une tâche auditive. Ils montrent aussi l'existence de trois profils : 1) certains ont du mal à inhiber une réponse quel que soit le niveau de difficulté de la tâche en cours, 2) d'autres seulement si elle est complexe, 3) d'autres seulement si elle est trop facile. Cela montre l'intérêt de prendre en compte les particularités du système motivationnel dans le TDAH, comme le propose le cadre théorique de Sonuga-Barke.

La symptomatologie du TDAH s'illustre aussi par une forte inattention. L'Expérience 3 testait le contrôle de l'interférence par des distracteurs sonores dans une tâche visuelle difficile ; l'Expérience 4 testait le maintien de l'attention dans une tâche simple, longue et ennuyeuse sur des stimuli sonores pour évaluer la vigilance. Les performances de 40 adultes TDAH et 40 contrôles dans l'Expérience 3 (difficile) n'ont pas varié en présence de distracteurs dans l'Expérience 3, la tâche mettant sans doute déjà les patients en trop grande difficulté. Il est apparu difficile de proposer un niveau de difficulté élevé mais adapté à l'évaluation de l'impact de distracteurs. L'Expérience 4 a montré qu'il est en revanche possible de mesurer la vigilance d'adultes TDAH en audition. L'évaluation des qualités diagnostiques des Expériences 1, 2 et 4 au moyen de courbes ROC encourageait à les normaliser pour fournir des tests complémentaires aux cliniciens, pour préciser la nature des difficultés d'IR du patient et orienter les recommandations et prises en charge.

Pour aborder les particularités qualitatives de l'IR réalisée par les adultes TDAH, les potentiels évoqués (ERP) ont été enregistrés dans une tâche auditive de Go/Nogo (Expérience 5) chez 40 adultes TDAH et 40 contrôles. Enregistrer les modulations de la N2 dans des tâches

de Go/Nogo auditives est considéré comme difficile, mais l'Expérience 5 a montré que des précautions méthodologiques le permettent. Les résultats ont révélé chez les adultes TDAH, en condition Nogo, une N2 trop petite et topographiquement atypique car trop faible sur les électrodes antérieures et trop ample et précoce en position pariétale, sans doute sous l'effet d'une tentative de compensation du déficit d'un réseau de contrôle antérieur. Leur P3 en condition Nogo était quant à elle anormalement précoce et ample en positions frontale et centrale. Ces anomalies ont été interprétées dans le cadre de modèles décrivant un mode d'IR proactif (en amont des commandes motrices, top-down, reflétée par l'onde N2 en condition Nogo) ici peu présent chez les adultes TDAH, et un mode réactif (interruption tardive des commandes motrices déjà très engagées, guidée de façon bottom-up et reflétée par l'augmentation de la P3) dominant chez ces patients. L'expérience a mis à jour des déficits d'IR subtiles, mal détectés par les données comportementales. L'analyse de l'onde précoce P2 a enfin montré une profondeur d'analyse perceptive insuffisante des cibles sonores (items Go) chez les adultes TDAH, mais aussi leur capacité à réaliser un filtrage précoce (*sensory-gating*).

Enfin, un programme d'exercices attentionnels informatisés (10 séances de 30 mn/jour) a été élaboré pour exercer l'IR et inciter à mobiliser plusieurs modes de réalisation de ce processus. L'Expérience 6 évaluait ses effets sur des tests attentionnels classiques et sur les Expériences 1 à 5, puis les comparait de façon intra-individuelle aux effets d'un entraînement contrôle (design en *cross-over*). En raison de leurs difficultés d'organisation, peu de patients ont fini les deux parties du programme, mais une étude de cas a détaillé les progrès d'une patiente (AD) dont le contrôle de l'impulsivité et de la distractibilité a progressé après l'entraînement attentionnel. Le maintien des progrès un mois après la fin de cet entraînement a été évalué et la spécificité de son effet par rapport à celui de l'entraînement contrôle a été confirmé chez AD. La mise en place progressive d'un nouveau mode d'IR par AD est décrite grâce aux données EEG. Bien que le protocole de validation du programme soit trop lourd, les effets encouragent à utiliser le programme d'exercices attentionnels pour pallier le manque d'outils de remédiation spécifiques aux adultes TDAH.

Abstract

Sometimes it is necessary to suddenly change a behavioral routine when it becomes inappropriate or even dangerous. Precipitation or a diminished ability to inhibit automated responses sometimes preclude restricting the motor act and lead to serious errors in some contexts. Impulsivity is a deficiency in the control of the response inhibition (RI) process. In neuropsychology, it is quantified by the rate of false alarms in Go / Nogo type tests, a paradigm sensitive to RI deficiency in pathologies such as Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). However, clinicians question the validity of tests that are sometimes too easy when patients are adults and that they compensate for the difficulties they continue to suffer. These tests are also limited to the visual ways and means. The objective of experiments 1 and 2 was to provide new tools for diagnosing RI deficiency in easy or difficult tasks, in auditory and visual modes. The results of 44 ADHD adults and 44 control subjects in experiments 1, 2 and in a standard simple and visual RI test showed that it is particularly difficult for these patients to control RI in a hearing task. They also show the existence of three profiles: 1) some have difficulty inhibiting a response regardless of the level of difficulty of the task in progress, 2) others only if it is complex, 3) others only if it is too easy. This shows the interest of taking into account the particularities of the motivational system in ADHD, as proposed by the theoretical framework of Sonuga-Barke.

The symptomatology of ADHD is also illustrated by a strong inattention. Experiment 3 tested the control of interference by sound distractors in a difficult visual task; experiment 4 tested the maintenance of attention in a simple, long and boring task on sound stimuli to assess alertness. The performance of 40 ADHD adults and 40 control subjects in experiment 3 (difficult) did not change in the presence of distractors in experiment 3, the task probably already putting patients in too much difficulty. It seemed challenging to propose a high level of difficulty still adapted to the evaluation of the impact of distractors. However, experiment 4 showed that it is possible to measure the alertness of adult ADHD in hearing. Evaluation of the diagnostic qualities of experiments 1, 2 and 4 using Receiver Operating Characteristic (ROC) curves encouraged standardization for providing additional tests to clinicians, to clarify the nature of the patient's RI difficulties, and to guide referrals and care.

To address the qualitative features of RI performed by ADHD adults, event related potentials (ERPs) were recorded in a Go/Nogo hearing task (experiment 5) in 40 adult ADHD and 40 control subjects. Recording N2 modulations in auditory Go/Nogo tasks is considered difficult, but experiment 5 has shown that it is possible using methodological precautions. The results revealed in ADHD adults in Nogo condition a too small and topographically atypical

N2 since too weak on the anterior electrodes and too wide and premature in the parietal position, probably as a result of attempting to compensate the deficit of a prior control network. Their P3 in Nogo condition was abnormally early and wide in frontal and central positions. These anomalies have been interpreted in the framework of models describing a proactive RI mode (upstream of the motor commands, top-down, reflected by the N2 wave in Nogo condition), which were not strongly present in ADHD adults here, and a reactive mode (late discontinuation of already committed motor commands, guided bottom-up and reflected by the increase of the P3) dominant in these patients. The experiment revealed subtle RI deficits, which are poorly detected by behavioural data. The analysis of the early P2 wave finally showed an insufficient depth of the perceptual analysis of sound targets (Go items) in ADHD adults, but also their ability to perform early filtering (sensory-gating).

Finally, a program of computerized attention exercises (10 sessions of 30 min each day) was developed to exercise the RI and stimulate several ways of becoming aware of this process. Experiment 6 assessed its effects on classical attention tests and on experiments 1 to 5, and then compared them between individual subjects with the effects of a control training (cross-over design). Because of their difficulties to be organized, few patients completed both parts of the program, but a case study detailed the progress of a female patient (AD) whose impulsivity and distraction control progressed after attentional training. The continuing progress one month after the end of this training was evaluated and the specificity of its effect, compared to that of the control training, was confirmed at AD. The gradual implementation of a new RI mode by AD is described using EEG data. Although the program's validation protocol is too cumbersome, the outcome encourages the use of the attention exercise program to alleviate the lack of ADHD-specific remediation tools.

Financement et laboratoire de rattachement

Cette thèse a pu être réalisée grâce à une allocation de recherche du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, délivrée par l'école doctorale Neurosciences et Cognition (NSCo). Elle a été réalisée au sein du Laboratoire Dynamique du Langage (DDL, UMR 5596 CNRS – Université Lyon 2) à Lyon.

Les différentes études présentées ont été menées dans le cadre du projet IDEEE (*Impulsivité et Distractibilité chez des adultes TDAH : Évaluation, Entraînement et EEG*; PI: Nathalie Bedoin) financé par le LabEx ASLAN (ANR-10-LABX-0081).

Remerciements

Je tiens à exprimer en premier lieu ma très grande gratitude envers ma directrice de thèse, le docteur Nathalie Bedoin, qui m'encadre depuis la première année de Master. Nathalie m'a permis de découvrir le monde fantastique de la recherche en neuropsychologie. Elle a su me faire confiance lorsque j'ai voulu mener une activité clinique en parallèle de la thèse. Merci de ta disponibilité, ta patience et ta bienveillance. Cela a vraiment été un immense plaisir et honneur de réaliser cette thèse avec toi.

Je remercie également très chaleureusement François Pellegrino d'avoir accepté d'être mon directeur. Ta disponibilité, ton écoute et tes conseils m'ont permis de mener à bien cette thèse.

Je remercie vivement les membres jury, Aurélie Bidet-Caulet, Anne Bonnefond, Philippe Kahanne et Marcela Perrone-Bertolotti qui ont accepté d'évaluer ce travail de thèse. Merci également à Cédric Bouquet et François Osiurak pour leurs conseils et leur appréciation de l'évolution de ce travail lors des comités de suivi de thèse.

Je tiens également à remercier François Pellegrino pour sa disponibilité, son écoute et ses conseils pour m'aider à mener cette thèse à bien.

Mes remerciements tout particuliers à Philippe Neuschwander qui a accepté d'être investigateur principal de cette étude et Valérie Neuschwander qui a fortement participé au recrutement des patients. Vous m'avez permis de mieux saisir les aspects cliniques et cognitifs du TDAH, ce qui a été précieux dans la création de l'entraînement informatisé.

Mes remerciements vont également aux membres du Laboratoire DDL, et à son directeur Antoine Guillaume, pour ces années passées ensemble. Le laboratoire était un lieu d'échanges passionnants et de découverte entre les différents axes. Merci à tous les membres de l'équipe DENDY. Un grand merci à Christophe pour ses précieux conseils en statistiques, à Christian pour son support informatique, à Jennifer pour son aide dans la création des scripts Matlab, à Manu pour la création des sons utilisés dans les expériences en EEG, à Linda et Rabia pour les aspects administratifs de cette thèse, merci aussi aux copines de bureau, Emilie, Marie, Natacha et Jennifer.

Un grand merci également à toute l'équipe du Service d'Epileptologie Clinique, des Troubles du Sommeil et de Neurologie Fonctionnelle de l'Enfant, qui m'ont accueilli dans le service. Je tiens tout particulièrement à remercier le Dr Alexis Arzimanoglou (chef de service), le Dr

Patricia Franco ainsi que mes merveilleux collègues neuropsychologues de l'HFME (et parfois anciens tuteurs) Faustine Ilski, Marie Gavanon et Vania Herbillon.

Merci aussi à mes collègues du Cabinet Paramédical Saint-Gervais, Justine Faure et Céline Petitjean, qui m'ont permis de débiter en douceur mon activité.

Je tiens également à remercier mes étudiantes, Marine Chalansonnet, Romane Ferre, Fanny Gaubert, Marine-Emilie Laplace, Lise-Yell Zoulef, qui ont participé avec moi à la passation des épreuves dans les écoles ou à l'université. Je remercie aussi Caroline Cretel et Chloé Ripoll que j'encadre cette année et qui se sont montrées formidables en fin de thèse.

Je remercie tous les participants de l'étude. Vos encouragements, vos questionnements et vos espoirs me poussent à poursuivre ce travail, en dehors du monde de la recherche, pour le mettre à disposition de tous.

Enfin, je tiens également à exprimer ma profonde gratitude envers ma famille et mes amis. Je remercie infiniment ma Maman qui a toujours été présente, bienveillante, positive et optimiste. Merci d'avoir toujours été là, d'avoir cru en moi et de m'avoir permis d'aller jusqu'au bout de ces études qui me passionnaient tant. Merci à ma Grany pour son amour, ses petits plats mitonnés et pour ses corrections orthographiques. Merci à mon Papé pour ses conseils, ses travaux manuels pour mes expériences et toute son affection. Merci à ma soeur, Alix, et à mon frère, Adrien, d'être là, tout le temps, je vous aime. Un grand merci à mon autre Adrien, mon chéri, pour avoir été aussi serein, calme, flegmatique pendant cette dernière année. Merci à mon petit Papa, Snez et ma toute petite soeur Anne. Je tiens à remercier Anne-Lise, ma tantinette spirituelle et fantastique ainsi que mes cousines adorées, Anaïs et Caroline (et leur soutien-macaron). Merci également à ma belle-famille : Martine, Alain, Nicolas et Sophie !

Un grand merci à tous les copains qui ont parfois vécus les aléas de la thèse malgré eux. Je remercie tout particulièrement Edwige (nos appels téléphoniques, nos cafés et nos perspectives de terres inconnues ont été vivifiants), Hélène (ma copine d'études, de voyages indiens, Lyon sans toi ce n'est pas pareil), Leslie (pour nos conversations passionnantes, notamment en fin de thèse), Camille, Liu-Marie, Marie, Moustapha, Raphaëlle et Julie (merveilleux depuis toujours).

Une pensée émue pour mon arrière-grand-mère, Lucienne, qui m'a toujours poussée à donner le meilleur de moi-même et à Axelle, mon amie, qui m'a tellement appris et qui nous manque à tous beaucoup. Pas une journée ne passe sans que l'on pense à vous et je souhaitais donc vous dédier cette thèse.

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE.....	1
1. LE TROUBLE DEFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITE : SPECIFICITES A L'AGE ADULTE	3
1.1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	3
1.2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DU TDAH CHEZ L'ADULTE.....	4
1.2.1. <i>Une triade de symptômes</i>	4
1.2.2. <i>Classifications du TDAH</i>	8
1.2.3. <i>Comorbidités</i>	10
1.2.4. <i>Potentialité et TDAH</i>	11
1.3. ÉTIOLOGIE DU TROUBLE.....	13
1.3.1. <i>Facteurs génétiques</i>	13
1.3.2. <i>Facteurs neurologiques</i>	14
1.3.3. <i>Facteurs neurophysiologiques</i>	15
1.3.4. <i>Facteurs environnementaux</i>	17
1.4. LES MODELES NEUROCOGNITIFS DU TDAH.....	18
1.4.1. <i>Le modèle du Déficit Inhibiteur, Barkley (1997)</i>	18
1.4.2. <i>Le modèle Dual Pathway (double voie), Sonuga-Barke (2002)</i>	22
1.4.3. <i>Apports de l'imagerie : le défaut de connectivité</i>	25
1.5. PRISES EN CHARGES DU TDAH	25
1.5.1. <i>Thérapie médicamenteuse</i>	25
1.5.2. <i>Alternatives thérapeutiques</i>	26
2. DEUX MECANISMES SPECIFIQUEMENT DEFICITAIRES DANS LE TDAH : L'INHIBITION DE REPONSE ET LA SUPPRESSION D'INTERFERENCE.....	29
2.1. INHIBITION AUTOMATIQUE OU CONTROLEE	29
2.2. L'INHIBITION DE REPONSE	29
2.2.1. <i>Le modèle de la régulation de l'action (Braver, 2012)</i>	29
2.2.2. <i>Corrélat EEG de l'inhibition de réponse</i>	30
2.2.3. <i>Évaluation neuropsychologique de l'impulsivité</i>	40
2.3. LE CONTROLE DE LA DISTRACTIBILITE	42
2.3.1. <i>Apports de l'imagerie</i>	44
2.3.2. <i>Lien entre inhibition de réponse et suppression d'interférence</i>	45
2.4. EFFET DE L'AGE SUR LE CONTROLE ATTENTIONNEL.....	48
2.4.1. <i>Distractibilité et avancée en âge</i>	48
2.4.2. <i>Contrôle de l'inhibition de réponse et avancée en âge</i>	52
2.4.3. <i>Vigilance et avancée en âge</i>	53

3. OBJECTIF DE LA THESE	55
PARTIE EXPERIMENTALE.....	58
4. DESCRIPTION DES PARTICIPANTS	59
4.1. LIEU DE RECHERCHE ET RECRUTEMENT.....	59
4.2. SELECTION ET EXCLUSION.....	60
4.3. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	60
5. ÉTUDE 1 : ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE DE L'IMPULSIVITE ET DE LA DISTRACTIBILITE CHEZ LES ADULTES TDAH.....	62
5.1. PRINCIPAUX OBJECTIFS.....	62
5.2. PROCEDURE GENERALE DE L'ÉTUDE 1.....	62
5.3. DESCRIPTION DU BILAN NEUROPSYCHOLOGIQUE.....	63
5.3.1. <i>Entretien clinique : Anamnèse et historique du trouble</i>	64
5.3.2. <i>Échelles auto-rapportées du trouble et de son impact sur la vie quotidienne</i>	64
5.3.3. <i>Épreuves standardisées</i>	65
5.4. EXPERIENCE 1 : ÉVALUER L'IMPULSIVITE EN MODALITE AUDITIVE (<i>NOGOBREF</i>)	67
5.4.1. <i>Principe de l'expérience</i>	67
5.4.2. <i>Hypothèses</i>	69
5.4.3. <i>Méthode</i>	69
5.4.4. <i>Résultats</i>	76
5.4.5. <i>Discussion</i>	89
5.5. EXPERIENCE 2 : ÉVALUER LES CAPACITES D'INHIBITION DE REPONSE DANS LE CONTEXTE D'UNE TACHE DIFFICILE (<i>INHIBISWITCH</i>)	100
5.5.1. <i>Principe de l'expérience</i>	100
5.5.2. <i>Hypothèses</i>	101
5.5.3. <i>Méthode</i>	102
5.5.4. <i>Résultats</i>	105
5.5.5. <i>Discussion</i>	122
5.6. EXPERIENCE 3 : ÉVALUER LA DISTRACTIBILITE AUDITIVE LORS D'UNE TACHE VISUELLE (<i>AUDISTRA</i>).....	131
5.6.1. <i>Principe de l'expérience</i>	131
5.6.2. <i>Hypothèses</i>	132
5.6.3. <i>Méthode</i>	133
5.6.4. <i>Résultats</i>	134
5.6.5. <i>Discussion</i>	149
5.7. EXPERIENCE 4 : ÉVALUER LA VIGILANCE EN MODALITE AUDITIVE (<i>VIGI</i>)	157
5.7.1. <i>Principe de l'expérience</i>	157
5.7.2. <i>Hypothèses</i>	158
5.7.3. <i>Méthode</i>	158

5.7.4.	<i>Résultats</i>	159
5.7.5.	<i>Discussion</i>	167
6.	ÉTUDE 2 : CORRELATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE L'IMPULSIVITE CHEZ LES ADULTES TDAH.....	173
6.1.	PRINCIPE DE L'EXPERIENCE 5 : <i>NOGODIT</i>	173
6.2.	HYPOTHESES	173
6.1.	METHODE	174
6.1.1.	<i>Participants</i>	174
6.1.2.	<i>Procédure d'analyse des EEG</i>	174
6.1.3.	<i>Stimuli</i>	176
6.1.4.	<i>Procédure</i>	176
6.2.	RESULTATS	177
6.2.1.	<i>Onde N2</i>	177
6.2.2.	<i>Onde P3</i>	182
6.2.3.	<i>Onde P2</i>	185
6.3.	DISCUSSION	188
6.3.1.	<i>Particularités des mécanismes inhibiteurs précoces des adultes TDAH</i>	188
6.3.2.	<i>Particularités de l'inhibition réfléchie des adultes TDAH</i>	196
6.3.3.	<i>Particularités de l'inhibition réactive des adultes TDAH</i>	199
7.	ÉTUDE 3 : REMEDIATION COGNITIVE INFORMATISEE DE L'IMPULSIVITE ET DE LA DISTRACTIBILITE CHEZ DES ADULTES TDAH.....	203
7.1.	PRINCIPAUX OBJECTIFS ET HYPOTHESES.....	203
7.2.	METHODE	203
7.2.1.	<i>Participants</i>	203
7.2.2.	<i>Procédure</i>	204
7.2.3.	<i>Exercices de l'entraînement au contrôle attentionnel</i>	208
7.2.4.	<i>Entraînement contrôle (Livre-audio)</i>	213
7.2.5.	<i>Matériel et programmation</i>	214
7.3.	RESULTATS	215
7.3.1.	<i>Analyse des résultats</i>	215
7.3.2.	<i>Description clinique du patient</i>	215
7.3.3.	<i>Difficultés et évolution d'AD en impulsivité</i>	216
7.3.4.	<i>Difficultés et évolution d'AD en distractibilité</i>	234
7.3.5.	<i>Difficultés et évolution d'AD en flexibilité</i>	236
7.3.6.	<i>Difficultés et évolution d'AD en vigilance</i>	237
7.4.	EN RESUME	237
	DISCUSSION	239
	CONCLUSION	258

INTRODUCTION GENERALE

1. Le Trouble Déficitaires de l'Attention avec ou sans Hyperactivité : spécificités à l'âge adulte

1.1. Données épidémiologiques

Le Trouble Déficitaires de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) est l'un des troubles neurodéveloppementaux les plus courants. Sa prévalence chez l'enfant se situe entre 5 et 10% à travers le monde (Polanczyk & Rohde, 2007). En France, elle serait de 3,5% à 5,6% (Lecendreux, 2011) et plus élevée chez les garçons que chez les filles puisque le ratio serait de 2.21:1 (Ramtekkar, Reiersen, Todorov, & Todd, 2010; Barkley, 2014).

Longtemps perçue comme une pathologie présente uniquement pendant l'enfance, sa persistance à l'âge adulte est encore appréciée avec une faible précision. En effet, selon certaines études, elle se maintiendrait dans seulement 5% des cas (Gittelman, Mannuzza, Shenker, & Bonagura, 1985; S. Mannuzza & Klein, 2000) mais d'autres estiment sa persistance à plus de 60% (Faraone, Biederman, & Mick, 2006; Sibley et al., 2017; Simon, Czobor, Bálint, Mészáros, & Bitter, 2009; Turgay et al., 2012). L'une des raisons avancées pour expliquer de telles différences d'estimation est la variabilité des mesures cliniques et comportementales utilisées (Faraone et al., 2006; Salvatore Mannuzza, Klein, & Moulton, 2003). En effet, la méta-analyse de 303 articles sur le TDAH réalisée par l'équipe de Polanczyk et al. (G. Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman, & Rohde, 2007) révèle que l'hétérogénéité des résultats est associée à de fortes divergences méthodologiques entre les articles. Le modèle de méta-régressions multivariées montre qu'en fonction des critères diagnostiques employés (DSM-IV, CIM-10), mais aussi de la source des informations (hétéro- ou auto-évaluation) et du choix des critères de la gêne fonctionnelle, la prévalence estimée varie de manière significative. L'analyse de la variabilité du trouble chez l'adulte en fonction du continent n'a cependant pas fait ressortir de différences significatives, exceptée la prévalence plus forte en Amérique du Nord par rapport à l'Europe d'une part, et à l'Afrique d'autre part.

En dehors des différences méthodologiques, une autre explication peut être évoquée à l'origine des difficultés à évaluer la persistance du trouble chez l'adulte. L'hyperactivité, symptôme le plus visible du TDAH, s'atténue avec l'âge, à la fois sous l'effet de la maturation cérébrale des aires impliquées dans les réseaux attentionnels (Kessler et al., 2010), et avec la mise en place de mécanismes compensatoires limitant la visibilité des symptômes. Pourtant, la rémission est rarement complète et reste peu prédictible (van Koot, & Verhulst, 2007). Les

compensations sont aussi très coûteuses en termes de ressources attentionnelles et leur efficacité est limitée.

Certaines évaluations du TDAH chez l'adulte restent très polarisées sur l'hyperactivité, qui n'est qu'un des symptômes de cette pathologie. D'après des analyses portant sur les autres symptômes du TDAH, l'impulsivité et la distractibilité, ceux-ci perdureraient dans près de 2/3 des cas à l'adolescence (Barkley, Fischer, Smallish, & Fletcher, 2002) et dans 11% des cas au-delà de 26 ans (S. Mannuzza & Klein, 2000).

Dans l'ensemble, la prévalence du TDAH chez l'adulte est sans doute encore sous-estimée, et la prise en compte de la persistance du trouble chez beaucoup de patients fait émerger de légitimes préoccupations. Les retentissements personnels et sociaux sont en effet différents chez l'adulte et peu de réponses sont encore proposées à l'ampleur du problème.

1.2. Caractéristiques cliniques du TDAH chez l'adulte

1.2.1. Une triade de symptômes

Trois symptômes majeurs sont observés dans le TDAH : l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité.

L'**inattention** traduit la combinaison de dysfonctionnements multiples : plusieurs mécanismes attentionnels impliqués dans la sélection volontaire de l'information, la focalisation de l'attention, la suppression volontaire de distracteurs endogènes et exogènes seraient déficitaires, et le maintien de l'attention dans le temps serait aussi perturbé (Klorman, 1991; Losier, McGrath, & Klein, 1996; Seidman, 2006).

Plus discrète que les symptomatologies impulsive et hyperactive, la forme inattentive du TDAH est pourtant la présentation clinique dominante à l'âge adulte (Biederman, Mick, & Faraone, 2000). La persistance de l'inattention concernerait 40% des patients TDAH adultes, alors que seuls 3% des adultes sans pathologie en souffrent (Gallagher & Blader, 2001).

Sur le plan comportemental, l'inattention est repérée à travers les difficultés à suivre attentivement une longue conversation, à finaliser des tâches monotones, peu intéressantes. L'inattention retentit aussi négativement sur l'organisation des tâches du quotidien, ce qui fait l'objet de plaintes fréquentes de la part des patients. Elle est responsable de nombreuses difficultés d'adaptation familiale, sociale et professionnelle.

Sur le plan clinique, l'évaluation neuropsychologique à l'âge adulte permet de quantifier ce type de difficultés afin de proposer des prises en charge adaptées aux difficultés des patients. Chez l'enfant, un faible niveau d'alerte phasique caractérise les formes de TDAH combinant

inattention et hyperactivité (Booth, Carlson, & Tucker, 2007; Mullane, Corkum, Klein, McLaughlin, & Lawrence, 2010; Smith, Johnstone, & Barry, 2004). Chez l'adulte, elle transparaît dans les fluctuations attentionnelles, marqueurs d'une attention labile manifestée par un écart-type important des temps de réponse dans les tests, avec de nombreuses latences extrêmement courtes. L'inattention chez l'adulte est aussi associée à un tracé EEG souvent atypique au repos (Adolfsson, Sorensen, & Lundervold, 2008; Castellanos, Sonuga-Barke, Milham, & Tannock, 2006). Une faible mémoire de travail est un autre indicateur de l'inattention (Fried et al., 2016; Martinussen, Hayden, Hogg-Johnson, & Tannock, 2005). La présentation inattentive pure se distingue des autres présentations par une capacité de traitement de l'information et d'attention sélective déficitaire (Lahey & Carlson, 1991). L'ensemble des processus attentionnels n'est cependant pas déficitaire, les capacités d'orientation de l'attention spatiale seraient par exemple relativement préservées (Adolfsson et al., 2008; Booth et al., 2007; Dransdahl, Westerhausen, Haavik, Hugdahl, & Plessen, 2011; Johnson et al., 2008; Mullane et al., 2010), car seule une réduction des ressources attentionnelles allouées au traitement des indices spatiaux guidant cette orientation est observée (Kratz et al., 2012).

L'**hyperactivité motrice** est un autre symptôme du TDAH, sous-tendu cette fois par un manque de contrôle de l'activité. Elle n'accompagne pas nécessairement le trouble de l'attention, ce qui peut retarder le diagnostic de TDAH et expliquer une partie des diagnostics posés tardivement, parfois seulement à l'âge adulte. Elle donne lieu à une agitation motrice dont l'intensité peut varier selon l'environnement (loisirs, travail). Rester assis sans bouger ni toucher aux objets à proximité est très difficile pour les enfants hyperactifs. À l'adolescence, l'hyperactivité diminue et parfois se stabilise, laissant place à un sentiment intérieur de nervosité, d'agitation et/ou d'impatience, parfois associé au développement d'un comportement antisocial. À l'âge adulte, bien qu'une certaine agitation intérieure soit encore ressentie, l'hyperactivité est atténuée (Busch et al., 2002), ce qui fait passer au premier plan du tableau clinique l'impulsivité et les difficultés de planification. Certains patients trouvent des moyens pour canaliser une énergie difficile à contrôler en pratiquant de façon anormalement intensive un sport ou en multipliant les tâches au travail afin de se sentir occupé.

L'**impulsivité** est le troisième élément de la triade de symptômes dans le TDAH. Lors de situations non-routinières, un ensemble de processus particuliers permet de s'adapter. En effet, les comportements appris ou le conditionnement ne suffisant plus, il est nécessaire de définir un but et les objectifs nécessaires à sa réalisation, de planifier une stratégie, de contrôler son exécution puis d'en vérifier le résultat (Allain & Le Gall, 2008). Ces composantes font recours à des traitements de haut niveau relevant des fonctions exécutives qui contrôlent et régulent les activités cognitives (Baddeley, 1990 ; Shallice, 1988). Concrètement, ils sont

impliqués dans les situations nouvelles, mais aussi lors d'une recherche d'erreurs, d'une supervision attentionnelle, d'une réalisation simultanée de plusieurs tâches, ou lorsque des réponses automatisées doivent être inhibées à cause de leur inadaptation au contexte (Rabbitt, 1997). Une perturbation de l'inhibition volontaire des réponses automatiques se traduit par l'impulsivité. Elle empêche de restreindre les comportements inadaptés, ce qui affecte les sphères motrice, cognitive et affective (Plichta & Scheres, 2014). Comme l'inattention et les difficultés de concentration, l'impulsivité est une perturbation de l'autorégulation. Leur autre point commun est de se modifier fortement à la période où l'enfant à développement typique fréquente l'école primaire et le collège (Kochanska, Murray, & Harlan, 2000).

La particularité du contrôle de l'inhibition est de relever clairement des fonctions exécutives, contrairement à l'inattention. Il est donc important de dissocier le déficit de l'inhibition (i.e., l'impulsivité) de l'inattention et de l'impulsivité pour mieux comprendre la nature des anomalies sous-jacentes et de préciser le diagnostic. Sur le plan comportemental, face à un événement, l'impulsivité conduit à produire des paroles ou actions indépendamment d'une réflexion globale sur leurs conséquences, ce qui perturbe les interactions sociales et entraîne souvent des conflits. A l'école, cela peut se traduire généralement par des sollicitations anormalement répétées de la part des enfants TDAH, ce qui entrave le bon déroulement de la classe (Posavac, Sheridan, & Posavac, 1999). Lorsqu'elle persiste à l'âge adulte, l'impulsivité du TDAH perturbe encore le quotidien par des réponses souvent prématurées, une difficulté à différer les besoins et des actes perçus comme irréfléchis par l'entourage et le patient lui-même, et par conséquent un sentiment de culpabilité et une dégradation de la confiance en soi. En cas de TDAH à l'âge adulte, l'impulsivité a aussi la particularité de retentir négativement sur des décisions aux enjeux plus importants que pendant l'enfance. L'encadrement est plus faible alors que les responsabilités augmentent, et l'impulsivité freine l'accès à une plus grande autonomie vécue dans la sérénité. A l'âge adulte, les risques sont aussi accrus, avec un accès plus facile à des substances ou à des activités présentant des dangers : le TDAH est connu pour accroître les risques de comportements addictifs par rapport à l'alcool, aux drogues, aux jeux... Elle constitue non seulement un facteur de risque d'initiation précoce à l'utilisation de substances psychoactives, mais est aussi associée à une durée plus élevée de la dépendance et à une rémission deux fois plus lente (Timothy Wilens, Morrison, & Prince, 2011). Alors que seulement 10% de la population adulte non atteinte de TDAH est concernée par une addiction à des substances illicites, 19% des adultes TDAH sont dans ce cas (Gallagher & Blader, 2001).

Lors de l'évaluation neuropsychologique, l'impulsivité est parfois masquée dans les performances des adultes TDAH par un habile échange Ralentissement/Exactitude : des réponses anormalement lentes leur évitent de répondre avant de suffisamment réfléchir, et de

commettre de fausses alarmes. Cette stratégie est adaptée, mais elle est par eux pratiquée au prix d'efforts massifs. L'enregistrement des potentiels évoqués (Evoked Response Potentials, ERP) dans des épreuves requérant l'inhibition volontaire de réponse révèle des anomalies de l'activité neuronale qui l'accompagne, même lorsqu'elle est réussie par les patients TDAH. Les corrélats ERP de l'inhibition, souvent atypiques, peuvent alors mettre à jour la persistance des difficultés, malgré des performances correctes, et révéler les efforts démesurés pour les dépasser, expliquant en partie la fatigabilité des patients.

L'impulsivité peut être objectivée dans des expériences (Lijffijt, Kenemans, Verbaten, & van Engeland, 2005) où des réponses automatisées doivent être contrôlées, réprimées, au profit du maintien en mémoire d'une représentation des instructions. Les paradigmes de Stop-Signal et de Go/Nogo ont été largement utilisés pour les recherches sur le TDAH, comme pour l'évaluation clinique des déficits (Epstein et al., 2003; Lijffijt et al., 2005). Souvent réalisées par le biais d'épreuves informatisées mesurant les temps de réponses face à un choix entre deux comportements (répondre ou ne pas répondre), ces deux tâches révèlent différentes facettes du déficit inhibiteur. Le Stop-Signal renseigne sur la latence des temps de réponse et le Go/Nogo sur les capacités à inhiber une réponse motrice déjà largement engagée (pour plus d'informations, se référer à la partie 2.2.3). Leur avantage est d'apporter des informations objectives, basées sur les performances, complément précieux aux réponses apportées par l'usage de simples questionnaires. L'analyse détaillée des performances dans des épreuves de Go/Nogo fournit deux types d'indices pertinents pour le TDAH : les oublis de réponse pour les cibles reflètent l'inattention, et les réponses aux stimuli pour lesquels il faudrait se retenir de répondre sont des fausses alarmes révélatrices de l'impulsivité. Ces deux mesures ne sont pas corrélées ($r = .06$), contrairement aux indices fournis pour ces deux compétences par les réponses aux questionnaires remplis par les proches ($r = .52$) ou les enseignants ($r = .70$) (Bezdjian, Baker, Lozano, & Raine, 2009). Les tests de Go/Nogo sont donc mieux à même de fournir des évaluations plus dissociées de ces deux déficits. Enfin, dans le TDAH, l'impulsivité est rarement le seul déficit des fonctions exécutives et elle doit être replacée dans ce contexte. D'autres compétences exécutives auxquelles l'inhibition n'est pas totalement étrangère sont perturbées dans le TDAH, notamment la flexibilité mentale, la planification, et la mémoire de travail (Martel, Nikolas, & Nigg, 2007; Mehta, Calloway, & Sahakian, 2000; Toplak, Jain, & Tannock, 2005; Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone, & Pennington, 2005). Ces difficultés, associées à des anomalies neuro-anatomiques et fonctionnelles des réseaux impliqués dans le contrôle exécutif (voir partie 1.3.2), ont conduit à le positionner au cœur des modèles explicatifs du TDAH (Barkley, 1997a; Castellanos et al., 2006; Sagvolden, Johansen, Aase, & Russell, 2005; Sonuga-Barke, 2003). Toutefois, les liens entre la symptomatologie du TDAH et le

dysfonctionnement exécutif sont encore débattus. En effet, la grande variabilité interindividuelle du dysfonctionnement exécutif ne permet actuellement pas de prédire la présentation clinique du patient (Barkley, Fischer, Smallish, & Fletcher, 2006; Faraone et al., 2006; Martel et al., 2007).

D'autre part, l'hypothèse d'un délai de maturation cérébrale entraînant ces difficultés est remis en question par des études montrant une absence de différence entre les groupes d'adolescents TDAH entre 13 et 17 ans (Martel et al., 2007).

Enfin, comme les fonctions perturbées dans le TDAH sont de haut niveau, leur trajectoire développementale est lente et leur étude chez des patients adultes ne peut se baser sur les seules données issues des travaux chez l'enfant atteint de cette pathologie. Or, aujourd'hui, nous ne disposons que de peu de connaissances sur les déficits sous-jacents au TDAH des adultes (Woltering, Liu, Rokeach, & Tannock, 2013).

1.2.2. Classifications du TDAH

La classification la plus couramment utilisée pour diagnostiquer le TDAH est proposée par le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-5, (American Psychiatric Association, 2013)). Le diagnostic repose sur 16 descriptions cliniques. Le patient doit dire si chacune d'elle, énoncée oralement, lui correspond ou non. Huit critères sont relatifs à l'inattention (par exemple : tendance à ne pas écouter quand on parle personnellement à la personne ou encore difficultés à organiser les activités) et huit renvoient à l'hyperactivité/impulsivité (par exemple : « a souvent du mal à se tenir tranquille dans les activités de loisirs » ou « interrompt souvent les autres » ou « parle trop »). Le diagnostic peut être posé si le nombre de critères remplis est supérieur ou égal à cinq chez l'adulte (six chez les enfants), s'ils sont apparus avant l'âge de 12 ans, s'ils sont observés dans plusieurs environnements (famille, travail), s'ils interfèrent avec le fonctionnement social, scolaire ou professionnel et s'ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble. Selon le type de critères remplis, trois présentations du trouble sont observées : la présentation avec inattention prédominante, la présentation avec hyperactivité/impulsivité prédominante et la présentation combinée (inattention et hyperactivité/impulsivité présents).

Bien que couramment utilisés, les critères du DSM-5 sont sujets à certaines critiques. Premièrement, le diagnostic, tel que proposé dans le DSM, est principalement inspiré de données recueillies chez l'enfant (Riccio et al., 2005) et il ne prend donc pas en compte l'évolution développementale du TDAH, alors que l'attention se développe sur une longue période. La limite d'âge choisie pour l'apparition des symptômes, 12 ans, est un autre point

critiquable : cet âge a été fixé assez arbitrairement et le souvenir du comportement pendant l'enfance ne serait pas un facteur déterminant (Barkley, 1997b). Ce critère est limité par la subjectivité de l'introspection et peut subir de nombreux biais. En cas d'investigation tardive, il reste toutefois leur seul garant d'un trouble neurodéveloppemental, ayant bien émergé durant l'enfance. La troisième limite des critères du DSM vient d'une tendance fréquente des patients à sous-estimer leurs difficultés, ce qui a une forte incidence sur un diagnostic pouvant être, comme celui-ci, remis en question à partir de l'absence d'un seul critère même lorsque la gêne fonctionnelle est très présente (Willcutt, 2012). Une quatrième critique porte sur l'absence de prise en compte d'un état de rémission partielle pour certains aspects du trouble. Cinquièmement, les symptômes choisis comme critères de référence sont connus pour tendre à diminuer avec l'âge, et ils peuvent échapper à l'observation ainsi qu'à l'introspection. Aussi, leur légitimité dans un contexte de diagnostic tardif est-elle remise en question (Biederman et al., 2000). Sixièmement, et de façon plus générale, la distinction entre les trois présentations du TDAH se justifierait peu en pratique clinique. Une méta-analyse réalisée sur 546 études ne montre pas de différences significatives entre ces trois présentations considérées deux à deux (Inattentive, Hyperactive/Impulsive, Mixte), si ce n'est entre les deux extrêmes (i.e., présentations inattentive et hyperactive/impulsive) (Willcutt, 2012). Un point positif est la prise en compte de la sévérité du trouble, mais l'intérêt reste limité puisqu'aucun lien n'a pu être établi entre la sévérité des symptômes et la gêne fonctionnelle. Au final, devant de telles critiques, certains auteurs proposent de s'intéresser davantage aux symptômes associés au TDAH tels que la procrastination, la labilité de l'humeur et de la motivation, la faible conscience du temps et les troubles du sommeil (M. A. Davidson, 2008), et une place pour ces aspects paraît intéressante dans l'entretien clinique. Certains groupes de réflexion proposent d'ailleurs des adaptations de l'entretien clinique afin de mieux caractériser le fonctionnement des adultes TDAH (CADDRA), mais cette tendance reste encore marginale. Une proposition avancée par certains chercheurs est d'élaborer des critères de référence développementale plutôt que des critères de référence diagnostique (M. A. Davidson, 2008). L'évaluation ne se porterait plus sur des critères cliniques issus des recherches menées chez l'enfant, comme c'est le cas dans le DSM-5, mais s'intéresserait aux difficultés rencontrées à chaque âge. Cette démarche permettrait d'intégrer les symptômes associés ainsi que des dimensions psycho-affectives peu étudiées actuellement.

D'autres classifications existent, avec une terminologie et une symptomatologie différente. Dans la Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent (CFTMEA, 2000), le TDAH se rapproche de l'Hyperkinésie avec Trouble de l'Attention et Instabilité Motrice où l'on observe, des difficultés psychiques (fixer l'attention,

l'impulsivité, la désorganisation) et sur le plan moteur (agitation motrice, hyperactivité). La classification de la CIM-10 (proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé) classe quant à elle le TDAH dans les troubles hyperkinétiques sous la mention « Perturbation de l'activité et de l'attention ». Ces deux dernières classifications de référence constituent des alternatives. Elles ont toutefois l'inconvénient de ne pas considérer le déficit d'attention comme le facteur majeur, mais comme un simple déficit secondaire à l'hyperkinésie, ce qui incite à les délaissier lorsqu'on adopte une approche cognitive. D'autre part, les aspects comportementaux et développementaux, psychologiques et cognitifs ne sont pas clairement différenciés, ce qui peut complexifier le parcours de diagnostic et de soin (Lecendreux, 2011).

1.2.3. Comorbidités

Le TDAH est associé à une comorbidité dans plus de 66% des cas pendant l'enfance (Masi & Gignac, 2017) et dans 75% des cas à l'âge adulte (Camodeca, Micoulaud-Franchi, Gabelle, Dauvilliers, & Lopez, 2015). Chez l'enfant, il est souvent associé à un Trouble d'Opposition avec Provocation (46,9%), à un Trouble de l'Humeur (27,9%), à un Trouble des Conduites (18,5%), à un Trouble de l'Élimination (18,5%), à un Trouble Anxieux (16,7%) ou encore à des tics (9,5%) (Taurines et al., 2010). Des troubles de la personnalité seraient également fréquemment retrouvés pendant l'enfance des patients TDAH (Catale & Meulemans, 2013; Jarrett, 2016). Chez les adolescents, le risque de développer des conduites délinquantes, toxicomaniaques ou des grossesses précoces serait deux à quatre fois plus élevé en cas de TDAH (Barbaresi, Katusic, Colligan, Weaver, & Jacobsen, 2007; Barkley et al., 2002; Molina, Pelham, Gnagy, Thompson, & Marshal, 2007). Chez les adultes et les personnes âgées, le TDAH est souvent décrit en co-occurrence avec la dépression (54%), l'anxiété (42%) et des troubles bipolaires (8%) (Brod, Schmitt, Goodwin, Hodgkins, & Niebler, 2012). Lorsque ces symptômes associés au TDAH sont très marqués, cela conduit particulièrement à une mauvaise gestion des finances et du temps, une motivation labile, de la procrastination, des risques accrus d'obésité et d'insomnie (Curtin, Pagoto, & Mick, 2013; Camodeca et al., 2015). La présence de telles comorbidités va aussi de pair avec des difficultés à trouver et conserver un emploi (Küpper et al., 2012), une tendance accrue à se placer dans des situations à risques (pratiques de sports extrêmes, recel et abus de drogues, alcool, relations sexuelles non protégées, problèmes de conduite automobile) (Barkley et al., 2002; R. A. Barkley & Cox, 2007; Reimer, Mehler, D'Ambrosio, & Fried, 2010; Matthies, Philipsen, & Svaldi, 2012). La présence de ces comorbidités rend le diagnostic encore plus difficile et contribue à l'hétérogénéité phénotypique du trouble. Enfin, le TDAH est également souvent associé à d'autres troubles neuro-développementaux notamment la dyslexie (dans 30% des cas) (Semrud-Clikeman et al., 1992),

mais aussi à des conditions médicales comme les migraines (Parisi et al., 2014), des troubles du sommeil (Samuele Cortese et al., 2013), et plus curieusement les atopies (M.-H. Chen et al., 2014), les rhinites allergiques (Melamed & Heffron, 2016).

L'intégration scolaire est difficile. De nombreux décrochages attentionnels (surtout dans les formes inattentives) ainsi que des difficultés motivationnelles augmentent la fréquence des redoublements dans cette population (Vantalon, 2014). Les enfants TDAH ont souvent des difficultés à entrer dans l'apprentissage du décodage graphème-phonème, l'écriture est longtemps peu lisible et les règles d'orthographe ainsi que de mathématiques sont particulièrement longues à acquérir (DuPaul, Gormley, & Laracy, 2014; Friedman, Rapport, Orban, Eckrich, & Calub, 2017; Martinussen et al., 2005).

L'intégration sociale est également difficile : des actes et des paroles inappropriés ou irréfléchis (impulsifs) peuvent blesser l'entourage familial, scolaire et amical (Catale & Meulemans, 2013).

1.2.4. Potentialité et TDAH

Parfois vécues comme un handicap, les particularités attentionnelles des TDAH ne semblent toutefois par faire obstacle à leur créativité et à leur sens artistique. En effet, de nombreux artistes présentent des troubles de l'attention ; parmi les plus connus, le poète Edgar Allan Poe, le compositeur Ludwig van Beethoven ainsi que le dessinateur Walt Disney. Il est toutefois curieux de constater que très peu d'études se sont intéressées à cette force créative, qui est pourtant souvent décrite par les patients.

Abraham et al. (2006) se sont intéressés à la capacité de découverte de solutions innovantes à un problème. Ils demandaient par exemple de dessiner un animal d'une autre planète, après avoir vu une série d'animaux présents sur Terre. Les adolescents TDAH ainsi testés étaient moins influencés par le contexte des exemples et généraient plus facilement des images qui n'étaient pas de simples chimères associant des morceaux d'un animal à un autre, mais relevaient vraiment de l'invention, en sortant du cadre des règles organisant la vie animale sur Terre : ils proposaient notamment des corps non-symétriques et associaient à un animal connu des attributs non-empruntés à d'autres et très étonnants. Les troubles attentionnels ne sont donc pas un frein dans ce domaine, et il est aussi possible qu'ils contribuent positivement à la créativité.

L'une des hypothèses avancées pour expliquer cet avantage est que le faible contrôle inhibiteur des patients TDAH leur permettrait de développer des réponses alternatives qui sont au contraire filtrées ou écartées délibérément par les personnes sans troubles de l'inhibition, en

raison de leur faible probabilité ou vraisemblance (Carson, Peterson, & Higgins, 2003; White & Shah, 2011). La présentation Hyperactive-Impulsive est d'ailleurs celle qui est corrélée au plus haut niveau de créativité (Boot, Neuvicka, & Baas, 2017).

Le faible contrôle de la distractibilité aurait également un effet bénéfique dans le processus créatif, puisqu'il permettrait aux patients TDAH de ne pas se focaliser sur une réponse en particulier mais de vagabonder entre différentes idées générées aléatoirement (Abraham et al., 2006; Glazer, 2009). Certains symptômes secondaires tels que les conduites à risques, l'hyperactivité, la désinhibition et l'extraversion contribueraient aussi à l'expression libre de solutions originales aux problèmes (Baas, Roskes, Sligte, Nijstad, & De Dreu, 2013; Boot et al., 2017; Sagvolden et al., 2005; Toplak et al., 2005).

En dépit de cette capacité importante à avoir des idées innovantes, les patients TDAH peuvent rarement vivre des produits de leur inventivité, car ils ont du mal à les développer, les étayer et les ancrer dans le contexte. L'imagerie mentale employée, bien que plus créative chez les TDAH, serait faiblement élaborée et peu fonctionnelle (Abraham et al., 2006). D'autres études aboutissent à cette conclusion : elles montrent que des personnes TDAH génèrent plus facilement des solutions créatives mais ne parviennent pas à les approfondir suffisamment pour apprécier leurs conséquences. (Boot et al., 2017; White & Shah, 2011). Sur le plan de la réalisation de leurs idées, ils ont donc besoin d'aide, d'un entourage bienveillant, également capable de les relayer sur le plan de la mise en œuvre des idées, ceci pour le bien de la collectivité. C'est d'ailleurs ainsi que la présence constante de quelques individus TDAH dans des groupes sociaux est expliquée, dans une perspective évolutionniste.

Cette capacité à s'extraire du contexte et à concevoir une situation dans son ensemble est valorisée et perçue comme un atout dans de nombreux emplois, notamment dans les NTIC. Elle n'est toutefois pas accompagnée d'un contrôle personnel de l'action dirigée vers un but, et l'absence de feedback sur la réalisation fait sans doute passer à côté de beaucoup de pistes de solutions intéressantes. Un travail au sein d'une équipe dans laquelle les atouts et les limites de chacun sont compris et tolérés peut permettre à tous de bénéficier de l'intégration d'une personne TDAH, car l'entourage est ici garant de la réalisation des solutions.

Dans ce contexte, au lieu de compter sur le seul entourage de la personne TDAH, il pourrait aussi être intéressant d'offrir dès le plus jeune âge aux enfants concernés des exercices créatifs où des objectifs seraient discutés, planifiés et où une vérification de chacune des étapes serait réalisée par l'enfant. Cette façon de fonctionner n'est pas spontanément mise en place par les personnes TDAH. Il serait donc utile de s'appuyer sur l'éducation pour les aider à développer des habitudes de fonctionnement très utiles à la valorisation future de leur potentiel

créatif, qui contribuerait aussi à améliorer leur estime d’eux-mêmes. Stimulant ainsi leur créativité, jouant sur leur motivation – surtout si l’on en connaît les particularités –, il serait ainsi possible de révéler de manière ludique les répercussions positives du TDAH, et de ne plus envisager celui-ci seulement comme un ensemble de déficits.

1.3. Étiologie du trouble

La présence de comorbidités ainsi que de trajectoires développementales très hétérogènes rend l’analyse étiologique du TDAH complexe. Une importante partie du trouble est expliquée par des aspects génétiques (Thapar, Cooper, Eyre, & Langley, 2013; Williams et al., 2010) mais, des facteurs de risques environnementaux ainsi que des anomalies cérébrales observables en neuro-imagerie complètent également la liste des facteurs déclenchants. En ce sens une approche épigénétique, où des facteurs de risques sous-jacents se traduisent sur le plan du phénotype en cas de facteurs déclenchant dans l’environnement, est communément employée dans l’étude de ce trouble afin de rendre compte de la pluralité de ses expressions cliniques.

1.3.1. Facteurs génétiques

Comme dans le cas de beaucoup de troubles neurodéveloppementaux, aucun gène n’explique à lui seul l’expression du TDAH chez les porteurs, mais l’origine du trouble serait paucigénique (quelques gènes déterminent la pathologie). De nombreuses études sur des cohortes de familles de TDAH, et notamment sur les jumeaux, ont été menées afin d’évaluer des candidats (gènes et génomes) influençant l’apparition de la pathologie.

Deux gènes-candidats impliqués dans la régulation du système dopaminergique, les gènes des récepteurs dopaminergiques D4 (DRD4) et D5 (DRD5), sont particulièrement corrélés à l’expression clinique du trouble (Li, Sham, Owen, & He, 2006). Un polymorphisme du gène DRD4 serait notamment associé à une persistance de la sévérité des symptômes à l’âge adulte (Biederman et al., 2009; Brinksma et al., 2017; Langley et al., 2009). D’autres variations génétiques contribueraient à l’émergence du trouble, que ce soit dans la régulation dopaminergique avec le gène codant le transport de la dopamine DAT1, ou dans la transmission synaptique avec les gènes SNAP25, NOS1, G1T1, LHPN3 et CDH-13 (pour une revue, Gallo & Posner, 2016) mais elles ne sont pas toujours corrélées à l’expression des symptômes, notamment en raison d’autres facteurs, les uns génétiques, les autres environnementaux et comorbides. Les recherches actuelles tentent de faire émerger des candidats génétiques afin de mieux cerner l’origine des difficultés cliniques, tout en s’inscrivant dans un contexte épigénétique, plus global.

Le score d'héritabilité chez des jumeaux monozygotes est de 70 à 90% (Faraone & Mick, 2010; Rietveld, Hudziak, Bartels, van Beijsterveldt, & Boomsma, 2004), ce qui en fait une pathologie particulièrement héritable (Vantalon, 2005). La grande prévalence de la génétique dans ce trouble a été établie par le biais d'études menées chez les jumeaux dizygotes, pour qui le score d'héritabilité se place entre 30 et 50%. D'autre part, le risque qu'un enfant développe un TDAH lorsqu'un des parents est atteint est de 57% (Biederman et al., 1995), ce qui est cinq fois plus élevé qu'habituellement.

L'héritabilité des principaux symptômes de ce trouble est également étudiée. Elle serait de 71% pour la présentation Inattentive et de 73% pour la présentation Impulsive/Hyperactive (Nikolas & Burt, 2010). Le facteur génétique aurait donc une valeur un peu plus prédictive pour la présentation Inattentive, présentation qui subirait par ailleurs assez peu les effets de l'environnement, du genre et de l'âge du patient, de même que du type d'informateur et des méthodes d'investigation utilisées. Pour ces auteurs, il serait donc plus pertinent de réaliser des études génétiques distinctes en fonction des présentations cliniques plutôt que sur les deux présentations confondues.

A l'âge adulte, le score d'héritabilité n'est plus que de 30%. Trois hypothèses ont été avancées concernant cette baisse : 1) cette diminution du pourcentage résulterait d'un biais méthodologique, car l'évaluation chez les enfants est basée sur des questionnaires à destination des familles et des enseignants (hétéro-questionnaires de type Conners) tandis que l'évaluation à l'âge adulte est essentiellement auto-rapportée (auto-questionnaires de type CAARS) (Chang, Lichtenstein, Asherson, & Larsson, 2013), 2) peu de liens ont été faits entre les facteurs de risques génétiques durant l'enfance et à l'âge adulte par le biais de cohortes de patients en longitudinal, la nature des liens étiologiques est donc encore méconnue (Brinksmas et al., 2017) et, 3) l'interaction génotype-environnement pourrait avoir un effet protecteur chez certains TDAH et favoriserait la diminution des symptômes avec l'âge (Boomsma et al., 2010). Cette dernière hypothèse permet d'envisager les facteurs environnementaux, notamment éducatifs, sous un jour potentiellement positif en cas de TDAH.

1.3.2. Facteurs neurologiques

La localisation des anomalies cérébrales dans le TDAH est cohérente avec leurs déficits attentionnels. Un délai de cinq ans dans la maturation postéro-antérieure ainsi qu'une densité corticale anormalement faible en région frontale par rapport aux aires temporales sont observés chez les enfants TDAH (Shaw et al., 2007). Des anomalies neurodéveloppementales concernent aussi le striatum droit (noyau caudé et putamen), le pallidum et le splénium, le corps calleux et

le vermis cérébelleux (Ellison-Wright, Ellison-Wright, & Bullmore, 2008; Frodl & Skokauskas, 2012; Valera, Faraone, Murray, & Seidman, 2007). Les réseaux cortico-sous-corticaux impliqués dans le contrôle de l'activité et de la pensée se développent donc de manière atypique, ce qui pourrait être rapproché de l'impulsivité, de la difficulté à supprimer les interférences et à réprimer l'agitation motrice. La densité de ces dernières structures se normalise parfois avec l'âge (Castellanos et al., 2002; Nakao, Radua, Rubia, & Mataix-Cols, 2011), mais pas celle du cortex cingulaire antérieur ni du cortex pré-frontal dorso-latéral (DLPFC), aires cérébrales déterminantes pour les fonctions exécutives (Makris, Biederman, Monuteaux, & Seidman, 2009; Seidman, Valera, & Makris, 2005) et cruciales pour le processus d'inhibition de réponse permettant le contrôle de l'impulsivité. Un lien entre la morphologie de ces aires préfrontales et les performances dans des tâches d'inhibition de réponses a d'ailleurs été décrit (Casey et al., 1997), ceci particulièrement pour le DLPFC (Rubia et al., 1999).

D'autres structures importantes pour des processus attentionnels ne relevant pas toujours ou pas seulement des fonctions exécutives, comme le lobule pariétal et le cervelet, ont aussi un volume réduit en cas de TDAH (Durstun et al., 2004; Sowell et al., 2003), et ce volume prédit l'importance de l'expression clinique du trouble (Castellanos et al., 2002). À l'inverse, d'autres structures ont une densité anormalement forte, qui pourrait être induite par un élagage synaptique insuffisant durant la maturation cérébrale (Brieber et al., 2007).

Enfin, des anomalies micro-structurelles (notamment au niveau de l'isthme et du splénium) sont observées chez les enfants TDAH. Contrairement aux anomalies macro-structurelles, elles ne diminueraient pas avec l'âge. Certains déficits spécifiques (comme la perception de parole) seraient alors présents, alors qu'ils ne sont pas précisément évalués en clinique dans le TDAH (Dramsahl, Westerhausen, Haavik, Hugdahl, & Plessen, 2012).

1.3.3. Facteurs neurophysiologiques

Le dysfonctionnement des fonctions exécutives dans le TDAH est lié à un déséquilibre des neurotransmetteurs, essentiellement deux catécholamines : la dopamine et la noradrénaline (Trifilieff et al., 2013). Il s'ensuit un dysfonctionnement des cortex préfrontal dorso-latéral et cingulaire antérieur, du striatum et du cervelet (Bush, Valera, & Seidman, 2005), régions cérébrales dont nous avons par ailleurs évoqué le développement atypique sur le plan neuroanatomique.

Un dérèglement de l'activité dopaminergique, issue du mésencéphale, empêcherait une modulation correcte du fonctionnement des aires préfrontales dans deux voies parallèles qui sous-tendent la sélection, l'initiation, l'exécution et l'inhibition de réponses motrices. La voie

directe (pré-fronto-striato-thalamo-corticale), qui amplifie les réponses corticales, serait activée de façon excessive par la dopamine dans le TDAH, ce qui accentuerait cette amplification, donnant lieu à des mouvements initiés trop facilement (Solanto, 2002). La voie indirecte, qui permet quant à elle de réduire les réponses corticales, ne recevrait pas suffisamment de dopamine, ce qui induirait là encore des réponses mal contrôlées, excessives, caractéristiques de l'hyperactivité, de la distractibilité et de l'impulsivité associées au TDAH. Le dérèglement dopaminergique s'expliquerait non seulement par une production anormale du neuromédiateur, mais aussi par l'affaiblissement de sa circulation à cause d'une raréfaction des récepteurs (Trifilieff et al., 2013) et d'une densité excessive des transporteurs (Dougherty et al., 1999). Cela entraînerait une recapture trop forte de la dopamine par les neurones pré-synaptiques, réduisant le taux de dopamine aux niveaux synaptique et extra-synaptique (Solanto, 2002). Au final, pour cet ensemble de raisons, le cortex pré-frontal n'exercerait pas correctement sa modulation sur les aires sous-corticales, notamment le striatum, dont la désinhibition réduirait la régulation du fonctionnement moteur. Les autres domaines dans lesquels intervient la dopamine (régulation de la motivation, de la conscience, du sentiment de bien-être, du plaisir, du jugement) seraient aussi perturbés. Le dérèglement dopaminergique se répercuterait en effet aussi sur le cortex cingulaire antérieur dans son association avec le circuit méso-limbique, perturbant la motivation et les effets de récompense-renforcement lors des apprentissages (Silvetti, Wiersema, Sonuga-Barke, & Verguts, 2013). De ce fait, le système motivationnel est particulier dans le TDAH : seul un renforcement intense est efficace, et les personnes TDAH ont une préférence marquée pour les récompenses procurant un petit plaisir à court terme plutôt qu'un plaisir plus important mais différé.

Par ailleurs, le système noradrénergique, centré sur le locus coeruleus (LC), responsable de l'essentiel de la production de noradrénaline perturberait la régulation de l'attention et des apprentissages. Ce neurotransmetteur facilite normalement les réponses aux signaux de récompense, ce qui permet de réaliser des tâches ennuyeuses peu récompensées à court terme. Sa diminution dans le TDAH pourrait expliquer les difficultés de maintien de l'attention dans de telles tâches. De plus, un apport insuffisant en noradrénaline aux aires antérieures les empêcherait de remplir leur rôle dans l'inhibition, mais aussi dans l'acquisition de connaissances et l'établissement d'associations nouvelles. Un lien peut être décrit entre le dysfonctionnement noradrénergique et le déficit de deux modes de contrôle cognitif : l'inhibition réactive et l'inhibition proactive. Le premier mode correspond à un ajustement moteur tardif d'une commande motrice déjà largement engagée mais non pertinente pour la tâche en cours tandis que le second correspond à la préparation de la réponse en fonction des objectifs de la tâche. Ces modes d'inhibition peuvent participer à la réalisation d'épreuves de

type Go/Nogo. Dans ces épreuves, il faut fournir une réponse motrice à la perception d'une cible – fréquente dans la série de stimuli – mais se retenir de répondre aux rares stimuli déviants. Le processus de prise de décision suscite une réponse du LC (Nieuwenhuis, Aston-Jones, & Cohen, 2005), source de noradrénaline. Or le LC peut répondre selon un mode, a) phasique qui, lorsqu'il domine, débouche sur une inhibition brusque exerçable jusqu'au dernier moment (réactive), associée à l'augmentation de l'amplitude d'une onde cérébrale (P3) (Bari & Robbins, 2013), ou b) tonique, associé à l'inhibition réfléchie (proactive), reflétée par l'augmentation d'amplitude de l'onde N2. En augmentant sélectivement l'importance du fonctionnement phasique du LC, le méthylphénidate (MPH) rétablirait surtout le mode d'inhibition réactif (Devilbiss & Berridge, 2006). C'est ainsi que ce psychostimulant permet aux patients TDAH de rétablir un certain contrôle de leur impulsivité. Le mode proactif, plus réfléchi, quant à lui plus dépendant du mode tonique de régulation, gagnerait bien sûr à être favorisé, puisque c'est le mode de contrôle permettant de se placer dans un état cognitif globalement favorable au contrôle des réponses, basé cette fois sur le maintien en mémoire des connaissances sur les contraintes de la situation, la consigne, les caractéristiques de la tâche. D'autres modes d'intervention pourraient peut-être l'améliorer, à partir d'un entraînement le prenant en compte de façon séparée du mode d'inhibition réactif.

L'effet des traitements médicamenteux psychostimulants proposés aux enfants TDAH sur le contrôle de l'activité et de l'inhibition confirme le rôle important du déséquilibre des neuromédiateurs dans cette pathologie. Par exemple, de petites doses de MPH exercent un effet calmant sur ces enfants. En favorisant la libération de deux neuromédiateurs – noradrénaline et dopamine – à laquelle le cortex préfrontal est très sensible (Berridge et al., 2006), ce traitement optimise la focalisation attentionnelle et les fonctions exécutives, réduit l'impulsivité, l'hyperactivité et l'inattention (Arnsten, 2006). Le MPH agit aussi en inhibant la recapture des catécholamines par le blocage du transporteur de dopamine, ce qui augmente sa concentration extra-cellulaire dans le cerveau (Devilbiss & Berridge, 2006) et rétablit sa circulation de façon plus typique.

1.3.4. Facteurs environnementaux

Un nombre important de facteurs de risques influenceraient l'émergence et l'intensité du TDAH. Une corrélation forte existe notamment entre ce trouble et la survenue de perturbations pré- et périnatales (anoxie néonatale, stress, retard de croissance intra-utérin, poids inférieurs à 1,5 kg à la naissance, naissance prématurée) (Sprich-Buckminster, Biederman, Milberger, Faraone, & Lehman, 1993; Thapar et al., 2013). D'autres facteurs périnataux, cette fois relatifs

à la future maman et à l'environnement dans lequel elle évolue, influencent l'expression du trouble : son stress durant la grossesse (Linnet et al., 2003), sa consommation d'alcool et de tabac (Biederman, Petty, Bhide, Woodworth, & Faraone, 2012; Han et al., 2015; Pagani, 2014; T.E. Wilens, Vitulano, & Upadhyaya, 2008), l'exposition aux polluants industriels, aux pesticides et au plomb (Braun, Kahn, Froehlich, Auinger, & Lanphear, 2006; Thapar et al., 2013). Des facteurs intervenant un peu plus tard, mais toujours relatifs à l'environnement, sont aussi évoqués. Ils interviennent cette fois par le biais de l'éducation. Le niveau éducationnel de la mère joue en cela un rôle sur la présentation clinique du TDAH de l'enfant. Une origine sociale défavorisée, certaines situations familiales marquées par une éducation chaotique, un contexte de violences verbales ou physiques, une famille monoparentale, ou encore une psychopathologie chez l'un des deux parents sont des éléments contextuels particulièrement fréquents en cas de TDAH (Catale & Meulemans, 2013; Goldstein & McNeil, 2004). Cohen (2010) propose en ce sens une liste exhaustive de facteurs de risques environnementaux et encourage les cliniciens à interroger leurs patients en ce sens.

Les répercussions de ces facteurs environnementaux sur le long terme sont encore peu connues. La pharmacocinétique particulière du fœtus ainsi que les interactions entre gènes spécifiques et environnement ne sont pas encore bien comprises (Wickstrom, 2007; Zhu et al., 2017) toutefois, des études longitudinales sur des cohortes d'enfants ainsi que sur les modèles animaux estiment un rôle majeur des facteurs périnataux sur la persistance des troubles (Brinksma et al., 2017; Galéra et al., 2011). L'interaction de gènes spécifiques avec l'environnement et notamment d'une faible activité du gène MAOA, DRD4 et DRD5 (impliqué dans la neurotransmission de la dopamine), de l'allèle 5-HTTLPR (impliquée dans le transport de la sérotonine), d'un faible poids à la naissance, de complications périnatales, et de l'absorption de tabac intra-utérin pourraient en partie expliquer l'intensité des symptômes et la persistance des symptômes durant l'adolescence (Brinksma et al., 2017). Ces facteurs ne sont toutefois pas prédictifs de la persistance à l'âge adulte.

1.4. Les modèles neurocognitifs du TDAH

1.4.1. Le modèle du Déficit Inhibiteur, Barkley (1997)

Combinant des données issues de la neuropsychologie (Fuster, 1989) et de la psychologie du développement sur les particularités du langage humain (Bronowski, 1977), le modèle hybride de Barkley (1997) positionne le déficit inhibiteur comme le noyau central des déficits observés dans le TDAH. L'inhibition comportementale permettrait la planification et le contrôle moteur

des actions par le biais de quatre fonctions exécutives régulant l'organisation du futur : (1) la mémoire de travail non verbale, (2) l'autorégulation de l'affect, de la motivation et de l'éveil, (3) l'internalisation de la parole (impliquant la mémoire de travail verbale) ainsi que (4) la reconstitution (impliquant la planification et la généralisation) (voir Figure 1). La mémoire de travail non verbale (1) impliquerait dans ce modèle le maintien en mémoire, la manipulation ou l'action sur un événement, l'initiation d'une séquence d'actions complexes, la réalisation de l'évaluation rétrospective d'une action et la prédiction sur ses conséquences, la capacité à percevoir le décours temporel ainsi que l'organisation temporelle d'un comportement. Lorsque la mémoire de travail est déficitaire, les interférences seraient moins bien filtrées. Des persévérations dans des schémas comportementaux peu adaptés sont alors observées. L'autorégulation de l'affect (2), de la motivation et de l'éveil correspondrait au contrôle émotionnel, à l'évaluation des perspectives objectives et sociales, à l'autorégulation des comportements et de la motivation ainsi qu'à la régulation de l'éveil dans une conduite orientée vers un but. Un défaut de cette composante entraînerait une forte dépendance à la motivation (Sonuga-Barke, 2002). L'internalisation du langage (3) est une compétence qui se développe avec l'âge. Elle permet une description et une autoréflexion sur le comportement en cours, une évaluation de celui-ci en fonction de règles établies au préalable et participe à la résolution de conflits. En cas de déficit, la planification de l'action et sa régulation seraient affectés ainsi que la résolution de problème (Clément, 2010). Enfin, la reconstitution (4) rassemble l'analyse et la synthèse du comportement, la fluence verbale et la fluence comportementale, la créativité dirigée vers un objectif, la simulation comportementale et la syntaxe du comportement. Un déficit de la reconstitution entraîne principalement une absence de créativité face à des situations nouvelles.

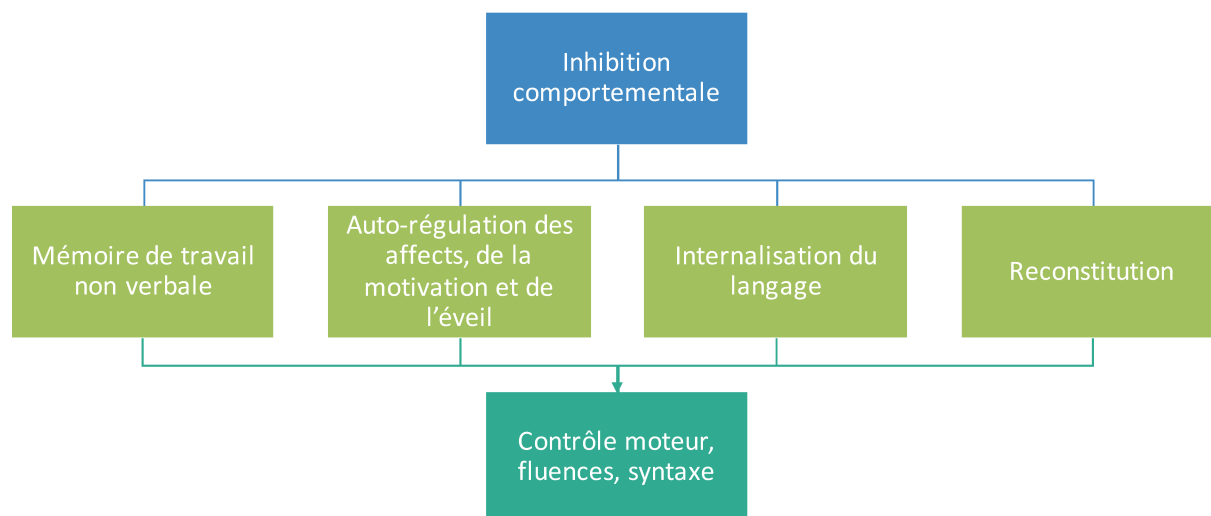


Figure 1 : Illustration d'après le modèle du Déficit Inhibiteur de Barkley (1997)

Ce modèle propose que ces quatre fonctions cognitives connaissent une trajectoire développementale commune. À l'image d'un enfant apprenant au fil des années à internaliser des paroles auto-adressées pour aborder une situation nouvelle, chaque fonction est d'abord confrontée à l'environnement puis, au fur et à mesure de l'expérience, est internalisée afin de contrôler le comportement. L'enfant devient alors capable de différer progressivement une réponse à un stimulus environnemental afin d'anticiper ses répercussions à plus long terme. Cette autorégulation est caractérisée par six règles selon Barkley (2006). La première est qu'elle permet qu'un comportement initié par un événement externe soit régulé par l'individu. La deuxième est que ces régulations modifient le comportement en réponse à cette situation environnementale, ce qui permet de diminuer la probabilité d'agir sous l'emprise d'automatismes. La troisième est que cette autorégulation privilégie un résultat bénéfique sur le long terme plutôt qu'immédiat. Les bénéfices sur le long terme et le court terme sont évalués par le sujet qui tente de les optimiser quand un écart (à valence positive ou négative) est observé entre ce qui se passe sur le court terme (conséquences immédiates) et le long terme (conséquences différées). La quatrième est que cette autorégulation ne peut être présente que si une préférence pour les récompenses à long terme (souvent importantes) plutôt qu'à court terme (souvent plus petites) est désirée par l'individu. La cinquième est que l'individu doit apprécier les délais des décours temporels ainsi que l'organisation temporelle des comportements. En effet, l'autorégulation ne s'applique pas ou peu sur les actions et événements qui s'enchaînent très rapidement. Toutefois, lorsque le délai augmente, l'individu peut davantage anticiper et planifier les actions afin de maximiser les résultats sur le long terme. Enfin, la sixième

caractéristique est la nécessité d'un bon fonctionnement mnésique. En effet, la mémoire est importante pour comparer l'action en cours aux actions précédentes et ainsi prédire leurs répercussions. Le développement de ces compétences serait garant d'une bonne autorégulation comportementale.

L'enfant ne peut toutefois pas réaliser cet apprentissage sans un processus permettant d'arrêter ou de différer une réponse non appropriée à la situation mais aussi, permettant de préserver les fonctions cognitives de l'interférence. Ce processus, considéré comme déficitaire dans le cadre du TDAH, est l'inhibition et il impliquerait trois mécanismes.

Le premier permettrait d'inhiber une réponse automatisée, c'est-à-dire préférentiellement déclenchée car routinière ou issue d'un conditionnement (renforcement positif ou négatif). Le deuxième, étroitement lié au précédent, permettrait d'arrêter la réalisation d'une réponse en cours, afin de permettre un délai de réflexion sur les répercussions de l'action (impliquant ainsi les fonctions exécutives). Ce rôle est crucial car c'est l'unique solution pour adapter son comportement en cas de conflit entre une réponse immédiate (motivée par une stimulation externe) et une réponse différée (basée sur une hypothèse internalisée du futur). Le troisième mécanisme est la suppression d'interférences. Il permet de protéger les fonctions exécutives des distracteurs endogènes et exogènes durant la sélection de la réponse. L'impact des distracteurs sur la tâche dépend de sa nature. En effet, plus les distracteurs (tels que les pensées) partagent des traits communs avec la réponse, plus il est difficile d'inhiber leur traitement. Les supports neuro-anatomiques distincts pour l'inhibition de réponse et la mémoire de travail confortent l'idée d'une indépendance entre ces mécanismes. En effet, selon Barkley (1997b, 1997a), l'inhibition de réponse relèverait des régions orbitofrontales du cortex préfrontal ainsi que des régions ventro-médianes du striatum, tandis que le second relèverait du cortex préfrontal dorsolatéral ainsi que du striatum ventral.

Barkley propose ainsi un modèle où l'inhibition, en lien avec quatre fonctions exécutives, permettraient de contrôler les réponses motrices. Les trois mécanismes impliqués dans l'inhibition comportementale suivraient un développement atypique chez les patients TDAH (Barkley, Fischer, Smallish, & Fletcher, 2006), ce qui aurait des répercussions sur le développement des quatre fonctions exécutives et du contrôle moteur. Ces patients auraient donc des difficultés à se désengager d'un comportement pour l'adapter aux nouvelles exigences de la tâche, ainsi qu'un développement atypique de l'autorégulation (Barkley, Fischer, Smallish & Fletcher, 2006; Nigg, 2001). L'inhibition exécutive serait particulièrement déficitaire (Nigg, 2001). La flexibilité mentale ainsi que la mémoire de travail seraient également perturbées. Des comportements non-pertinents, incomplets et des stéréotypies sont également observés sur le plan moteur.

Barkley est l'un des premiers à concevoir un modèle permettant de rendre compte des déficits cognitifs observés dans le TDAH et probablement l'un des plus connus pour décrire le trouble. Issu du champ de la neuropsychologie, ce modèle vise à prédire la trajectoire développementale des patients, en se basant notamment sur l'expérimentation. En positionnant le déficit d'inhibition au cœur du trouble, ce modèle permet de rendre compte de la diversité des manifestations cliniques mais aussi de la trajectoire développementale de ce trouble. Des critiques et limites ont toutefois été formulées à l'encontre de ce modèle. Willcutt (Willcutt et al., 2005) a réalisé une méta-analyse sur 83 études évaluant l'inhibition de réponse, la flexibilité, le contrôle de l'interférence et la mémoire de travail chez des enfants TDAH. Il montre que les déficits des fonctions exécutives n'expliqueraient pas entièrement la présence du trouble. D'autres auteurs questionnent la présence d'un déficit unique et proposent que des aspects motivationnels entrent en jeu (Castellanos et al., 2006; Sonuga-Barke, 2002, 2003).

1.4.2. Le modèle *Dual Pathway* (double voie), Sonuga-Barke (2002)

L'origine d'un déficit principal des fonctions exécutives dans le TDAH comme énoncé dans le modèle de Barkley (voir partie 1.4.1) est remis en question par certains auteurs, notamment au regard des difficultés à établir un lien causal entre la forme de dérégulation cognitive et l'expression clinique des troubles. Des hypothèses alternatives ou complémentaires ont été formulées, évoquant notamment un déséquilibre énergétique perturbant des niveaux plus élémentaires ou encore un manque général de ressources cognitives. Une deuxième critique concerne l'expression clinique du TDAH : plusieurs pathologies psychiatriques affectant les fonctions exécutives (et notamment l'attention) entraînent des symptômes proches de ceux du TDAH. Il est alors difficile de distinguer par le biais de ce seul modèle ce qui relève d'un TDAH ou d'une autre pathologie. De plus, une proportion non négligeable de patients TDAH n'ont pas de dérégulation de ces fonctions.

Une hypothèse alternative pour expliquer les symptômes du TDAH appréhende leurs liens avec la motivation : il est alors question d'aversion au délai (Sonuga-Barke, Houlberg, & Hall, 1994). Cette approche a été popularisée récemment par des répliques de l'effet dit *du marshmallow* (Mischel, Ebbesen, & Raskoff Zeiss, 1972) : on donne à un enfant le choix entre une récompense immédiate mais peu importante (un marshmallow) ou une récompense temporellement différée mais plus conséquente (deux marshmallows). Il est alors possible de calculer le *delay-discounting* de chaque enfant – soit le seuil critique où la capacité à attendre

baisse malgré la taille de la récompense –, et son *discount-rate* qui évalue sa préférence pour l'immédiateté.

Pendant la petite enfance, une forte préférence pour l'immédiateté est décrite mais elle tend à diminuer avec l'âge et à se stabiliser chez l'adulte (Kirby, 2009; Scheres et al., 2006; Steinberg et al., 2009). Cette préférence pour l'immédiateté fait que l'impulsivité se manifeste surtout quand le délai ne peut être réduit (Sonuga-Barke et al., 1994). Elle est aussi très dépendante du contexte : elle varie selon l'état émotionnel (fatigue, colère) (Giordano et al., 2002) et les connaissances sur le délai d'attente, le délai étant mieux accepté si une date précise est donnée ou si un choix existe pour la récompense (Bitsakou, Antrop, Wiersema, & Sonuga-Barke, 2006; Read, Frederick, Orsel, & Rahman, 2005).

Dans de nombreuses pathologies psychiatriques de l'adulte (addiction, agressivité), ce délai toléré est anormalement faible (pour une revue, Rutledge, Bos, McClure, & Schweitzer, 2012), et cette impatience n'est donc pas très spécifique au TDAH. La particularité du TDAH est cependant d'entraîner un retard de développement de ce délai durant l'enfance, surtout si l'environnement est peu stimulant (Antrop et al., 2006).

Le modèle à double voie (*Dual Pathway Model* (Sonuga-Barke, Bitsakou, & Thompson, 2010; Sonuga-Barke, 2002, 2003, 2005)) propose avant tout de rendre compte des difficultés motivationnelles dans le TDAH. Parallèlement au dysfonctionnement des fonctions exécutives (notamment le déficit inhibiteur), c'est surtout le système de récompense qui serait altéré et, en l'absence de tout déficit de la capacité à attendre, une tendance à adopter des stratégies d'évitement face au délai se développerait. Dans les conditions où le délai d'attente est fixe, les TDAH auraient tendance à déplacer leur attention sur des événements présents dans l'environnement mais non reliés à la tâche en cours pour faire passer le temps plus rapidement (Sonuga-Barke, Houlberg, & Hall, 1994; Sonuga-Barke, Saxton, & Hall, 1998; Sonuga-Barke, 2003). Les dérégulations observées chez les patients TDAH peuvent être spécifiées selon leur manifestations comportementales ou cognitives. Elles conduisent à un modèle comprenant deux voies, distinctes mais complémentaires (Figure 2).

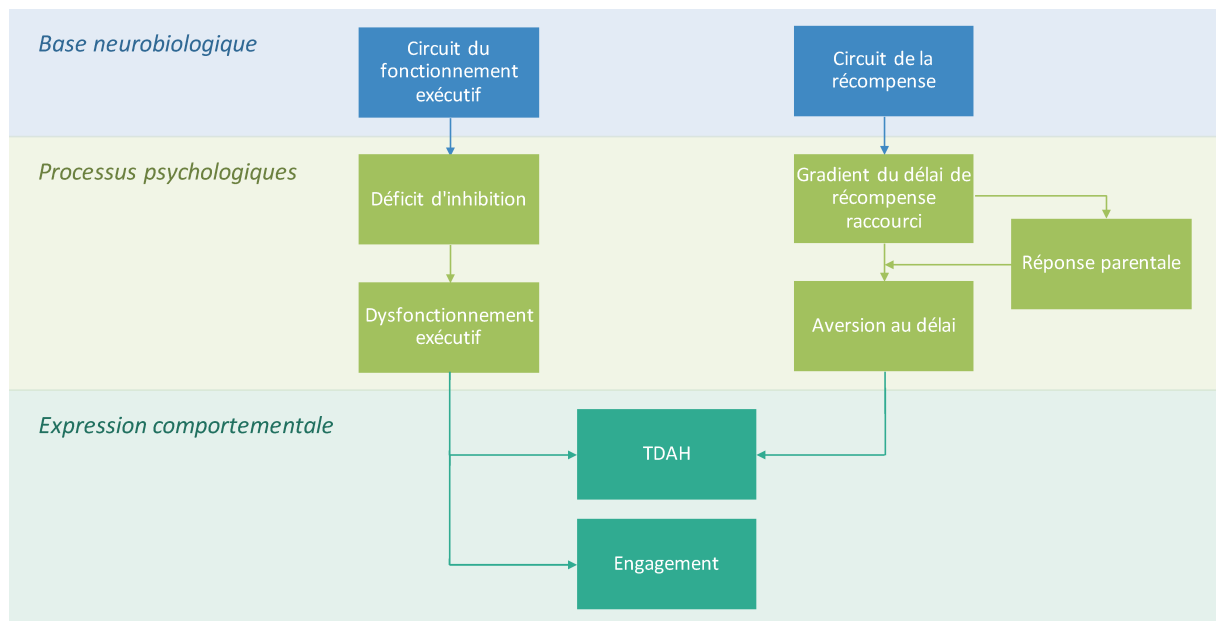


Figure 2 Illustration d'après le modèle Dual Pathway de Sonuga-Barke (2003)

Reprenant les travaux de Barkley, le circuit du fonctionnement exécutif (principalement sous-tendu par la voie dopaminergique préfrontale nigro-striatale) serait déficitaire et entraînerait un appauvrissement des projections vers le cortex préfrontal dorso-latéral et donc une hypoactivation de celui-ci. Le contrôle cognitif serait de ce fait diminué, de même que l'adaptation et la régulation de l'action (notamment l'inhibition de réponse et la suppression de l'interférence). Cette première boucle correspondrait au système attentionnel dorsal. Sur le plan comportemental, les personnes auraient alors une tendance à l'impulsivité, l'hyperactivité ou l'inattention.

Le second circuit recruterait, au contraire, le système attentionnel ventral impliqué dans les traitements affectifs et motivationnels. Dans le TDAH, la voie dopaminergique méso- limbique, impliquée dans la régulation motivationnelle par le biais du système de récompense, le self-control et l'aversion au délai, serait altérée et entraînerait une dépendance accrue à la récompense pour effectuer une action. L'engagement dans la réalisation d'actions serait alors perturbé. Un rapproche est fait entre cette conception et le modèle de Zelazo & Müller (2002) où un fonctionnement exécutif froid (*cool processes*) impliquant notamment l'inhibition s'oppose à un fonctionnement exécutif chaud impliquant la motivation (*hot processes*) (Castellanos et al., 2006).

Le déficit des systèmes de la récompense se manifeste dans les addictions (alcoolisme, tabagisme, boulimie) et peut entraîner des comportements impulsifs (par exemple des tics), des comportements compulsifs (jeu pathologique ou hypersexualité) ou encore des troubles de la personnalité (agressivité chronique, personnalité antisociale).

Au final, dans ce modèle, des perturbations du circuit striato-cortical seraient à l'origine de la symptomatologie des patients et de leurs profils cognitif et motivationnel.

1.4.3. Apports de l'imagerie : le défaut de connectivité

Une hypothèse alternative et complémentaire des mécanismes physiopathologiques du trouble a été apportée par l'équipe de Castellanos et al. (2008). Contrairement aux précédents modèles basés sur l'expérimentation comportementale, les auteurs ont proposé ici de réaliser un enregistrement IRMf à l'état de repos, c'est-à-dire sans demander au participant de réaliser une tâche en parallèle.

L'objectif était de mesurer les fluctuations spontanées d'un vaste réseau appelé le *Default Mode Network* (DMN). En l'absence de toute pathologie, lorsque l'attention est portée sur une nouvelle tâche, les pensées internes et les processus autocentrés sont naturellement diminués afin d'assurer de bonnes performances. Cela se traduit par 1) une diminution de l'activité « par défaut » du DMN (impliquant notamment le cortex préfrontal ventro-médian, le cortex cingulaire postérieur et le précunéus) (Castellanos et al., 2008), et 2) une augmentation de l'activité des processus attentionnels (sous-tendus par les circuits fronto-striataux) (Weissman, Roberts, Visscher, & Woldorff, 2006).

Dans le TDAH, l'équilibre entre mode par défaut et circuit attentionnel serait perturbé. L'hyper-activation inadéquate de ce DMN perturberait la tâche en cours et, sur le plan comportemental, entrainerait des fluctuations de l'attention (Sonuga-Barke & Castellanos, 2007). Ce défaut de connectivité et le défaut de suppression de l'activité non dirigée vers un but seraient donc des locus candidats pertinents pour la compréhension du trouble.

1.5. Prises en charges du TDAH

Les prises en charges du TDAH sont de deux types : médicamenteuses (28,5% des adultes TDAH), ou alternatives (cognitive, cognitivo-comportementale ou neurofeedback) (7,7%). Les deux sont associées pour 54,2% des patients TDAH adultes (Hodgkins, Dittmann, Sorooshian, & Banaschewski, 2013).

1.5.1. Thérapie médicamenteuse

L'utilisation d'un psychostimulant comme le méthylphénidate (MPH) augmente la libération de noradrénaline dans le lobe pré-frontal et diminue la recapture des catécholamines au niveau de la fente synaptique, ce qui améliore le fonctionnement pré-frontal et la régulation du

comportement et de l'attention (Berridge et al., 2006; Devilbiss & Berridge, 2006). Elle est conseillée dès la scolarisation de l'enfant TDAH dans les cas modérés à sévères (National Institute for Health and Care Excellence, 2018). En France, en 2014, une enquête révélait sur une cohorte de 79 parents d'enfants avec TDAH, 46.8% suivait un traitement médicamenteux et les bénéfices étaient jugés bénéfiques seulement dans 69.8% des cas (Caci & Paillé, 2014). Dans la moitié des cas, ce traitement était couplé à une prise en charge psychologique. Chez l'enfant, le MPH améliore l'attention sélective (Kemner, Starr, Ciccone, Hooper-Wood, & Crockett, 2005; Overtom et al., 2003), normalise le taux de FA dans des épreuves d'inhibition de réponse (Broyd et al., 2005), mais ne diminue pas les omissions : il diminue donc l'impulsivité davantage que la distractibilité.

Sur le plan électrophysiologique, en Go/Nogo, sous l'effet de ce traitement des zones complémentaires au niveau frontal sont recrutées et la N2 devient plus typique. La prescription de MPH chez l'adulte est plus rare car les bénéfices seraient moins importants que chez l'enfant (National Institute for Health and Care Excellence, 2018) et elle peut augmenter le risque de passage à l'acte en cas d'épisodes dépressifs. D'autres traitements peuvent être proposés comme l'atomoxetine, régulant l'activité tonique/phasique du locus coeruleus, source de noradrénaline pour les régions cérébrales antérieures, mais sans action sur la dopamine.

La prise en charge médicamenteuse permettrait également de normaliser la connectivité fonctionnelle du DMN, notamment dans le cortex cingulaire antérieur ventral et le cortex cingulaire postérieur (Peterson et al., 2009), mais aussi des réseaux du contrôle cognitif et spécifiquement du réseau fronto-pariétal (Wu et al., 2017)

1.5.2. Alternatives thérapeutiques

Si la médication réduit les symptômes principaux, un ensemble de déficits échappe à sa sphère d'action. Il est donc important d'imaginer des prises en charge alternatives. Si certaines sont proposées dès l'enfance, d'autres sont plus faciles à mettre en place chez l'adulte qui, souvent plus motivé et désireux d'améliorer son quotidien, n'envisage pas la prise en charge comme un travail supplémentaire, contrairement aux enfants. L'étude de Caci (2014) montrait, qu'en France, les prises en charges non-médicamenteuses consistaient principalement en un suivi orthophonique (25.3% des cas), clinique (20.3%), en Thérapie Cognitive-Comportementale (16.5%) en coaching (13.9%) et enfin en thérapies naturelles (13.9%). Seulement 8.9% des familles concernées par un enfant TDAH déclaraient ne pas avoir recours à une prise en charge.

Différentes thérapies non médicamenteuses permettant de diminuer l'intensité de la symptomatologie existent pour les enfants tels que la psychoéducation, les programmes ciblant les habiletés sociales, la gestion des émotions ou le fonctionnement attentionnel. Ils sont en revanche peu adaptés pour une population d'adolescents et d'adultes et répondent rarement spécifiquement à leurs besoins (comme l'aide à la gestion administrative ou dans les relations interpersonnelles). Trois types de prises en charge ont toutefois donné des résultats intéressants et sont actuellement utilisés dans le suivi des adultes.

La **remédiation cognitive** (RC) entraîne des fonctions cognitives déficitaires comme l'attention soutenue ou la mémoire de travail par un ensemble d'exercices hiérarchisés. L'objectif est de stimuler, dans un premier temps, des processus élémentaires de façon répétée, puis de s'appuyer sur les progrès afin de recruter des processus de plus haut niveau (Giroux et al., 2010). Sohlberg et Mateer (1987) proposent cinq règles pour optimiser les chances de succès d'un entraînement pour les fonctions ciblées : 1) se fonder sur un modèle théorique solide, 2) organiser les épreuves hiérarchiquement, 3) automatiser les épreuves, 4) contrôler et ajuster la difficulté aux performances au cas par cas et, 5) chercher à généraliser au quotidien. D'autres chercheurs recommandent de faire varier la modalité sensorielle mobilisée dans les épreuves et les niveaux de difficulté de la tâche pour se rapprocher de situations écologiques, quotidiennes. Le nombre d'items et de sessions est également déterminant. De plus, la présence d'un thérapeute permettant de contrôler les performances, de faire un feedback et de conseiller des stratégies pour améliorer les performances est recommandé (Cicerone et al., 2000). Proposer des épreuves informatisées semble particulièrement efficace, car les stimuli peuvent être présentés de manière standardisée, la difficulté peut être ajustée (à l'âge ou aux performances) et un feed-back immédiat est souvent possible (Medalia & Lim, 2004). Des résultats encourageants en attention et en mémoire de travail sont documentés (Thorell, Lindqvist, Bergman Nutley, Bohlin, & Klingberg, 2009).

D'autres thérapies peuvent être proposées, telles les **thérapies cognitivo-comportementales** (TCC) portant sur des capacités cognitives et métacognitives spécifiques (Toplak et al., 2005) en augmentant la prise de conscience ainsi que la réflexion de l'individu sur ses cognitions (Verreault & Berthiaume, 2010). Il s'agit d'une remédiation top-down ciblant les difficultés du patient au quotidien en proposant des stratégies brèves et extrêmement concrètes. Dans le TDAH, elle s'intéresse à l'organisation, la planification, la résolution de problèmes et la distractibilité. En pratique, il est parfois difficile d'appliquer les principes des TCC. Réalisables lors de situations simples, elles sont parfois difficiles à étendre aux situations quotidiennes où les règles sont moins bien établies, et où le suivi de la planification et le feedback sont moins immédiats. De plus, les effets produits ne se stabilisent pas toujours à long

terme et des lacunes méthodologiques sont parfois pointées dans ces essais thérapeutiques (Hinshaw, Owens, Sami, & Fargeon, 2006; Waschbusch & Perry Hill, 2003).

Enfin, des remédiations par **neurofeedback** existent. Il s'agit d'informer le participant de la qualité des processus réalisés en lui envoyant au fur et à mesure de la tâche un retour sur ses activités cognitives, sous forme d'un curseur sur une graduation ou d'un visage plus ou moins souriant, non en fonction des performances mais en fonction des caractéristiques des activations cérébrales qui les accompagnent. L'auto-régulation est donc mobilisée dans un entraînement qui vise à normaliser les aspects électrophysiologiques. Cette technique a permis d'agir efficacement sur l'impulsivité et l'inattention (Arns, Heinrich, & Strehl, 2014).

2. Deux mécanismes spécifiquement déficitaires dans le TDAH : l'inhibition de réponse et la suppression d'interférence

2.1. Inhibition automatique ou contrôlée

L'inhibition est un processus complexe et pluriel. Une distinction est généralement réalisée entre les processus n'impliquant que peu d'efforts et ceux qui, au contraire, recrutent d'importantes ressources cognitives (Sinopoli & Dennis, 2012).

L'inhibition survient parfois de façon automatique. Par exemple, en cognition spatiale, l'orientation de l'attention impliquerait l'inhibition concomitante de la zone de l'espace opposée à celle où l'attention s'engage (Bedoin, 2014; Cohen, Romero, Servan-Schreiber, & Farah, 1994; Facoetti, Turatto, Lorusso, & Mascetti, 2001). De même, la recherche de cibles visuelles implique un mécanisme d'inhibition de retour non contrôlé volontairement qui évite d'explorer de nouveau une zone déjà traitée.

Les processus inhibiteurs qui sont en question dans le TDAH sont au contraire contrôlés intentionnellement. Ils permettent d'échapper à des réponses dominantes, automatiques ou stéréotypées et limitent la distraction. Deux formes d'inhibition volontaire sont principalement décrites : 1) le contrôle de l'interférence (ou Suppression de l'Interférence, SI) où une suppression volontaire est exercée sur le traitement des informations, endogènes ou exogènes, mais de toute façon non pertinentes pour la tâche en cours, et 2) le self contrôle comprenant l'inhibition de réponse (IR), le contrôle des émotions et le maintien de l'attention (Diamond, 2013).

2.2. L'inhibition de réponse

2.2.1. Le modèle de la régulation de l'action (Braver, 2012)

Le modèle théorique de la régulation de l'action de Braver (2012) décrit les deux modes d'inhibition de réponse (IR) que nous avons déjà évoqués. Un mode réfléchi, associé essentiellement, sur le plan électrophysiologique à l'onde N2, requerrait des fonctions de haut niveau et optimiserait les performances en ajustant le comportement en amont des commandes motrices. Il se distingue d'un mode réactif – auquel l'onde P3 est davantage associée – qui dépendrait plus largement des changements perçus au dernier moment pour interrompre

brusquement la réponse motrice, même si la commande est déjà largement engagée. Ce modèle offre un cadre théorique pour préciser la nature des déficits d'inhibition de réponse dans le cadre du TDAH.

Le mode d'inhibition réfléchi est un mécanisme top-down permettant le maintien en mémoire de travail des buts et contraintes tout au long de la tâche afin d'augmenter la pertinence de l'ensemble des décisions. Cette représentation permet d'anticiper l'inhibition et de prévenir l'interférence avant qu'elle ne se produise, en ajustant par exemple la vitesse générale de réponse en fonction de la fréquence de survenue des déviants. Ne pas répondre devient alors un acte volontaire qui débute lors d'étapes précoces de préparation et de sélection de la réponse, avant le signal d'arrêt ou la perception de la déviance (Dimoska, Johnstone, & Barry, 2006). Ce mode d'inhibition est parfois décrit comme un biais proactif, fondé sur le maintien soutenu des connaissances sur les objectifs, sur les risques de se tromper et sur les indices de déviance à anticiper par prudence. L'inhibition proactive serait reflétée par l'augmentation d'amplitude de la N2 en condition Nogo. Corrélée aux activations préfrontales (associées aux fonctions exécutives), dans SMA (sélection de comportements appropriés) et dans le lobe pariétal inférieur (impliqué dans le contrôle attentionnel), cette onde serait un indicateur privilégié de l'inhibition proactive.

L'inhibition réactive est une interruption du programme moteur réalisée d'urgence suite à un changement brusque perçu dans l'environnement, sans que celui-ci soit anticipé. Elle est transitoire. Cette inhibition ne dépend pas des attentes ou des connaissances de la situation, mais plutôt des capacités de détection d'indices perceptifs de déviance dans le stimulus et de la résolution rapide du conflit une fois celui-ci repéré (Stuphorn & Emeric, 2012). Cette inhibition impliquerait elle aussi le cortex préfrontal, mais dans un réseau différent de celui qui sous-tend l'inhibition proactive. L'augmentation d'amplitude de l'onde P3 est probablement un marqueur privilégié de ce mode d'inhibition en raison de sa latence suffisamment longue pour refléter une inhibition tardive. La localisation de son générateur dans le cortex moteur et pré-moteur ainsi que dans la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur (surtout si les réponses sont très rapides) est cohérente avec une interruption de la réponse motrice au dernier moment, sur un mode bottom-up dépourvu d'anticipation.

2.2.2. Corrélats EEG de l'inhibition de réponse

2.2.2.1. Principe des potentiels évoqués

L'enregistrement des corrélats électrophysiologiques du processus d'inhibition de réponse est possible à partir d'un électroencéphalogramme (EEG). D'une manière générale, des potentiels

évoqués (ERPs) sont directement déclenchés par les traitements cognitifs réalisés sur un stimulus, ils peuvent être enregistrés avec une grande précision temporelle. Une fois amplifié et filtré, le signal recueilli par des électrodes placées sur le cuir chevelu, et provoqué par les stimulations et les traitements cognitifs induits par l'expérience, renseignent sur l'activité cérébrale associée à des mécanismes cognitifs précis et souvent isolables. L'impact d'un stimulus auditif est ainsi analysable dès 10 ms à partir des composantes précoces issues du tronc cérébral (Brainstem Evoked Responses), puis au travers de composantes semi-précoces – entre 10 et 50 ms – relevant du corps genouillé médian et du cortex auditif primaire (Middle Latency Responses), puis de composantes corticales entre 100 et 200 ms (Cortical Evoked Responses) et enfin par le biais des potentiels évoqués cognitifs dès 200-250 ms.

2.2.2.2. Un mécanisme très précoce : le *sensory gating*

Organiser et hiérarchiser la pertinence des informations sensorielles en provenance d'un environnement en constante évolution est primordial à l'adaptation du comportement. L'information doit donc être filtrée et le contrôle inhibiteur passe pour cela par des mécanismes bottom-up et top-down. Sur le mode bottom-up, le cerveau est en mesure de moduler sa sensibilité à l'information entrante et inhibe automatiquement certaines informations sensorielles non pertinentes. Ce filtrage précoce et inconscient, appelé *Sensory Gating*, évite à des régions cérébrales impliquées dans des analyses de plus haut niveau impliquant notamment les aires frontales d'être submergées par des informations sans intérêt (Venables, 1964). En bloquant l'approfondissement du traitement de telles informations, ce mécanisme de filtrage est adaptatif (Lijffijt et al., 2009).

L'électrophysiologie a permis d'affiner la compréhension de la dynamique de ce filtrage précoce, initialement étudié comme un processus unique et aujourd'hui associé à plusieurs composantes grâce aux potentiels évoqués (ERPs) : l'onde P50, l'onde N1 et l'onde P2. La modulation de l'onde P50 renseignerait sur un mécanisme de filtrage pré-attentionnel protégeant les fonctions cognitives de haut-niveau des interférences (stimuli non pertinents ou redondants) (Braff & Geyer, 1990 ; Hall, Taylor, Salisbury, & Levy, 2011), tandis que celles du complexe formé par les ondes N1 et P2 refléterait deux mécanismes de filtrage : respectivement, l'activation (déclenchement) des ressources attentionnelles et leur distribution (Lijffijt et al., 2009).

Le paradigme classiquement utilisé pour observer ces trois ondes – le *Paired-Click Paradigm* – est proposé en modalité auditive et demande seulement une écoute passive. Une paire de sons identiques (S1-S2) est présentée de façon répétitive au participant. Dans de rares

cas, S1 est immédiatement suivi d'un son différent (paire S1-B1). Ces réductions d'amplitude témoigneraient du blocage quasi-instantané de l'approfondissement de l'analyse (*P50-gating*), de l'arrêt de toute sollicitation de ressources attentionnelles supplémentaires (*N1-gating*, ou M100) et du blocage de la répartition de ces ressources (*P2-gating*) puisque S2 est redondant et donc sans intérêt. Ce mécanisme de protection préserverait le stock de ressources de traitement.

Ce pattern de réactions neuronales à la redondance est atypique dans certaines pathologies psychiatriques. Cette anomalie est documentée en cas de trouble obsessionnel compulsif (Hoenig, Hochrein, Quednow, Maier, & Wagner, 2005), de syndrome de Tourette (Castellanos et al., 1996), de maladie de Huntington (Swerdlow et al., 1995), de stress post-traumatique (Karl, Malta, & Maercker, 2006), d'autisme (Perry, Minassian, Lopez, Maron, & Lincoln, 2007), d'épilepsie bénigne à pointes centro-temporales (Fiedler, Debus, Neubauer, Kienle, & Kurlmann, 2006), dans la dépendance à la cocaïne (Nash N. Boutros, Gooding, Sundaresan, Burroughs, & Johanson, 2006) ou plus simplement à l'alcool. Dans ce dernier cas, par exemple, les *N1-gating* et *P2-gating* sont très faibles et la N1 a une latence anormalement longue. Le *sensory-gating* est surtout décrit dans la schizophrénie (Cadenhead, Light, Geyer, & Braff, 2000; Freedman, Waldo, Bickford-Wimer, & Nagamoto, 1991; Light & Braff, 1999) où le déficit de filtrage précoce constitue un élément central de l'endophénotype du trouble (Greenwood et al., 2016; Hall et al., 2011; Patterson et al., 2008; Thaker, 2007). Il est aussi étudié dans les troubles bipolaires, où l'absence de *P50-gating* pour S2 est observée (Sur & Sinha, 2009; Swann et al., 2013) surtout chez les patients en phase maniaque (Adler et al., 1990), ainsi que chez leurs proches parents sains : elle serait ici encore un marqueur de l'endophénotype de la pathologie (Schulze et al., 2007). Lijffijt, Lane, Moeller, Steinberg, & Swann (2015) ont non seulement confirmé le déficit de filtrage chez de tels patients, à ce niveau très élémentaire, mais aussi à des niveaux qualifiés respectivement de pré-attentionnel et attentionnel avec un *N1-gating* et un *P2-gating* insuffisants, ce qu'ils interprètent comme un phénomène de désinhibition assez général.

Deux études ont abordé la question du *sensory-gating* chez des adultes TDAH avec une expérience de paires de stimuli. La première a montré que le *P50-gating* était légèrement, mais significativement, moins net chez les adultes TDAH que chez leurs contrôles, diminution cependant moins marquée que chez des patients schizophrènes (Olincy et al., 2000). La deuxième étude a confirmé la trop grande faiblesse du *P50-gating* chez les adultes TDAH par rapport à leurs contrôles (Holstein et al., 2013). Les adultes TDAH seraient donc eux aussi concernés par ce déficit de *sensory-gating*, c'est-à-dire par une capture attentionnelle trop systématique.

L'originalité de Cheng, Niddam, Hsu, Liu, & Tsai (2017) est d'avoir étudié le *sensory-gating*, en dehors de la pathologie, avec une épreuve de Go/Nogo, de surcroît auditive. Ils ont non seulement montré une diminution de la P50 pour les stimuli Nogo, mais ce *sensory-gating* s'est aussi avéré d'autant plus intense que le participant était performant en inhibition volontaire de réponse. Cette association se restreignait à l'hémisphère droit, dominant pour les processus attentionnels. Cela rejoint le lien observé par ailleurs entre l'intensité du *P50-gating* et la rareté des fausses alarmes dans un test de mémoire (Lijffijt et al., 2009). L'inhibition volontaire n'est donc pas étrangère au mécanisme de *sensory-gating*. L'intensité de ce mécanisme serait en partie déterminée par la concentration en acide γ -Aminobutyric (GABA), un neurotransmetteur inhibiteur important pour le cerveau des mammifères (Cheng, et al., 2017). Aux dires même des chercheurs, il est cependant très difficile d'identifier la P50 et il faut pour cela une grande expertise (Cheng, et al., 2017). C'est pourquoi le *sensory-gating* sera étudié dans cette thèse au niveau de la P2, onde plus facile à isoler et dont la diminution d'amplitude est aussi censée refléter un filtrage perceptif précoce, mais déjà qualifié d'attentionnel.

Sur le plan clinique, un questionnaire de 36 items sur des situations quotidiennes de perception permet l'autoévaluation du *sensory-gating* (*Sensory Gating Inventory*, Micoulaud-Franchi et al., 2014) et le score est corrélé à l'intensité du *P50-gating* pour un stimulus répété (Micoulaud-Franchi, Vaillant, et al., 2015). La version courte de ce questionnaire, conseillée pour les médecins généralistes (17 items), est très sensible au TDAH chez l'adulte (Sable et al., 2012) et parvient à discriminer TDAH et schizophrénie (Micoulaud-Franchi, Lopez, et al., 2015). L'étude de corrélations a montré que les symptômes d'inattention des adultes TDAH sont particulièrement liés à la distractibilité ainsi qu'à la fatigue associée au stress, évaluées par ce questionnaire (Micoulaud-Franchi, Lopez, et al., 2015). Évaluer le *sensory-gating* à partir des potentiels évoqués et/ou plus simplement avec ce questionnaire pourrait inciter à davantage tenir compte du fréquent symptôme d'hypersensibilité sensorielle très handicapant au quotidien et qui, lui non plus, ne disparaît pas chez l'adulte TDAH.

2.2.2.3. Particularités de l'onde P50

L'onde P50, maximale sur le vertex (Park, Lim, Kirk, & Waldie, 2015), survient entre 40 et 75 millisecondes après le début du stimulus (Olincy et al., 2010) et son amplitude est calculée en faisant la différence absolue entre le pic positif de la P50 et le pic négatif qui la précède (Clementz, Geyer, & Braff, 1997). En réaction à un stimulus non redondant, l'amplitude de la P50 est corrélée positivement aux performances dans des épreuves d'attention et de vitesse de réponse motrice, Par contre son amplitude diminue (*P50 gating*) lorsqu'une information incohérente est inhibée à bon escient (Wan, Friedman, Boutros, & Crawford, 2008), et le *P50*

gating est d'autant plus net que les fausses alarmes sont rares (Lijffijt et al., 2009). Ces effets sont plus facilement mis en évidence avec le calcul de la différence d'amplitude de la P50 entre S1 et S2 qu'avec le calcul du ratio, moins fiable (i.e., moins résistant au test-retest) (Rentzsch, Jockers-Scherübl, Boutros, & Gallinat, 2008). D'une manière générale, la P50 est de faible amplitude et souvent difficile à enregistrer. Sa modulation en cas de stimulus redondant et donc peu pertinent est alors souvent difficile à mesurer. A notre connaissance, elle est peu étudiée dans les paradigmes de Go/Nogo.

2.2.2.4. Particularités des ondes N1 et P2

Ces deux ondes sont souvent étudiées ensemble. Le complexe N1-P2 reflète des traitements impliqués dans le filtrage sensoriel intervenant en dehors d'un contrôle volontaire, mais il ne serait pas totalement étranger à l'attention : Lijffijt et al. (2009) considère que les modulations de la N1 et de la P2 en cas de perception d'une redondance sont de niveau respectivement pré-attentionnel et attentionnel. Ces ondes seraient générées principalement par les cortex auditifs associatifs et le cortex frontal (Faugere, Cermolacce, Balzani, Micoulaud-Franchi, & Vion-Dury, 2013).

Avec l'augmentation de la difficulté d'une tâche de Go/Nogo (e.g., nécessité de répondre vite), l'amplitude de la N1 recueillie 75-100 ms après un stimulus Nogo s'accroît (Benikos, Johnstone, & Roodenrys, 2013), comme elle s'accroît aussi lorsqu'un stimulus cible est physiquement difficile à discriminer et demande pour cela des ressources (Lange & Schnuerch, 2014). L'amplitude de la N1 a pour cela été interprétée comme le reflet d'un mécanisme déclencheur de la répartition de l'attention (Näätänen, Teder, Alho, & Lavikainen, 1992). Le *N1-gating* serait alors le signe d'une réduction de ce déclenchement. D'après les expériences de Go/Nogo de Benikos (2013) si la tâche est très facile, l'amplitude de la N1 est plus faible en condition Nogo qu'en condition Go, sans doute pour les mêmes raisons : inutile de déclencher une répartition particulière de l'attention pour un stimulus facilement détecté comme non pertinent. Par contre, si la tâche est difficile, c'est une augmentation d'amplitude de la N1 qui est observée pour l'inhibition réussie en Nogo par rapport aux items Go, sans doute parce que le déclenchement de la répartition de l'attention est alors nécessaire, puisqu'un processus supplémentaire – l'inhibition – s'impose.

L'amplitude de la P2, environ 200 ms après le stimulus, diminue quant à elle avec la difficulté de la tâche de Go/Nogo (Benikos et al., 2013). La diminution d'amplitude de la P2 indiquerait une inhibition réussie et la réduction de l'implication d'un mécanisme réalisant la distribution de l'attention (Näätänen et al., 1992). Alors que la N1 correspondrait à la simple

signalisation de besoins en ressources attentionnelles – mécanisme décrit comme un *attention call*, la P2 correspondrait à l'allocation de ces ressources, réduite pour les items Nogo en cas d'inhibition réussie : le *P2-gating* témoignerait alors d'un filtrage. Bien que la P2 ne soit pas impliquée dans l'exécution de l'inhibition, la diminution de son amplitude correspondrait à une étape préparant une inhibition en protégeant en amont les traitements cognitifs de haut niveau, en évitant le gaspillage des ressources de traitement. La différence de nature entre les mécanismes pré-attentionnels et attentionnels dans le *sensory-gating* est soutenue par l'observation d'une réduction du *NI-gating* (et du *P50-gating*) mais pas du *P2-gating* en cas de légère consommation d'alcool (Sklar & Nixon, 2014).

Dans les expériences de *Paired-Click* (Lijffijt et al., 2009), si deux stimuli auditifs consécutifs identiques sont présentés et séparés de 500 ms, la P2 s'atténue pour le second stimulus, tout comme pour un item Nogo. Deux interprétations sont avancées et il est difficile de trancher. L'une et l'autre évoquent une réduction de l'allocation de ressources : 1) comme déjà évoqué, ce *P2-gating* pourrait refléter une diminution des ressources allouées à l'approfondissement de l'analyse du stimulus ; 2) il pourrait aussi témoigner d'une diminution des ressources allouées au déclenchement automatique de l'association stimulus - réponse dès qu'une quelconque déviance est perçue, ce qui court-circuiterait très vite la réponse. Dans le cas du *paired-click*, cette diminution de ressources allouées au traitement de S2 dans une paire de stimuli identiques permettrait de ne pas surcharger le cerveau par une information sans intérêt, sa teneur étant systématiquement celle du stimulus précédent. Dans une tâche de Go/Nogo, la diminution des ressources accordées au traitement perceptif se produirait dès qu'un trait atypique signale qu'on n'a pas affaire à la cible (nul besoin d'analyser précisément en quoi il est déviant).

Le *sensory gating*, serait donc un premier barrage, un filtre protecteur global, aspécifique, évitant de traiter des distracteurs attirant l'attention de façon exogène. Dans des pathologies perturbant l'attention (bipolarité (Lijffijt, Lane, Moeller, Steinberg, & Swann, 2015), schizophrénie (Nashaat N. Boutros et al., 2004), TDAH chez l'enfant ou l'adolescent (Lazzaro, Gordon, Whitmont, Meares, & Clarke, 2001), la P2 est anormalement ample et corrélée à l'incapacité d'échapper à la capture attentionnelle ou à inhiber une réponse (enfants TDAH, (Broyd et al., 2005). Cette anomalie est aussi un indicateur suffisamment subtil pour révéler un déficit d'inhibition difficile à détecter d'après les seules données comportementales chez des consommateurs d'ecstasy (Roberts, Fairclough, Fisk, Tames, & Montgomery, 2013). De même, chez des TDAH adultes dont les déficits d'inhibition sont parfois compensés au prix de gros efforts, il est donc intéressant d'évaluer le retentissement de la pathologie sur la P2 pour connaître ses effets cachés sur un aspect élémentaire de l'inhibition.

Concernant les mécanismes plus élaborés de l'inhibition, plusieurs ondes sont intéressantes et offrent parfois une information plus fine que les données comportementales.

2.2.2.5. Onde N2 et inhibition de réponse

La N2 est le corrélat ERP de l'inhibition de réponse le plus étudié (Eimer, 1993), mais cette onde négative peut aussi refléter d'autres opérations cognitives. Elle est déclenchée dès 100-200 ms après un stimulus déviant peu fréquent dans une série de stimuli standards, même lorsque l'attention en est détournée, par exemple dans un paradigme *Oddball* d'écoute passive où l'attention est attirée ailleurs (Näätänen, Gaillard, & Mantysalo, 1978). Cette onde est alors appelée MMN (*MisMatch Negativity*). Bien qu'elle traduise une sensibilité automatique au changement, elle n'implique pas seulement des traitements de bas niveau. Elle est notamment plus ample si le déviant franchit la frontière d'une catégorie représentée cognitivement, par exemple s'il s'agit d'un autre phonème de la langue du locuteur plutôt que d'un allophone (Näätänen et al., 1997) ou d'un phonème d'une autre langue (Dehaene-Lambertz, 1997). La MMN traduit donc des mécanismes perceptifs de haut niveau (Pulvermüller & Shtyrov, 2006) dépendants des connaissances linguistiques dans le cortex auditif gauche (Rinne, Alho, Ilmoniemi, Virtanen, & Naatanen, 2000), et non la simple sensibilité à des différences physiques. Elle requiert aussi la capacité à mémoriser la régularité des items. Enfin, elle n'est pas étrangère à l'attention, car elle se produit aussi lorsque la tâche demande de détecter volontairement les déviants, pour leur associer une réponse ou la réfréner (Go/Nogo). Elle est alors appelée N2b, ou plus couramment N2 (Patel & Azzam, 2005).

Dans les épreuves de Go/Nogo, où les déviants doivent être détectés volontairement, l'amplitude de la N2 est plus forte en condition Nogo (si l'inhibition est effective) qu'en condition Go (Eimer, 1993; van Boxtel, van der Molen, Jennings, & Brunia, 2001). Cette différence, très marquée en région fronto-centrale, est à proprement parler la N2. L'amplitude de cette N2, associée aux inhibitions réussies, est faible en cas de mauvaises performances globales en inhibition de réponse dans l'épreuve (beaucoup de FA) chez les adultes sans pathologie (Falkenstein, Hoormann, & Hohnsbein, 1999), les enfants TDAH (Johnstone, Barry, Markovska, Dimoska, & Clarke, 2009; Smith et al., 2004), les délinquants avec un profil de violence et impulsivité (C.-Y. Chen, Tien, Juan, Tzeng, & Hung, 2005) et les adultes dépressifs (Kaiser et al., 2003) ou sujets aux addictions (Luijten, Littel, & Franken, 2011). De plus, en dehors de la pathologie, quand la difficulté de la tâche de Go/Nogo augmente alors qu'un bon niveau de performance est maintenu, la N2 s'accroît (Falkenstein et al., 1999; Jodo & Kayama, 1992). Une ample N2 indique donc une inhibition bien réalisée avec l'investissement de ressources suffisantes. Une faible N2 refléterait au contraire un investissement cognitif

insuffisant dans l'inhibition. Même une impulsivité mal détectée avec les données comportementales en Go/Nogo (à cause d'échanges rapidité/exactitude) peut être diagnostiquée grâce à une faible amplitude de la N2 chez des enfants TDAH (Johnstone et al., 2009) ou des adultes fumeurs (Luijten et al., 2011). Beaucoup d'expériences évaluant la N2 associée à l'inhibition de réponse utilisent des stimuli visuels. Pourtant, des expériences en audition sont réclamées en psychiatrie (Kaiser et al., 2003) et seraient aussi utiles pour des patients déficients visuels. Malheureusement, l'augmentation de la N2 en condition Nogo est souvent absente dans les expériences auditives (Falkenstein, Koshlykova, Kiroj, Hoormann, & Hohnsbein, 1995) où elle est infime (Falkenstein, Hoormann, & Hohnsbein, 1999; Kiefer, Marzinzik, Weisbrod, Scherg, & Spitzer, 1998; Falkenstein, 2002). Cette absence est cependant attribuable à des imperfections méthodologiques. Nieuwenhuis, Yeung et Cohen (2004) observent en effet que la plupart des expériences auditives de Go/Nogo proposent des stimuli Nogo trop faciles à discriminer des stimuli Go par rapport aux expériences visuelles. Ils montrent que si la différence déviant-standard porte sur un seul trait phonologique (dans leur expérience : le lieu d'articulation de la consonne) et non sur deux traits (lieu et mode d'articulation), l'amplitude de la N2 est significativement plus élevée en condition Nogo qu'en condition Go. Si la différence perceptive est trop grande, la tendance à activer la réponse pour un stimulus déviant ne se produit probablement pas et un processus d'inhibition n'est alors pas nécessaire. Dans deux expériences, Bedoin et al. (2013) et Abadie et Guinet (2013) ont répliqué l'augmentation significative de la N2 en Nogo pour des stimuli verbaux déviant du standard par un seul trait phonologique en français : le lieu d'articulation, le mode d'articulation ou le voisement. La ressemblance déviant-standard doit aussi être élevée pour qu'une augmentation significative de la N2 apparaisse pour des sons non-verbaux, ce qui est le cas pour des stimuli à 1000 et 1100 Hz, mais pas pour des stimuli de 1000 et 2000 Hz (Smith, Johnstone, & Barry, 2007). Le rythme élevé de présentation des stimuli et la consigne d'appuyer vite et fort sur la touche (Nakata et al., 2004) augmentent aussi l'automatisation de la réponse, ce qui impose suffisamment de demandes au processus d'inhibition en Nogo, et optimise les chances de recueillir une ample N2.

Sur un plan neuroanatomique, le cortex cingulaire antérieur serait un générateur de la N2 (Bekker, Kenemans, Hoeksma, Talsma, & Verbaten, 2005; Kiefer et al., 1998; Nieuwenhuis, Yeung, Van Den Wildenberg, & Ridderinkhof, 2003), et il est possible que ce soit pour son rôle dans la gestion de conflit (Dimoska et al., 2006). Toutefois, si les conditions expérimentales réduisent le conflit de réponse, l'activation cingulaire disparaît, mais pas l'augmentation de la N2 qui est donc aussi véritablement liée à l'inhibition (Lavric, Pizzagalli, & Forstmeier, 2004). En ce cas, l'activation des cortex pré-frontal ventral et dorso-latéral

demeure, et ces régions cruciales pour les fonctions exécutives sont certainement les générateurs principaux de la N2 (Lavric et al., 2004; Liotti et al., 2007; Rubia, Smith, Brammer, & Taylor, 2003). L'interprétation de la N2 en condition Nogo comme reflet de la gestion de conflit coexiste aujourd'hui avec l'interprétation l'associant plus directement à l'inhibition, et il ne semble pas encore possible de trancher. Le mécanisme en question dans cette interprétation alternative permettrait de gérer un conflit entre différentes tendances ou attitudes, et finalement de décider de se retenir de répondre (Falkenstein, 2006).

Enfin, les aires motrice (et pré-motrice) supplémentaires (SMA et pré-SMA) s'ajoutent aux générateurs de la N2, ce qui concorde avec leur rôle dans la sélection de comportements appropriés, de même que le lobe pariétal inférieur (surtout le gyrus angulaire) connu pour participer au contrôle attentionnel dans les choix de répondre ou non (Kropotov & Ponomarev, 2009). Du point de vue cognitif, la N2 n'est pas directement liée aux composantes motrices de la réponse, puisqu'elle accompagne aussi l'inhibition de réponses non-motrices comme la production d'images mentales (Burle, Vidal, & Bonnet, 2004). Si elle traduit bien un mécanisme d'inhibition, il s'agit d'une inhibition pré-motrice.

L'augmentation de la N2 correspondrait aussi, au moins en partie, à la signalisation d'un besoin de contrôle cognitif plus important (Nieuwenhuis et al., 2003), ce qui expliquerait que les cortex pré-frontal ventral et dorso-latéral participent aussi à la génération de la N2 (Bokura, Yamaguchi, & Kobayashi, 2001). Ces processus de haut niveau diffèrent de l'interruption in extremis d'un geste et permettraient une inhibition basée sur le maintien en mémoire de travail d'une représentation de la situation et des contraintes, et pas seulement sur la sensibilité à un changement dans l'environnement.

Dans le TDAH, différentes anomalies de la N2 sont décrites. Chez les plus jeunes (et parfois les adultes (Barry et al., 2009), la N2 est anormalement faible et traduirait la difficulté à mobiliser les ressources pour l'inhibition. Chez certains adultes TDAH, la N2 serait au contraire anormalement ample, à cause d'efforts démesurés pour réussir la tâche (Barry, De Blasio, Rushby, & Clarke, 2010), interprétation convaincante car cette grande amplitude de la N2 est absente chez les délinquants violents faisant preuve d'un faible contrôle (C.-Y. Chen et al., 2005).

2.2.2.6. Onde P3 et inhibition de réponse

La P3 est une déflexion positive souvent très ample (5-20 μ V), recueillie 300 à 400 ms après le stimulus. La P3a, antérieure, peut normalement se déclencher en dehors de la focalisation attentionnelle, comme la MMN. Les ERPs des dyslexiques à l'écoute d'une déviance

phonémique, lorsque l'attention est détournée vers des aspects lexicaux (Fosker & Thierry, 2004), sont caractérisés par une absence de P3. Cependant, si leur attention est focalisée sur ce changement, ils produisent une P3 (Fosker & Thierry, 2005). Cela indique leur déficit de capture automatique de l'attention par une différence phonologique ; une configuration de résultats inverse, dont on peut faire l'hypothèse en cas de TDAH, pourrait être l'indice d'un déficit du contrôle volontaire de processus attentionnels.

La P3b, centrale et centro-pariétale, souvent plus précoce chez l'adulte est quant à elle enregistrée quand l'attention est volontairement engagée sur la détection de déviants pour lesquels il faut par exemple se retenir de répondre (Go/Nogo). Elle est plus ample en condition Nogo qu'en condition Go, différence correspondant à la P3 proprement dite (Falkenstein et al., 1999; Tekok-Kilic, Shucard, & Shucard, 2001). En condition Nogo, cette onde est aussi plus antérieure (fronto-centrale) qu'en condition Go (Bruin, Wijers, & van Staveren, 2001). Plusieurs hypothèses s'affrontent sur la nature du mécanisme sous-jacent. Sa grande latence suggère un mécanisme d'inhibition assez tardif. Elle pourrait correspondre à un mécanisme d'interruption brusque et peu spécifique des réponses motrices (Falkenstein et al., 1999). C'est l'interprétation que nous retiendrons et qui s'inscrit dans un modèle proposant deux modes de réalisation de l'inhibition (proactif et réactif). Kiefer et al. (1998) considèrent ainsi la P3 comme le reflet d'une inhibition réactive, effectuée d'urgence pour interrompre au dernier moment une programmation déjà largement engagée impliquant surtout les cortex moteur et pré-moteur (Luijten et al., 2011).

Selon d'autres interprétations, la P3 traduirait des mécanismes encore plus tardifs comme, a) une vérification perceptive complétant l'évaluation ayant permis de s'abstenir de répondre (Band & van Boxtel, 1999) ; cette vérification impliquerait des connaissances, ce qui est cohérent avec les générateurs de la P3 comprenant l'hippocampe (Patel & Azzam, 2005) et un réseau temporo-pariétal crucial pour les ressources attentionnelles nécessaires à l'approfondissement du traitement, ou b) un mécanisme encore plus tardif évaluant la réussite de l'inhibition et ses conséquences (Bruin et al., 2001).

Quoiqu'il en soit, l'augmentation de la P3 est bien liée à l'inhibition, car elle n'est enregistrée en condition Stop (équivalent du Nogo, dans le paradigme de Stop-Signal sur lequel nous reviendrons) que si l'inhibition est effective (Dimoska et al., 2006). Une faible P3 est interprétée comme associée à un stimulus difficile à classer (Luck, 2005). La comparaison de l'inhibition pour des déviants qui diffèrent du standard par un trait phonologique a ainsi permis de montrer une P3 plus ample pour la différence la plus saillante perceptivement (Nicely & Miller, 1957): celle portant sur le mode d'articulation (plutôt que le lieu d'articulation ou le voisement), tant pour des occlusives sourdes que sonores (Bedoin et al., 2013b), différence qui

sera retenue dans notre recherche car évitant un effet plancher en clinique (Polich & Corey-Bloom, 2005). En pathologie de l'attention, une P3 anormalement forte, surtout en l'absence de N2, pourrait traduire une inhibition majoritairement réalisée sur un mode réactif, alors qu'une P3 d'amplitude plus modeste après une N2 significative refléterait la possibilité de réaliser l'inhibition de façon plus anticipée, réfléchie, c'est-à-dire proactive.

La pathologie de l'inhibition se manifeste parfois au contraire par une P3 extrêmement faible en condition Nogo (Prox, Dietrich, Zhang, Emrich, & Ohlmeier, 2007), avec une latence trop longue (Fisher et al., 2011) et l'absence d'antériorisation en condition Nogo (Fallgatter et al., 2005). En l'absence d'une forte N2, cette configuration suggère un désinvestissement de la tâche d'inhibition. Enfin, des cas de masquage de la P3 par une onde lente tardive croissant en amplitude jusqu'à 600-800 ms sont décrits chez des patients au processus d'inhibition très atypique (Prox et al., 2007).

Sur le plan neuroanatomique, la source de cette onde implique des régions cohérentes avec un mode de régulation d'urgence d'une réponse motrice : les cortex moteur et pré-moteur clairement associés à la commande motrice (Kok et al., 2004), et surtout la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur (Huster, Westerhausen, Pantev, & Konrad, 2010), encore plus systématiquement associée à la P3 qu'à la N2 (Woltering et al., 2013), surtout si la P3 est ample et accompagne des réponses rapides (Garavan, Ross, Murphy, Roche, & Stein, 2002). Le générateur de la P3 implique aussi la région temporo-pariétale, dont la lésion fait disparaître cette onde (Bekker et al., 2005).

2.2.3. Évaluation neuropsychologique de l'impulsivité

2.2.3.1. Évaluation de l'impulsivité cognitive

Évaluer l'impulsivité cognitive des patients à travers des épreuves est important car celle-ci n'est pas forcément révélée par les questionnaires sur l'impulsivité comportementale remplis par les patients (l'auto-évaluation a des limites évidentes). Ces deux formes d'impulsivité affectent différemment l'existence. L'impulsivité cognitive est par exemple moins reliée aux conduites délinquantes (Carver & White, 1994), mais elle transparaît dans des situations exigeantes en ressources attentionnelles. Elle peut être dépistée dans des paradigmes nécessitant d'inhiber un comportement moteur, et elle apparaît alors sous la forme de fausse alarme dans deux paradigmes expérimentaux : le Stop-Signal et le Go/Nogo.

2.2.3.2. Paradigmes de Stop-Signal et de Go/Nogo

Dans les épreuves de **Stop-Signal** (Logan, Cowan, & Davis, 1984; Verbruggen & Logan, 2008), le participant doit discriminer des stimuli aussi vite et précisément que possible et, dans environ 30% des cas, le stimulus est rapidement suivi d'un signal indiquant qu'il ne doit pas répondre (condition Stop). Le délai entre le début du stimulus et le signal varie pour éviter l'élaboration de stratégies. Il est plus difficile d'inhiber si le signal d'arrêt est temporellement éloigné du début du stimulus. En prenant en compte la capacité à s'arrêter à différents délais et la vitesse de réponse en condition Go, il est possible d'estimer le délai nécessaire à l'interruption d'une réponse automatisée (SSRT, Stop Signal Reaction Time). Ce paradigme évalue la capacité à interrompre une programmation motrice lorsqu'elle est déjà largement engagée : elle implique un mode d'inhibition d'urgence, très dépendant d'un signal extérieur (mode d'inhibition réactif, parfois qualifié de bottom-up). Le SSRT est particulièrement long chez les TDAH, leurs erreurs sont nombreuses et leurs temps de réponse particulièrement variables (pour une revue, voir Alderson, Rapport, & Kofler, 2007). L'inconvénient de ces mesures est de ne pas seulement refléter un déficit d'inhibition, mais aussi un déficit perceptif de détection (Salinas & Stanford, 2013) ou d'attention (Pani et al., 2013) perturbant le traitement du signal d'arrêt.

Un autre paradigme classique est le **Go/Nogo**. Contrairement aux épreuves de Stop-Signal où un même stimulus doit la plupart du temps entraîner une réponse, et parfois ne pas l'entraîner, les épreuves de Go/Nogo imposent de décider de répondre ou non en fonction d'une caractéristique perçue dans le stimulus lui-même : il faut répondre à la cible (standard, ou stimulus Go), jamais au déviant (stimulus Nogo). Les capacités d'inhibition de réponse peuvent être évaluées avec une telle épreuve si la proportion de Go est suffisante (80%) pour que la réponse s'automatise. Les fausses alarmes (FA, réponses aux stimuli Nogo) reflètent l'impulsivité, et le taux d'omissions (pas de réponse en Go) reflète la difficulté à maintenir l'attention, ce qui permet de préciser le profil (impulsif ou inattentif) de TDAH (Bezdjian et al., 2009). Mesurer les fausses alarmes et les omissions fournit deux mesures objectives intéressantes pour préciser le diagnostic du type de TDAH car elles ne sont pas corrélées (Bezdjian et al., 2009) et reflètent donc vraisemblablement des mécanismes différents. Le mode de réponse impulsif est aussi caractérisé par une corrélation négative entre taux de FA et temps de réponse (TR en Go) (Halperin, Wolf, Greenblatt, & Young, 1991). Un autre avantage de cette épreuve est que, contrairement aux questionnaires dont l'utilisation répétée est déconseillée (Moeller, Barratt, Dougherty, Schmitz, & Swann, 2001), sa fidélité est suffisante pour envisager le test-retest (Kindlon, Mezzacappa, & Earls, 1995). En outre, cette tâche peut

être réussie non seulement en mobilisant un mécanisme d'interruption d'urgence de la réponse programmée, mais aussi la capacité à inhiber l'initiation de la réponse (inhibition top-down). Cette inhibition reflète une attitude réfléchie, et une capacité à prendre en compte les caractéristiques de la situation, telles que la proportion de déviants parmi les standards pour ajuster sa vitesse générale de réponse en développant donc une stratégie. Ce mode d'inhibition, dit proactif, s'oppose à l'inhibition réactive.

Les épreuves de Go/Nogo ont l'avantage de permettre l'implication d'une capacité à s'empêcher *d'initier* une réponse. Elles procurent une mesure directe du contrôle de l'inhibition (mode d'inhibition qualifié de top-down, ou proactif), contrairement aux épreuves de Stop-Signal qui suscitent seulement la capacité à interrompre brusquement un processus de réponse largement engagé. D'après Swick, Ashley et Turken (2011), les tâches de Go/Nogo engagent surtout le réseau de contrôle fronto-pariétal et impliquent de façon particulièrement nette le gyrus frontal médian droit (pre-SMA et SMA) et le lobule pariétal inférieur droit. Les tâches de Stop-Signal impliqueraient davantage un réseau de contrôle cingulo-operculaire, avec un fort engagement bilatéral du thalamus et de la partie antérieure de l'insula à gauche. L'engagement de ces réseaux cérébraux différents témoignerait de l'implication de processus d'inhibition réalisés sur des modes distincts, respectivement proactif et réactif.

En bref, de bonnes performances comportementales en Go/Nogo peuvent certes reposer sur la réalisation d'une inhibition d'urgence, comme dans les tests de Stop-Signal. Elles peuvent cependant aussi s'expliquer par un mode de gestion des réponses dirigé de façon top-down, volontaire, anticipé et fondé sur le maintien de représentations des buts et contraintes de la tâche tout au long de sa réalisation.

2.3. Le contrôle de la distractibilité

La distractibilité est couramment expérimentée par chacun, et perçue comme une difficulté à se concentrer, à maintenir son attention sur une seule tâche à la fois (celle qu'il est souhaitable de réaliser) ou encore comme une fatigabilité en fin de journée. Elle est notamment devenue une préoccupation de santé publique, en raison de l'impact des nouvelles technologies de communication dans la vie quotidienne. A titre d'exemple, l'utilisation d'un smartphone, même s'il ne s'agit que d'écouter de la musique en marchant dans la rue, détourne suffisamment l'attention de la tâche centrale (se déplacer parmi nos congénères et des véhicules) pour diminuer le temps de réaction, diminuer la fréquence, la qualité et la durée de l'analyse visuelle de l'environnement et influencer la marche (pas plus rapide et foulée plus longue) (Jiang et al., 2018) . Des recommandations ainsi que des campagnes de prévention ont donc été mises en

place afin de prévenir des dangers de la distraction induite par les outils numériques dans l'espace urbain et routier. Il s'agit d'un accompagnement qui devrait se poursuivre en raison de l'augmentation du nombre de personnes utilisant un téléphone portable lors de leurs déplacements. En France, dès 2012, 96,5% des 15-29 ans avaient un outil connecté mobile et 88,3% s'en servaient quotidiennement (Gombault, 2013). Une évaluation fine des répercussions de cette distractibilité induite a un enjeu important et devrait conduire à des aménagements et des formes d'accompagnement des personnes présentant une fragilité quant au contrôle de leur distractibilité (notamment TOC, anxiété, dépression et TDAH).

Durant l'enfance, une sensibilité accrue à la distraction est observée en cas de TDAH (Barkley, 1997b) et celle-ci perdurerait à l'âge adulte. Sur le plan clinique, les nombreux échanges occasionnés par cette recherche avec les adultes TDAH ont permis de remarquer qu'ils décrivent la persistance d'un fréquent état de rêverie qui les caractérisait pendant l'enfance : cela s'explique par le maintien d'une forte distractibilité qui les soumet à l'intrusion inappropriée de pensées intrusives. Sur le plan professionnel, il leur est par exemple très difficile de travailler en *open-space* en raison du bruit (conversations des collègues, impressions depuis la photocopieuse, bruit des touches des claviers ou de la machine à café...), l'intrusion venant cette fois de distracteurs externes. Les questions de leurs collègues, les messages depuis le téléphone ou l'ordinateur ainsi que les appels téléphoniques entraînent chez eux de longs décrochages et ils décrivent des efforts particulièrement importants pour se remettre au travail, et donc pour ré-engager leur attention. Cela peut augmenter la fatigue mentale ou nerveuse en fin de journée. Le soir, en rentrant à la maison, certains patients expliquent qu'il leur arrive d'oublier fréquemment la soupe dans la casserole car ils étaient sur leur téléphone. Une certaine tension se fait parfois ressentir avec leurs enfants qui ne comprennent pas ces oublis.

Un principe d'expérience classique pour évaluer les capacités de suppression d'interférences (SI) est le paradigme des Flankers (Eriksen & Eriksen, 1974). Le participant doit fournir une réponse concernant la cible (généralement, décider de l'orientation d'une flèche présentée au centre de l'écran) en ignorant des distracteurs visuels situés de part et d'autre (flankers). Ces flankers peuvent être une flèche pointant soit dans la même direction que la cible (condition cohérente), soit dans une autre direction (condition incohérente), ou bien il s'agit de signes différents (condition neutre). Une diminution de l'exactitude ou de la rapidité des réponses en condition incohérente par rapport à la condition neutre est un coût qui traduit un effet d'interférence dû au détournement de l'attention par les flankers incohérents vers une autre réponse, et/ou à la compétition entre des réponses opposées. Quel que soit la source exacte du coût, celui-ci est de toute façon dû à une attractivité trop forte pour des informations qui ne sont pas situées là où l'attention doit être focalisée.

Chez les TDAH, l'accentuation de ce coût aurait des corrélats électrophysiologiques. Deux ondes seraient spécifiquement impliquées dans la gestion du conflit : la N2 et la Ne (Carter et al., 1998; Yeung & Cohen, 2006). L'amplitude de l'onde N2 serait anormalement faible en présence d'une condition incohérente (Albrecht et al., 2008; Brandeis et al., 1998; Pliszka, Liotti, & Woldorff, 2000) chez les patients TDAH comparativement à leurs contrôles. La détection précoce des erreurs que l'on vient de commettre, qui se traduit normalement par une augmentation d'amplitude de la Ne, serait également plus faible chez les TDAH (Albrecht et al., 2008; Liotti, Pliszka, Perez, Kothmann, & Woldorff, 2005; van Meel, Heslenfeld, Oosterlaan, & Sergeant, 2007).

2.3.1. Apports de l'imagerie

Deux types de distractions sont classiquement décrits : la distraction cognitive et la distraction perceptive.

La distraction cognitive est la tendance à se laisser envahir par des pensées non pertinentes pour l'activité en cours malgré la motivation à rester concentré (J. M. Smallwood, Baracaia, Lowe, & Obonsawin, 2003). En dehors de toute pathologie, chacun l'a expérimentée. Elle se manifeste par des pensées sur la nature de la tâche (durée, niveau de difficulté, prédiction des scores obtenus), sur les conditions de passation de l'épreuve (exogène : température externe ; endogènes : satiété, fatigue), mais elles sont aussi parfois sans lien direct avec la tâche (pensées ou préoccupations envahissantes) (Stawarczyk, Majerus, Maj, Van der Linden, & D'Argembeau, 2011). Ces vagabondages de l'esprit sont souvent regroupés sous le terme de *mind-wandering*.

Des études en imagerie cérébrale (IRMf au repos) ont permis de les corrélérer à l'activation systématique d'un vaste réseau appelé le *Default Mode Network* (DMN). D'un point de vue anatomique, il impliquerait principalement de manière bilatérale le cortex préfrontal médian, le precuneus, les lobes temporaux inférieurs et le cortex cingulaire postérieur (Castellanos et al., 2008; Cordes et al., 2001; Ghatan et al., 1995; Hsu, Benikos, & Sonuga-Barke, 2015; Uddin et al., 2008). D'autres structures seraient moins systématiquement recrutées telles que le cortex pariétal inférieur, les lobes temporaux médians, le gyrus cingulaire médian et le cortex rétrospinal. L'observation de l'activation de ces dernières régions est en partie liée au design expérimental (pour une revue, Mevel et al., 2010). Les études en IRMf et en Imagerie à Tenseur de Diffusion (ITD) révèlent une connectivité – à la fois fonctionnelle mais également anatomique – entre le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire antérieur ainsi qu'entre les lobes temporaux médians et le cortex rétrospinal (Greicius, Supekar, Menon, &

Dougherty, 2009). Des études en EEG ont montré que, d'un point de vue physiologique, le DMN se synchronise sur un rythme cérébral lent qui lui est propre (Braboszcz & Delorme, 2011). Perçu initialement comme un processus assez négatif puisqu'il signalait que le sujet n'était pas pleinement investi dans sa tâche, son rôle est aujourd'hui apprécié différemment de celui d'un générateur de rêverie. En effet, il serait impliqué dans la capacité à mettre des idées en lien, à conduire un processus de jugement et de décision (impliquant le gyrus cingulaire antérieur), et dans le rappel d'informations épisodiques (impliquant les parties plus postérieures du gyrus cingulaire) (Zysset, Huber, Ferstl, & von Cramon, 2002). Le réseau cérébral en question s'anime donc aussi pour participer à des activités cognitives particulièrement complexes. D'un point de vue cognitif, les pensées orientées vers le contexte de la tâche (e.g., chaleur, ennui ressenti...) nuisent à celle-ci : elles détériorent temporairement les performances (ralentissement des TR) et peuvent être considérées comme intrusives. Les pensées totalement extérieures à la tâche et à l'environnement (interne et externe) peuvent au contraire, dans certains cas, être la base de futures solutions innovantes. Le DMN participe alors à l'anticipation et à la planification de l'action à long terme et en garantit la réussite et l'originalité (Stawarczyk et al., 2011). Cela permet d'envisager avec un regard différent la particularité des patients TDAH concernant le DMN : il est chez eux activé de manière un peu excessive au repos, surtout s'ils sont particulièrement sujets au *mind-wandering*, mais il se peut qu'ils soient aussi, grâce à cela, dotés de potentiels talents d'invention qu'ils n'ont pas été amenés à suffisamment exploiter.

L'incapacité à supprimer l'activation du réseau du mode par défaut lors d'une tâche exigeante cognitivement a cependant pour conséquence d'augmenter la variabilité des TR (Fassbender et al., 2009).

2.3.2. Lien entre inhibition de réponse et suppression d'interférence

Des données expérimentales suggèrent que les mécanismes d'IR et de SI seraient largement distincts, voire indépendants. Cette conception s'appuie sur quelques arguments. En effet, la gestion de la difficulté de la tâche est opérée différemment selon la nature de la tâche : les enfants TDAH ont ainsi tendance à être globalement plus lents que leurs contrôles pour éviter de commettre des erreurs dans une tâche recrutant l'IR (épreuve de Go/Nogo), tandis que cette stratégie - permettant de trouver un équilibre optimal entre la rapidité et l'exactitude - n'est pas mobilisée dans une tâche impliquant la SI (épreuve des Flankers) (Johnstone et al., 2009). Par ailleurs, les patients TDAH ne sont pas systématiquement déficitaires pour ces deux processus, et les présentations cliniques

distinguent une forme caractérisée par un déficit d'IR donnant lieu à l'impulsivité, et une forme inattentive où la forte distractibilité est centrale. Notons toutefois l'existence de la présentation mixte, associant les déficits en IR et en SI, assez largement représentée. Cet argument doit aussi être relativisé car le déficit en SI est souvent difficile à objectiver au moyen des tests proposés en consultation, sans doute aussi parce que le cadre de la rencontre en cabinet ou à l'hôpital est si artificiel, nouveau et impressionnant pour certains patients, qu'il est moins propice que les situations quotidiennes (e.g., salle de classe, repas, réalisation des devoirs à la maison...) à la distraction. Il n'est donc pas impossible que le déficit de SI, mesuré dans des tâches brèves et souvent simples, soit sous-estimé, bien qu'il soit avéré sur le plan comportemental dans la vie de tous les jours (Brydges et al., 2012 ; Johnstone et al., 2010), Huang-Pollock et al., 2005). Un autre argument évoqué pour soutenir l'idée d'une dissociation entre les deux formes de contrôle est la différence d'effet du traitement médicamenteux (MPH) : celui-ci a une influence uniquement sur les performances aux tâches de Stop-Signal (impliquant l'IR) et non aux tâches de Flankers (impliquant la SI) (Scheres et al., 2004). D'un point de vue statistique, des corrélations vont dans le sens d'une certaine indépendance entre IR et SI. La corrélation est faible entre les performances dans les tâches utilisant l'un ou l'autre processus inhibiteur (Brocki & Bohlin, 2004). De plus, chez de jeunes adolescents, la corrélation entre, d'une part, les scores d'intelligence (Vocabulaire et Matrice, K-BIT) et l'évaluation de la réussite scolaire, et les performances en suppression d'interférences d'autre part est forte, alors qu'elle n'est pas observée avec les performances en IR (Checa & Rueda, 2011). Enfin, les modifications progressives des zones cérébrales particulièrement impliquées dans l'un et l'autre processus suivraient aussi des trajectoires développementales différentes que ce soit dans les analyses ERP (Brydges, Anderson, Reid, & Fox, 2013) ou dans des tâches en IRMf où une activation des régions préfrontales était observée chez les enfants entre 8 et 12 ans pour l'IS alors qu'il s'agissait d'aires plus postérieures pour l'IR (Bunge, Dudukovic, Thomason, Vaidya, & Gabrieli, 2002).

Toutefois, le débat persiste, car il existe aussi des arguments pour soutenir l'idée d'un large partage des mécanismes cognitifs, des ressources de traitement et des supports neuronaux pour les processus d'IR et de SI. Ce sont particulièrement des expériences en potentiels évoqués qui permettent de fortement nuancer cette dichotomie. En effet, l'onde N2 est plus ample à la fois lorsque le stimulus présenté fait l'objet d'une SI (bonne performance en condition incongruente) (Van Veen & Carter, 2002) aussi bien que d'une IR en condition Nogo dans des épreuves de Go/Nogo (Huster, Enriquez-Geppert, Lavalée, Falkenstein, & Herrmann, 2013; Johnstone et al., 2007; van Boxtel et al., 2001). De même, l'augmentation d'amplitude de l'onde P3, classique lors d'une IR réussie en condition Nogo, est aussi observée en condition incohérente dans les tâches de Flankers (Jonkman, 2006). Il ne s'agit que d'une conséquence commune, qui ne peut rien prouver

à elle seule quant à l'origine. La localisation des supports neuronaux et d'ailleurs un peu différente selon le processus impliqué, puisque l'amplitude maximale de la N2 est enregistrée principalement sur les électrodes dans la région frontale pour l'IR alors et de façon plus centrale pour la SI (Brydges, et al., 2012).

D'un point de vue neuroanatomique, l'IR et la SI partagent de vastes réseaux frontostriataux qui se chevauchent (Blasi et al., 2006; Bunge et al., 2002) et interagissent de manière complexe, malgré une plus grande implication du cortex préfrontal latéral ventro-latéral (Ochsner et al., 2009) et du cortex pariétal (Sinopoli & Dennis, 2012) dans l'IR, alors que le cortex cingulaire antérieur dorsal (Blasi et al., 2006) et la région frontale inférieure (McNab & Klingberg, 2008) peuvent être plus cruciaux dans la SI. Le grand chevauchement entre les substrats neuronaux des deux processus explique probablement la dépendance observée entre eux dans des études utilisant des tâches visuelles hybrides où une épreuve de Go/Nogo ou de Stop-Signal sur des stimuli centraux est présenté avec des flankers (Checa & Rueda, 2011; Verbruggen, Liefoghe, & Vandierendonck, 2006), mais aussi dans une expérience menée au sein de notre équipe où un Go/Nogo auditif était réalisé en même temps qu'une écoute dichotique (Bedoin, Abadie, Krzonowski, Ferragne, & Marcastel, soumis). Un avantage des paradigmes hybrides est de tester les deux processus étudiés lorsqu'ils sont réalisés à un même moment, ce qui évite des confusions avec d'éventuels effets de changement de motivation ou de fluctuations attentionnelles quand deux expériences les testent l'un après l'autre. L'imbrication des deux processus au cours de la réalisation de l'épreuve conduit à des résultats plus nuancés sur leur indépendance. Dans de telles tâches, il est plus difficile d'inhiber les réponses motrices lorsque les distracteurs sont incongruents (Verbruggen, Liefoghe, & Vandierendonck, 2004; Verbruggen et al., 2006), ce qui suggère que la différenciation entre les deux formes d'inhibition n'impliquent pas une indépendance fonctionnelle complète. Ils sont probablement en concurrence pour les mêmes ressources lorsqu'elles sont combinées. Les supports neuronaux, et donc les mécanismes cognitifs impliqués dans l'IS et le RI, semblent donc en partie partagés.

Certains auteurs proposent notamment de rapprocher ces deux processus puisqu'ils nécessitent tous les deux de maintenir activement la représentation mentale de la tâche plutôt que la réalisation de l'inhibition proprement dite. Un cadre unifié a ainsi été proposé pour le contrôle inhibiteur (Munakata et al., 2011), qui présente l'IR et la SI en les rapprochant fortement sous le terme générique de « Contrôle Inhibiteur ». Il met en avant le rôle déterminant des régions préfrontales, impliquées dans l'IR comme dans la SI, et responsables de la conservation des informations abstraites relatives aux objectifs et permettant d'améliorer le traitement des cibles, malgré les distracteurs, ou malgré le mélange de stimuli Go et Nogo.

Dans des pathologies comme le TDAH, les déficits en SI et en IR ne se manifesteraient pas de la même manière. Les chercheurs explorant les corrélats EEG de ces deux processus chez des patients TDAH insistent surtout sur les différences entre ce que cette pathologie produit sur les ondes cérébrales lors de la SI et de l'IR, mais il faut reconnaître qu'il s'agit de nuances et que les points communs ne peuvent être niés. L'amplitude de l'onde N2 est anormalement faible aussi bien lorsqu'une SI ou une IR est réalisée par ces patients, avec une topographie toutefois plus frontale en présence d'un distracteur incohérent et plus centrale en condition Nogo (Albrecht et al., 2008; Johnstone, Barry, & Clarke, 2013; Johnstone et al., 2009). L'onde P3 est aussi affectée par cette pathologie : elle est alors anormalement ample lors de la SI, et s'accroît aussi fortement, sur les électrodes les plus antérieures, si une RI est réalisée. De tels résultats sont délicats à interpréter. Certes, le détail des modifications varie selon le type d'inhibition, et ces différences sont mises en avant par les auteurs qui concluent que le TDAH affecte différemment l'IS et le RI. Il se dégage cependant de la configuration de ces effets l'idée d'une réalisation atypique à la fois de la SI et de l'IR chez les patients, avec un affaiblissement de la N2 au profit de la P3, configuration qui, selon notre hypothèse, traduirait un changement qualitatif de mode de réalisation des deux types d'inhibition.

2.4. Effet de l'âge sur le contrôle attentionnel

Étudier les particularités attentionnelles des adultes TDAH conduit à tester des personnes d'âges variés. Dans cette recherche, des adultes entre 18 et 55 ans ont été inclus. Les effets d'âge documentés sur le contrôle attentionnel chez l'adulte comparent généralement de jeunes adultes (typiquement entre 18 et 24 ans) à un groupe de plus de 60 ans. Seules quelques recherches prennent en compte des âges intermédiaires (i.e., *middle-aged*), le groupe de jeunes adultes s'étendant alors de 18 à 39 ans et le plus âgé allant de 40 à 59 ans. C'est par exemple ce qui ressort de la méta-analyse de Guerreiro, Murphy, & Van Gerven (2010) sur la distractibilité. Dans la présente recherche, l'étendue des âges recouvre les catégories « jeunes adultes » et « adultes d'âge moyen ». Sans qu'il soit question de vieillissement, le rôle de l'avancée en âge doit alors être pris en compte, ce qui sera fait à partir de l'étude de corrélations entre l'âge et les effets relatifs au contrôle attentionnel.

2.4.1. Distractibilité et avancée en âge

Des données comportementales montrent une plus forte sensibilité à l'interférence chez les adultes lorsqu'ils sont âgés (Healey, Campbell, & Hasher, 2008; Lustig, Hasher, & Tonev,

2001). Cette distractibilité est certes une faille qui pénalise la focalisation, mais elle est aussi parfois un atout. Être facilement attiré par des informations non directement pertinentes pour la tâche réduit certes les performances, mais permet aussi d'être informé à temps pour réagir avec efficacité à des indices de danger. C'est pourquoi l'augmentation de la distractibilité décrite avec l'avancée en âge doit être interprétée de façon nuancée.

2.4.1.1. Effets des modalités sensorielles et de la difficulté

Lorsqu'il s'agit de tester des adultes parmi lesquels des effets d'âge peuvent intervenir, le choix des modalités de présentation des cibles et des distracteurs est important, de même que celui du niveau de difficulté de la tâche centrale. L'âge, les modalités de présentation et la difficulté de la tâche sont des facteurs qui interagissent en effet de façon complexe sur le contrôle de l'interférence, et l'objectif de la recherche conduite dans cette thèse était de minimiser ces effets qui constituent des biais.

Si une augmentation de la vulnérabilité à la distraction avec l'âge est décrite, c'est essentiellement à partir d'expériences où distracteurs et cibles sont présentés dans la même modalité, surtout si elle est visuelle (pour une revue, Guerreiro, et al. (2010)). Les distracteurs seraient encodés trop profondément par les personnes âgées, comme l'atteste la mémorisation anormalement bonne de ces stimuli qui devraient avoir été ignorés (Schmitz, Cheng, & De Rosa, 2010). La baisse de performances peut alors s'expliquer par une tendance, plutôt légitime, à consacrer de l'attention à des distracteurs qui pourraient être des cibles potentielles puisqu'ils sont dans la modalité attendue. La distractibilité manifestée dans des expériences unimodales ne peut donc pas être considérée trop rapidement comme un aspect seulement négatif du fonctionnement mental. Cette distractibilité plus élevée chez l'adulte âgé est néanmoins assez souvent préjudiciable pour la réussite dans des expériences ou des tests. Par exemple, des mots écrits superposés aux chiffres-cibles dans une tâche de n-back sont plus perturbants si les adultes sont âgés. Cela s'expliquerait par l'activation insuffisante d'un réseau supportant le contrôle cognitif et décrit par comportant la partie rostrale du cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur et le cortex pariétal inférieur lorsqu'un distracteur visuel (ici, un mot écrit) doit être ignoré (Campbell, Grady, Ng, & Hasher, 2012). Plus fondamentalement, une réduction de la connectivité neuronale, au repos, dans ce réseau fronto-pariétal serait à l'origine de son intervention insuffisante pour réduire efficacement l'interférence. En plus du système attentionnel dorsal assurant le contrôle attentionnel des informations externes, souvent opposé au système par défaut hippocampo-cortical orienté sur la pensée et la mémoire à long terme, ce troisième réseau est supposée intervenir comme système de contrôle intégrant et régulant les

informations issues des deux autres systèmes (Vincent, Kahn, Snyder, Raichle, & Buckner, 2008), notamment pour réguler les distractions visuelles.

Pour éviter qu'un fort effet des distracteurs soit dû à leur présentation dans la même modalité que celle des cibles, une situation inter-modale a été choisie dans cette thèse. Lorsque la cible et le distracteur sont dans des modalités différentes, des données en IRMf montrent une augmentation accrue de l'activité cérébrale dans le cortex sensoriel pertinent pour la cible et une diminution d'activité dans le cortex sensoriel cohérent avec le distracteur (Johnson & Zatorre, 2006), double phénomène dont la combinaison peut expliquer l'efficacité de l'attention sélective lorsque cibles et distracteurs ont des sources clairement dissociées. L'inhibition pourrait alors s'exercer par un phénomène de couplage direct entre les cortex sensoriels visuel et auditif (Guerreiro, et al., 2010), en plus de la modulation effectuée de façon descendante par les aires préfrontales vers le cortex auditif, et vers des lieux d'analyse très élémentaires tels que la cochlée (Giard, Collet, Bouchet, & Pernier, 1994; Meric & Collet, 1994), le thalamus, le tronc cérébral. Grâce à ces différents niveaux d'action, le mode de filtrage des distracteurs pourrait être flexible et varier en fonction des demandes de la tâche (Giard, Fort, Mouchetant-Rostaing, & Pernier, 2000). Parmi ces modes de contrôle de la distraction, le filtrage précoce reflété en EEG par le *P50-gating* serait insensible au vieillissement et permettrait de limiter la distractibilité en cas de vieillissement sans pathologie (Lijffijt, Moeller, et al., 2009).

Plusieurs types d'expériences inter-modales étant possibles (cibles visuelles et distracteurs auditifs, ou cibles auditives et distracteurs visuels), le choix a été ensuite guidé dans cette thèse par le souhait d'écarter les distracteurs dont l'impact augmente nettement avec l'âge. Bien que les distracteurs visuels n'accroissent pas systématiquement l'effet de l'âge sur l'interférence, cet effet est tout de même plus fréquent qu'avec des distracteurs auditifs (Guerreiro, et al., 2010; Guerreiro, Murphy, & Van Gerven, 2013). Les mécanismes de filtrage diffèrent en effet selon les modalités sensorielles : l'attention modulerait l'activation cérébrale à des niveaux à la fois élémentaires et élaborés pour les distracteurs auditifs, mais jouerait un rôle de filtre de façon plus restreinte, à un niveau central (i.e., sur le cortex visuel), pour les distracteurs visuels (Kanwisher & Wojciulik, 2000). Un autre argument pour ne pas retenir des distracteurs visuels est que, avec l'avancée en âge, des données montrent qu'ils augmentent l'activité dans les gyri frontaux central et inférieur sans que les performances s'améliorent (Colcombe, Kramer, Erickson, & Scalf, 2005). Cela ne reflète donc pas un phénomène de compensation, mais plutôt l'accroissement de la vulnérabilité aux distracteurs visuels avec l'âge, y compris en situation inter-modale.

Lorsqu'ils sont auditifs, les distracteurs auraient au contraire un impact équivalent sur les adultes jeunes et plus âgés. Lire en présence de bruits réduit par exemple les performances,

mais pas davantage chez les adultes âgés, que les distracteurs auditifs soient des bruits (Belleville, Rouleau, Van der Linden, & Collette, 2003), des paroles en langue étrangère ou dans la langue maternelle (Beaman, 2005; Rouleau & Belleville, 1996), et ceci même si la perte auditive liée à l'âge est prise en compte (Beaman, 2005). L'avancée en âge réduirait donc peu les capacités d'inhibition des distracteurs sonores, surtout si la tâche visuelle centrale est difficile (Helfer & Freyman, 2008; Helfer & Vargo, 2009; Tun & Wingfield, 1999). Notons que cela qui contredit l'hypothèse selon laquelle le vieillissement s'accompagnerait d'une diminution générale des capacités d'inhibition. Des données sur une tâche de mémoire implicite des distracteurs proposée par surprise après l'épreuve confirment que les adultes jeunes et âgés ne diffèrent pas dans la profondeur de traitement qu'ils appliquent aux distracteurs auditifs lors d'une tâche visuelle, si les différences sensorielles auditives sont prises en compte dans l'analyse des données (Murphy, McDowd, & Wilcox, 1999). Quelques recherches suggèrent tout de même que, même si les distracteurs auditifs sont aussi bien supprimés quel que soit l'âge des adultes, les plus âgés activent pour cela davantage de régions cérébrales dans les cortex frontal et pariétal (Townsend, Adamo, & Haist, 2006), suggérant le coût caché de ce succès. En situation inter-modale, il arrive aussi que la perturbation par les distracteurs auditifs soit forte (Gisselgard, Petersson, & Ingvar, 2004) et qu'elle augmente avec l'âge (Bell, Buchner, & Mund, 2008), mais seulement dans certaines tâches particulièrement difficiles impliquant par exemple un traitement sémantique approfondi ou recrutant fortement la mémoire de travail. Là encore, il faut relativiser car il ne s'agit pas d'un phénomène systématique. L'effet d'interférence auditive (dans la langue maternelle ou non) sur une tâche difficile impliquant des fonctions exécutives très élaborées (comptage de cibles avec de fréquentes alternances de règles) s'est en effet avéré de même ampleur chez les adultes âgés et les plus jeunes (Van Gerven, Meijer, Vermeeren, Vuurman, & Jolles, 2007).

Une raison supplémentaire conduisait à ne pas retenir les distracteurs visuels. Dans les épreuves de *flankers* où le traitement de cibles visuelles est perturbé par des distracteurs eux aussi visuels et spatialement proches, l'avancée en âge est pénalisante si la tâche centrale est difficile (Maylor & Lavie, 1998). La modalité visuelle pour les distracteurs introduit donc un biais accentuant l'effet de l'âge sur la distraction si la tâche centrale est exigeante. Or, dans cette thèse, une question concernait le rôle de la difficulté de la tâche sur la distractibilité des adultes TDAH, et il fallait donc proposer une tâche difficile (un test facile étant déjà à disposition : Test de Distractibilité de la TAP-m). Dans une tâche exigeante, les distracteurs ne devaient donc pas être visuels, et pour éviter le biais évoqué ils ont été choisis en modalité auditive.

Une épreuve intégrant ces distracteurs auditifs à une tâche auditive (autre combinaison possible pour l'inter-modalité) n'était pas non plus souhaitable, car plusieurs expériences ont montré un fort effet négatif de l'âge dans les expériences de ce type (Guerreiro, et al., 2010). L'avancée en âge accentue par exemple l'effet négatif d'un contexte bruité sur la mémorisation de phrases entendues (Helfer & Freyman, 2008), ceci même lorsque la capacité d'audition de sons purs est prise en compte, et que le groupe le plus âgé est composé d'adultes d'âge intermédiaire (45-54 ans) (Helfer & Vargo, 2009).

L'élaboration d'une expérience difficile de distractibilité inter-modale, avec une tâche visuelle assortie de distracteurs auditifs, a donc été choisie. Cela devait permettre de limiter les biais potentiellement liés à l'hétérogénéité de l'âge des patients inclus dans l'étude.

2.4.2. Contrôle de l'inhibition de réponse et avancée en âge

Le vieillissement s'accompagnerait de particularités dans les épreuves de Go/Nogo. Elles sont rarement discernables dans les performances, si ce n'est parfois des latences de réponse plus longues en condition Go (Vallesi, Stuss, McIntosh, & Picton, 2009), en partie explicable par le ralentissement des traitements cognitifs typiquement lié au vieillissement (Salthouse, 1996). Elles sont par contre révélées par des réactions électrophysiologiques atypiques en condition Nogo, avec une onde P3 anormalement tardive et d'amplitude trop forte, interprétée par (Vallesi, Stuss, McIntosh, & Picton, 2009), moins comme un déficit d'inhibition de réponse que comme le reflet d'une capture attentionnelle excessive (i.e., une plus forte distractibilité), compensée par une forte implication de l'inhibition réactive de la réponse motrice. Chez les personnes âgées, une corrélation est observée entre l'amplitude de la P3 en Nogo, y compris lorsque les déviants sont très faciles à distinguer des standards, et le *Lateralized Readiness Potential* (LRP) – indice électrophysiologique de la préparation implicite d'une réponse (Vallesi & Stuss, 2010). Ceci est cohérent avec une tendance à se préparer trop fortement à répondre, stratégie permettant de maintenir une vitesse de réponse convenable dans l'épreuve, au prix d'un risque de faire plus de fausses alarmes, que les seniors parviennent cependant à compenser par l'implication accentuée d'un mécanisme d'inhibition réactif tardif de la réponse motrice. Pour les items Nogo, les personnes âgées ont aussi une P2 d'amplitude anormalement grande (Vallesi, et al., 2009), et un rapprochement est ici possible avec un filtrage précoce insuffisant, en partie responsable de la capture attentionnelle excessive.

Les adultes TDAH inclus dans les expériences de cette thèse ne sont pas des personnes âgées, mais l'étendue des âges étant tout de même importante, les effets d'âge ne devront pas être oubliés dans l'analyse des résultats des épreuves de Go/Nogo.

2.4.3. Vigilance et avancée en âge

La vigilance est une compétence attentionnelle sur laquelle le vieillissement normal n'aurait pas d'effet négatif et elle s'améliorerait même avec l'âge. Dans des tests classiques de vigilance (détecter une cible rare dans une tâche simple, longue et ennuyeuse), les adultes les plus âgés sont ceux dont le niveau de performance reste le plus stable dans le temps, alors que la vigilance décline au fil de l'épreuve chez les plus jeunes (Brache, Scialfa, & Hudson, 2010). Une expérience évaluant cette compétence chez 638 participants de 14 à 77 ans a notamment montré des temps de réponse croissant certes, linéairement avec l'âge, mais les autres mesures (écart-type des temps de réponse et taux d'omissions) reflètent l'amélioration de la vigilance avec la maturité et une absence de déclin chez les plus âgés (Carriere, Cheyne, Solman, & Smilek, 2010).

Des données comportementales dans des tâches de Go/Nogo longues et ennuyeuses (s'empêcher de répondre pour de très rares stimuli déviants) renseignent aussi sur la vigilance. Dans une telle épreuve de 50 mn, reproduisant une situation de travail industriel dans une chaîne de vérification, le taux d'erreurs des jeunes adultes a doublé au fil du temps (de 19% à 43%) alors que celui des plus âgés est resté stable autour de 18% (Brache, et al., 2010). A partir d'un échantillon de 10 430 personnes, ce type d'expérience a aussi montré que deux indices de compétence (d' et écart-type des temps de réponse) s'améliorent jusqu'au début de la quarantaine pour décliner ensuite graduellement. L'analyse fine des données a montré qu'il ne s'agit pas d'un déclin de la vigilance, mais plutôt de l'adoption progressive d'une stratégie conservatrice (Fortenbaugh et al., 2015). Ils ralentissent d'ailleurs particulièrement leur vitesse de réponse après avoir commis une erreur (Jackson & Balota, 2012), ce qui confirme qu'ils sont particulièrement affectés par leur survenue et attachés à les éviter. La vigilance s'est aussi mieux maintenue chez les adultes âgés que chez les plus jeunes dans une autre longue tâche de Go/Nogo (Staub, Doignon-Camus, Bacon, & Bonnefond, 2014b), ce qui a été mis en lien avec une motivation plus affirmée et la déclaration de moins de vagabondages de pensées chez les plus âgés. Dans une autre étude, une amélioration des performances en cours de tâche a même été observée, exclusivement chez les adultes âgés et seulement si la tâche était un Go/Nogo (Staub, Doignon-Camus, Marques-Carneiro, Bacon, & Bonnefond, 2015). L'analyse des potentiels évoqués a montré que cela s'accompagne alors d'une augmentation d'amplitude de l'onde P3 pour les stimuli Nogo, et d'une amplitude aussi forte de la N2 en Go qu'en Nogo : les seniors auraient donc tendance à investir davantage de ressources attentionnelles dans la tâche d'inhibition de réponse, malgré l'ennui. L'antériorisation de l'onde P3 en condition Nogo est aussi plus forte chez les participants âgés que chez les plus jeunes (Staub, Doignon-Camus,

Bacon, & Bonnefond, 2014a), avec une implication plus forte du cortex frontal antérieur gauche et du cortex cingulaire (O'Connell et al., 2012), ce qui témoignerait aussi du rôle compensatoire joué par une implication plus forte de structure cérébrales cruciales pour le contrôle, permettant aux seniors de préserver un niveau de performance au moins comparable à celui des jeunes adultes.

Enfin, même en cas de stimuli verbaux et de tâche sémantique, domaines où les personnes âgées sont connues pour présenter des difficultés mnésiques et attentionnelles, le ralentissement des réponses est la seule contrepartie à un maintien

3. Objectif de la thèse

L'objectif principal de cette thèse est l'investigation de processus cognitifs sous-tendant le contrôle attentionnel volontaire et notamment l'inhibition de réponse (IR), le contrôle de la distractibilité et le maintien de l'attention. Notre réflexion a conduit à trois études abordant ces processus à travers l'analyse de performances, l'analyse de données EEG (enregistrement de potentiels évoqués), et une approche clinique d'adultes neurotypiques ou présentant une pathologie affectant principalement le contrôle attentionnel : le TDAH.

Étude 1 : Évaluation neuropsychologique de l'impulsivité et de la distractibilité chez les adultes TDAH

Le TDAH étant un trouble neurodéveloppemental généralement diagnostiqué dans l'enfance (American Psychiatric Association, 2013), les outils d'évaluation (questionnaires et tests psychométriques) sont majoritairement étalonnés chez l'enfant rendant difficiles les mesures chez l'adulte. De plus, les tests neuropsychologiques disponibles sont essentiellement visuels, ce qui limite l'évaluation en cas de pathologies où la vision est altérée.

Deux épreuves de Go/Nogo ont été élaborées en vue de dépasser ces deux limites. L'Expérience 1 est aussi simple que le test de Go/Nogo de la TAP-m classiquement utilisé, mais il est auditif. L'Expérience 2 est visuelle, comme le test de Go/Nogo de la TAP, mais son niveau de difficulté est élevé. La difficulté de la situation peut aller à l'encontre d'un contrôle efficace de l'impulsivité, mais elle peut aussi être stimulante pour la motivation fragile des TDAH. Comparer les performances dans ces épreuves devrait offrir des précisions qualitatives sur le profil de difficulté en IR chez les adultes TDAH.

La création d'une épreuve ciblant le contrôle de la distractibilité (Expérience 3) complète l'étude, car ce processus est lui aussi perturbé chez les adultes TDAH, notamment en cas de présentations inattentive et mixte. Un test de vigilance en audition (Expérience 4) a aussi été élaboré pour compléter les évaluations, car cette composante de l'attention, réputée fragile dans les profils inattentifs, est fréquente dans toute forme de TDAH.

Étude 2 : Corrélats électrophysiologiques de l'impulsivité chez les adultes TDAH

L'Expérience 5 prolonge l'étude de l'IR en Go/Nogo chez l'adulte TDAH en se décentrant des déficits pour aborder les particularités de ce processus lorsqu'il est réussi par ces patients. Des mesures EEG permettent l'enregistrement de potentiels évoqués visant à repérer si l'équilibre entre des modes d'inhibition décrits par Braver (2012) comme proactif ou réactif, est atypique chez l'adulte TDAH.

La modalité auditive a aussi été retenue pour l'Expérience 5, en vue d'apporter des arguments favorables aux tests de Go/Nogo auditifs. La réticence envers l'usage de stimuli sonores en Go/Nogo venant de difficultés à observer les corrélats électrophysiologiques classiques de l'IR, il s'agissait ici de montrer que, en dehors de la pathologie, ils peuvent tout de même être enregistrés. Vérifier cela en EEG est un moyen de s'assurer que l'Expérience 1, destinée à devenir un test neuropsychologique, évalue vraiment l'IR.

L'originalité est donc d'aborder l'inhibition dans le TDAH adulte sous un angle qualitatif et de se doter des moyens techniques d'étudier l'éventuelle persistance de difficultés d'IR masquées sur le plan comportemental par des efforts coûteux. La mise à jour de telles caractéristiques des adultes TDAH permettrait d'améliorer leur prise en charge, car même lorsqu'ils sont considérés comme en rémission sur le plan comportemental, une plainte persiste souvent. Cela permettrait de mieux expliquer la souffrance et la fatigue ressentie.

Étude 3 : Remédiation cognitive informatisée de l'impulsivité et de la distractibilité chez des adultes TDAH

Enfin, la troisième étude interroge les possibilités de venir en aide à des adultes TDAH pour améliorer leur contrôle lorsqu'ils doivent inhiber volontairement des réponses motrices ou des distracteurs. Pour cela, un nouveau programme d'exercices informatisés a été mis au point. Une expérience d'entraînement, en cross-over avec un programme exerçant d'autres fonctions cognitives, teste auprès de quelques cas si deux semaines d'utilisation suffisent à produire des améliorations sur le plan des performances et un fonctionnement cérébral sous-jacent plus typique pour ces processus. De telles modifications s'accompagnent-elles d'améliorations ressenties par le patient dans sa vie quotidienne ? Un transfert des bienfaits éventuels est-il possible au-delà du laboratoire ?

Pour optimiser la lisibilité de ces trois études, les hypothèses seront formulées au fur et à mesure de celles-ci et des expériences.

Partie expérimentale

4. Description des participants

4.1. Lieu de recherche et recrutement

Les trois études présentées dans cette thèse (Figure 3) ont été réalisées au Laboratoire Dynamique Du Langage (UMR 5596, Université Lumière Lyon 2 - CNRS) dans une salle d'expérimentation ainsi que dans une chambre anéchoïque (salle EEG), mais aussi au domicile des participants, en autonomie, pour les phases d'entraînement de l'Étude 3. Le laboratoire a obtenu l'autorisation de lieu de recherche en 2013 (n° 2013-4593) et le recrutement des participants des trois études a été réalisé suite à l'obtention de l'avis favorable du CPP Sud-Est IV (avis n° 15/086), de février 2016 à août 2017. Un financement sur projet, alloué par le LabEx ASLAN (ANR-10-LABXX-0081), a permis d'assurer le défraiement des participants.

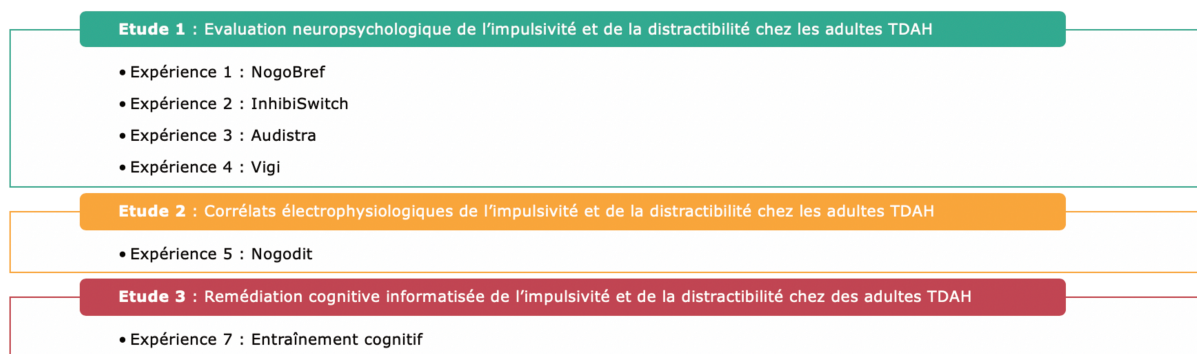


Figure 3 : Description des trois études présentées dans cette thèse.

Un total de 44 adultes atteints de TDAH (24 femmes, 20 hommes ; âge moyen = 30,9 ans, $DS = 10,6$) a été inclus sur la base d'une consultation en neurologie avec le Dr Philippe Neuschwander ou le Dr Catherine Thomas-Antérion, tous deux Médecins Neurologues, ainsi que grâce à Valérie Chastain-Neuschwander, Raphaëlle Abadie (psychologue-neuropsychologue) et sur la base de conseils personnels donnés à des amis par des participants ayant réalisé le protocole. La plupart des participants venaient de recevoir le diagnostic de TDAH à l'âge adulte. A la fin de l'Étude 2, il leur était demandé s'ils souhaitaient participer à l'Étude 3. Nous avons pu ainsi proposer l'entraînement de l'Étude 3 à neuf adultes TDAH (3 femmes, 6 hommes ; âge moyen = 24,10 ans, $DS = 2,3$) mais seulement deux ont réalisé le protocole avec la rigueur exigée.

Les 44 participants contrôles dont les données sont comparées à celle des participants TDAH dans les Études 1 et 2 (24 femmes, 20 hommes ; âge moyen = 30,1 ans, $DS = 10,5$) ont été recrutés par le biais de flyers, de messages sur les réseaux sociaux et d'affiches au sein de

laboratoires de recherche de Lyon. Enfin, pour amorcer l'étalonnage des épreuves créées au Laboratoire Dynamique Du Langage (Expérience 1 à 4), 85 jeunes adultes supplémentaires sans pathologie particulière (57 femmes, 28 hommes ; âge moyen = 21,3 ans, $DS = 3,1$) ont été recrutés au sein de l'Université Lumière Lyon 2 et ont été inclus dans l'Expérience 1.

4.2. Sélection et exclusion

Les participants TDAH devaient avoir un diagnostic posé par un médecin (psychiatre ou neurologue) avant leur inclusion dans le protocole. Il leur était demandé de ne pas prendre de traitements médicamenteux susceptibles de modifier leurs performances aux épreuves attentionnelles pendant toute la durée du protocole.

Pour chaque participant TDAH, un participant contrôle apparié pour l'âge et le sexe était recruté. Ces contrôles devaient avoir un score négatif à l'échelle ASRS (évaluant la probabilité d'avoir un TDAH) et des scores dans la norme de ce qui est attendu pour leur âge aux épreuves d'un bilan attentionnel réalisé durant l'Étude 1 (voir Partie 5.4)

Tous les participants étaient de langue maternelle française, ne présentaient pas de troubles auditifs, moteurs ou neurologiques connus et avaient une vue normale ou corrigée. Les participants devaient également être majeurs et affiliés à un régime de sécurité sociale.

Au final, l'échantillon comportait 44 participants TDAH ainsi que leurs 44 contrôles pour l'Étude 1 (nombre variable selon les expériences, les données de certains ayant été exclues à cause d'une mauvaise compréhension des consignes, un cas de daltonisme pour une expérience impliquant des stimuli visuels de couleur à traiter rapidement, et aussi car que les passations ont commencé avant que l'Expérience 3 soit au point).

4.3. Considérations éthiques

Les participants ont reçu avant l'inclusion dans le protocole une notice d'information expliquant l'objectif principal de l'étude, le déroulement du protocole expérimental ainsi que les différentes techniques utilisées (notamment concernant l'EEG). Ils ont également été avertis que, pour ne pas influencer les résultats, tous les détails complémentaires leur seraient fournis seulement une fois l'expérience achevée, conformément à la pratique acceptée dans les recherches en psychologie. Après avoir écouté les réponses données à leurs questions par l'expérimentateur, ils ont signé en double exemplaire la feuille de consentement de participation.

Tous les participants ont été dédommagés pour leurs déplacements jusqu'au Laboratoire Dynamique Du Langage. Les participants des Études 1 et 2 (TDAH et leurs contrôles) ont reçu 35 euros et les participants de l'Étude 3 ont reçu 120 euros en compensation du temps passé au Laboratoire. Tous les participants TDAH ont reçu un rapport écrit du bilan neuropsychologique ainsi que des propositions d'aménagements ou de prise en charge à la fin de l'Étude 1 et de l'Étude 3. Une copie du compte-rendu était transmise au neurologue ayant référé la demande d'inclusion dans l'étude.

Aucune donnée personnelle n'a été conservée. Les données expérimentales ont été rendues anonymes dès leur recueil pendant l'expérience. L'ensemble des procédures de recueil et de traitement des données était conforme à la méthodologie de référence MR001 éditée par la CNIL.

5. Étude 1 : Évaluation neuropsychologique de l'impulsivité et de la distractibilité chez les adultes TDAH

5.1. Principaux objectifs

L'Étude 1 consistait à recueillir des données comportementales ou auto-rapportées (temps de réponse, taux d'erreurs et scores) dans un bilan attentionnel, des questionnaires classiques d'évaluation du TDAH et une échelle de qualité de vie. Ce bilan était composé de tests neuropsychologiques standardisés et d'épreuves complémentaires créées au Laboratoire Dynamique Du Langage. Ces épreuves visaient à répondre à deux objectifs.

Premièrement, il existe un besoin croissant de tests en modalité auditive en neuropsychologie clinique car les épreuves visuelles classiquement utilisées sont parfois inappropriées en psychiatrie ou en cas de troubles visuels associés, fréquemment décrits par exemple dans le cadre des accidents vasculaires cérébraux ; les nouvelles épreuves sont donc auditives. Deuxièmement, peu d'épreuves existent pour évaluer l'intensité des difficultés en inhibition de réponse et en contrôle de la distractibilité, deux composantes dont le degré d'atteinte retentit pourtant fortement, et chacune différemment, sur les activités du quotidien. L'originalité des nouvelles épreuves testant l'inhibition de réponse est d'évaluer si les difficultés d'inhibition d'un patient se manifestent essentiellement lors de tâches difficiles, ou au contraire lors de tâches simples et ennuyeuses et si la modalité sensorielle (auditive ou visuelle) a un impact sur les performances comportementales. Les données des bilans des adultes TDAH, comparées à celles du groupe contrôle, devaient montrer qu'il est possible de dégager des profils de difficulté plus précis sur ces points : ceux qui réussissent quand le niveau de la tâche est faible mais qui sont en difficulté lorsque le niveau exigé est élevé et ceux, au contraire, qui sont en difficulté lorsque la tâche est trop routinière ou monotone mais qui ont de bonnes performances lorsque la tâche devient plus complexe et stimulante pour eux. Grâce à ces épreuves, la question du TDAH chez l'adulte pourrait être mieux appréhendée en clinique et déboucher sur des recommandations plus précises et personnalisées aux patients.

5.2. Procédure générale de l'Étude 1

Les adultes TDAH inclus dans l'Étude 1 ainsi que leurs contrôles appariés en âge ont été reçus durant deux heures au Laboratoire Dynamique Du Langage. Ils étaient d'abord informés des objectifs du protocole, puis signaient le formulaire de consentement avant un entretien clinique d'une heure permettant de mieux comprendre les spécificités du trouble à l'âge adulte (voir



Partie 5.3.1). L'heure suivante était consacrée à la réalisation d'épreuves neuropsychologiques standardisées ciblant principalement l'impulsivité et la distractibilité (voir Partie 5.3.3) ainsi que des expériences créées au Laboratoire afin de mieux comprendre les différentes facettes du déficit inhibiteur dans cette pathologie (voir *Tableau II*). Ces expériences ont été présentées séparément dans cette thèse car elles ont permis de tester nos hypothèses. Ainsi, les résultats de l'Expérience 1 sont présentés à partir de la page 67, les résultats de l'Expérience 2 débutent à 100, ceux de l'Expérience 3 à la page 122, et ceux de l'Expérience 4 à la page 149. Chacune de ces expériences fait aussi l'objet d'un étalonnage (encore en cours) afin de rendre possible leur utilisation en tant que tests en routine clinique, dans le diagnostic de troubles de l'attention.

5.3. Description du bilan neuropsychologique

Le diagnostic des adultes inclus dans le protocole par les neurologues était souvent tardif. Pour aller au-delà et mieux connaître leurs particularités, une évaluation clinique (voir *Tableau I*) aussi exhaustive que possible a été mise en place afin de mieux comprendre des aspects importants de leur trajectoire développementale, de faire émerger les répercussions du trouble à l'âge adulte, et d'avoir connaissance des compensations qu'ils avaient conscience d'avoir mis en place afin de diminuer la gêne fonctionnelle due au trouble. Une synthèse des principaux éléments nouveaux sur ces thèmes sera intégrée à la discussion générale.

Tableau I : Détail du bilan clinique réalisé par les participants TDAH

 Environ 1 heure

DOMAINES EVALUÉS	OUTILS UTILISÉS	DURÉES
ANAMNÈSE ET HISTORIQUE DU TROUBLE	Trousse d'évaluation du TDAH de CADDRA <ul style="list-style-type: none"> Informations démographiques Historique des symptômes Antécédents médicaux Historique des médicaments Antécédents psychiatriques Historique du développement Antécédents familiaux Fonctionnement dans la vie sociale et les loisirs Facteurs importants de risques identifiés 	 25'
	Entretien diagnostique pour le TDAH chez l'adulte (DIVA 2.0) <ul style="list-style-type: none"> Symptômes de déficit attentionnel Symptômes d'hyperactivité-impulsivité Altération du fonctionnement due aux symptômes 	 20'
EVALUATION AUTO-RAPPORTÉE DU TROUBLE	Test de dépistage et d'auto-évaluation des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité de l'adulte (ASRS, V1.1)	 10'
REPERCUSSIONS DANS LA VIE QUOTIDIENNE	World Health Organization assesment of Quality of Life (WHOQOL-BREF) <ul style="list-style-type: none"> Santé physique Santé psychologique Relations sociales Environnement 	 10'

5.3.1. Entretien clinique : Anamnèse et historique du trouble

L'entretien clinique a été conduit autour de deux outils élaborés pour l'évaluation du TDAH à l'âge adulte.

- La Trousse d'évaluation du TDAH de la **CADDRA** (Canadian ADHD Resource Alliance, 2011) permettait de recueillir des informations démographiques sur le patient, l'historique développemental, celui des symptômes du TDAH et des médicaments, les antécédents médicaux, psychiatriques et familiaux, le fonctionnement dans la vie sociale, les loisirs, et les facteurs de risques identifiés. Une version abrégée ne reprenant pas l'historique des symptômes du TDAH a été proposée aux participants contrôles. La réalisation durait de 15 à 30 minutes.
- La passation de la **DIVA** (Entretien diagnostique pour le TDAH chez l'adulte V2.0, Kooij et Francken, 2010) a été choisie parmi d'autres grilles parce qu'elle permet de détecter et mesurer, sur la base d'un entretien structuré, la présence des critères diagnostiques énoncés dans le DSM-5. Son utilisation est particulièrement appropriée aux adultes car les items sont illustrés par des exemples concrets du quotidien de l'adulte et de l'enfance décrite au passé. Par exemple, à la question « trouviez-vous souvent difficile de soutenir votre attention sur une tâche durant votre enfance ? », les exemples sont notamment « du mal à maintenir l'attention lors du travail scolaire et/ou dans les jeux », « facilement distrait », « rapidement ennuyé dans des activités ».

La DIVA a également été choisie pour la richesse de son contenu : elle permet de définir le retentissement du trouble sur différents domaines de la vie quotidienne en seulement une trentaine de minutes.

5.3.2. Échelles auto-rapportées du trouble et de son impact sur la vie quotidienne

Deux questionnaires ont également été utilisés afin d'avoir accès à des informations auto-rapportées par le participant, ses difficultés attentionnelles ainsi que sa qualité de vie.

- L'Échelle **ASRS** (Test de dépistage et d'auto-évaluation des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité de l'adulte V1.1) a été créée par l'OMS. Son objectif est de déterminer la probabilité d'avoir un TDAH sur la base d'un auto-questionnaire (18 items). Son avantage principal est d'apporter des précisions sur la gêne fonctionnelle entraînée par le trouble. En effet, contrairement aux questions fermées de la DIVA (réponses par *oui* ou par *non*), l'ASRS se présente sous la forme d'une échelle de Likert


allant de *jamais* à *très souvent*. Elle permet une description plus fine de la présentation clinique du patient. Cet outil de dépistage est destiné aux personnes majeures et il est rempli par le participant en une dizaine de minutes.















- L'Échelle **WHOQOL-BREF** (World Health Organisation Quality of Life Questionnaire, 1997) autre questionnaire auto-rapporté créé par l'OMS, permet d'évaluer la perception d'un individu sur sa qualité de vie. En introduisant peu de redondance, il constitue un bon complément à l'autre échelle en 26 questions abordant quatre domaines : la santé physique, la santé psychologique, les relations sociales et l'environnement. Cette échelle est complétée en une dizaine de minutes.

5.3.3. Épreuves standardisées

Trois épreuves issues de la batterie informatisée TAP-m (The Tests of Attentional Performance, version mobilité 2.3, Zimmermann & Fimm, 2012) évaluaient des compétences attentionnelles avec des tests étalonnés, destinés aux adultes et dissociant l'évaluation de plusieurs compétences dans ce domaine. Les processus attentionnels mesurés étaient l'inhibition de réponse, la suppression d'interférence et la flexibilité. Ces trois tests, en gris dans le Tableau II, ont été complétés dans notre bilan par quatre épreuves comportementales informatisées mises en place au laboratoire (Expériences 1 à 4) : certaines ont été créées à l'occasion de cette thèse, d'autres existaient mais ont été adaptées pour une utilisation en clinique (e. g., durée initiale raccourcie, ajout de pauses). Ces épreuves expérimentales visaient à compléter l'évaluation de l'inhibition de réponse et de la suppression d'interférence en audition (et pas seulement en vision) et à comparer l'inhibition de réponse dans des tâches de niveaux de difficulté différents. Une autre épreuve évaluait la vigilance, autre compétence attentionnelle connue pour ses perturbations chez l'enfant TDAH, ceci avec une tâche adaptée au testing d'adultes et utilisant des signaux auditifs verbaux.

Tableau II : Présentation des épreuves comportementales réalisées dans l'Étude 1. En bleu : les épreuves nouvelles correspondant aux Expériences 1, 2, 3 et 4 créées dans cette thèse.

 Environ 1 heure

FONCTIONS ÉVALUÉES	MODALITÉS	ÉPREUVES RÉALISÉES	DURÉES
INHIBITION DE RÉPONSE		GO/NOGO (TAP-M)	 2'
		INHIBISWITCH	 7'
		NOGOBREF	 5'
SUPPRESSION D'INTERFÉRENCE		DISTRACTIBILITÉ (TAP-M)	 6'
		AUDISTRA	 3'
FLEXIBILITÉ		FLEXIBILITÉ (TAP-M)	 3,5'
VIGILANCE		VIGI	 17'

- Go/Nogo (TAP-m)** est une épreuve de deux minutes utilisant le paradigme de Go/Nogo en modalité visuelle, pour évaluer la capacité à inhiber une réponse motrice lors du traitement de stimuli visuels. Elle comporte 40 items. Chaque item commence par la présentation d'une croix blanche sur fond noir : une croix de Saint-André ou une croix grecque. La cible est la croix de Saint-André. La consigne est d'appuyer rapidement sur le bouton de réponse dès que la cible apparaît à l'écran (items Go), et de ne pas appuyer s'il s'agit d'une croix grecque (items Nogo). Il y a 50% d'items Go et 50% d'items Nogo. L'étalonnage de ce test a été assuré par les auteurs auprès de 414 participants entre 20 et 90 ans. Cette épreuve, visuelle et de faible niveau de difficulté sert de référence aux résultats dans l'Expérience 2 (auditive et de faible niveau de difficulté) et l'Expérience 3 (visuelle et de niveau de difficulté élevé).
- Distractibilité (TAP-m)** est une épreuve portant sur des cibles visuelles. Elle évalue la capacité à supprimer des distracteurs exogènes eux aussi visuels apparaissant à l'écran autour des cibles. Elle comporte environ 100 items. Chaque item est composé d'une image centrale que le participant doit regarder attentivement. Il doit appuyer vite et fort si elle représente un bonhomme triste et ne pas appuyer si elle représente un bonhomme joyeux. Pour la moitié des items, des distracteurs visuels (formes abstraites colorées) apparaissent autour de l'image centrale. L'épreuve dure 6 minutes.
- Flexibilité (TAP-m)** est une épreuve réalisée sur des stimuli visuels. Elle évalue la capacité à alterner entre deux consignes. Elle comporte 100 items. Chaque item est composé d'une image à gauche et d'une image à droite sur l'écran. Il s'agit soit d'un chiffre à gauche et d'une lettre à droite, soit de l'inverse. La consigne est d'appuyer vite et fort du côté de la lettre, puis à l'item suivant du côté du chiffre, et de continuer cette

alternance jusqu'au bout de l'épreuve. Ce test n'imposant pas de délai maximal de réponse, la durée de l'épreuve est variable selon chaque participant. Elle est estimée à environ 3,5 minutes. L'étalonnage de ce test a été assuré par les auteurs auprès de 811 participants entre 20 et 90 ans.

Pour l'ensemble de ces épreuves, deux mesures attestent l'efficacité des processus attentionnels impliqués dans la tâche : la *vitesse* et la *précision/qualité*. La vitesse correspond au temps de réponse (TR) du participant pour des items où il est correct de réaliser la réponse motrice. L'indice de *précision/qualité* est calculé sur la base de l'ensemble des items ayant été traités correctement, les réponses considérées comme incorrectes étant les omissions (absence de réponse alors qu'il fallait répondre), les fausses alarmes (FA, réponse motrice à un item pour lequel il ne fallait pas appuyer), les anticipations (réponse motrice < 100 ms) et les réactions aberrantes (TR supérieurs au TR moyen du participant + $2,35 \times$ écart-type des TR). Après avoir été corrigées afin d'éliminer les effets liés à l'âge, au sexe et au niveau scolaire, les valeurs normatives ont été transformées en percentiles puis en valeurs T. Aussi, une performance dans la norme est située entre les percentiles 25 et 75 (ou entre les scores T de 43 et 57).

5.4. Expérience 1 : Évaluer l'impulsivité en modalité auditive (*NogoBref*)

5.4.1. Principe de l'expérience

L'**Expérience 1** (*NogoBref*) est une tâche de Go/Nogo sur des stimuli perçus auditivement, conçue comme la version abrégée d'une épreuve ayant permis de détecter les indices électrophysiologiques (ERP) de l'inhibition de réponse – plus classiquement observés en vision – chez des adultes sans pathologie (augmentation d'amplitude des ondes N2 et P3 en condition Nogo) (Bedoin, Krzonowski, & Ferragne, 2013). La version antérieure avait aussi permis le recueil des indices comportementaux et électro-cérébraux de déficits d'inhibition chez des adolescents traumatisés crâniens (Raphaëlle Abadie & Guinet, 2013), des enfants ayant une épilepsie bénigne de l'enfance (Marcastel, 2012) et des adultes TDAH (Marcastel, 2014).

L'originalité de l'épreuve est de respecter trois précautions méthodologiques qui favorisent l'évaluation de l'inhibition de réponse en audition, modalité longtemps considérée comme inadaptée pour ce type de mesure (Falkenstein et al., 1999).

La précaution qui demande le plus de tâtonnements pour faire en sorte que le test soit sensible concerne l'intensité de la différence perceptive entre les stimuli standards et déviants.

Nieuwenhuis, Yeung, Van Den Wildenberg, & Ridderinkhof (2003) ont souligné que les expériences de Go/Nogo avec lesquelles les chercheurs échouent à enregistrer les corrélats ERP de l'inhibition de réponse utilisent des stimuli auditifs standards et déviants beaucoup plus différents entre eux que ne le sont les stimuli standards et déviants utilisés en vision. A cause de cette différence perceptive trop marquée, les tâches de Go/Nogo en audition seraient globalement faciles, la détection du moindre indice acoustique incorrect pouvant orienter vers la décision de ne pas produire de réponse. La grande saillance de ces indices inciterait à appliquer une stratégie centrée sur leur détection, facile même à partir d'une analyse superficielle et globale du stimulus, et de décider de répondre ou non un peu comme s'il s'agissait d'une tâche de classification. C'est une façon alors tout à fait adaptée de se représenter l'objectif de la tâche, et cette attitude est particulièrement efficace contre la survenue de fausses alarmes. Ces dernières sont d'ailleurs peu nombreuses dans les expériences ayant échoué à enregistrer les corrélats EEG de l'inhibition de réponse avec des stimuli auditifs. En ce cas, il ne s'agit cependant plus d'une situation permettant d'étudier l'inhibition de réponse. Une telle stratégie dissuaderait en effet le participant de prendre le risque d'automatiser la réponse motrice, puisqu'une autre façon de faire (détecter un indice saillant avant de prendre une décision de classification) est efficace. Or, si la réponse motrice n'est pas automatisée, nul processus d'inhibition n'est vraiment nécessaire à l'écoute d'un déviant. Il est alors compréhensible que les indices électrophysiologiques de l'inhibition de réponse soient absents du tracé EEG. Notre objectif est donc de choisir une différence perceptive faible entre standards et déviants, conduisant le participant à engager systématiquement la programmation de la réponse, et à ne l'interrompre qu'ensuite, s'il le faut (en cas de stimulus déviant), grâce cette fois à de véritables mécanismes d'inhibition de réponse, après une analyse perceptive moins superficielle que lorsque les déviants et les standards font clairement partie de deux catégories perceptives différentes.

Dans l'Expérience 1, la différence perceptive est donc très faible entre standards et déviants (un seul trait phonologique les distingue), ce qui rend l'identification des deux stimuli difficile et devrait dissuader les participants de réaliser l'épreuve comme s'il s'agissait d'une simple tâche de classification et de choix forcé. La différence étant ténue, elle nécessite une fine analyse perceptive de traits acoustiques subtils, ce qui devrait inciter le participant à ne pas attendre pour engager automatiquement sa réponse pour être efficace en condition Go, quitte à l'inhiber en cas de doute. Cela devrait contribuer à l'intervention d'une véritable inhibition de réponse en cas de déviant, dans un test alors sensible à ce processus.

Par ailleurs, le design de l'expérience met tout en œuvre pour automatiser la réponse motrice. La faible proportion de déviants (20%) par rapport aux standards (80%) contribue à cela, ce qui

distingue nettement cette épreuve du test de Go/Nogo de la TAP par exemple (50% de standards).

Enfin, la consigne insiste sur la nécessité de réaliser une réponse motrice rapide et forte : cette pression temporelle et la demande d'implication d'une importante énergie motrice sont recommandées pour inciter à automatiser une réponse.

5.4.2. Hypothèses

Le déficit inhibiteur est au cœur de la symptomatologie du TDAH (Barkley, 1997a), même si l'origine de ce trouble n'est pas étrangère à un fonctionnement atypique de la motivation. Bien qu'une diminution des difficultés d'inhibition soit souvent mentionnée chez les TDAH adultes, comme il est logique de l'attendre avec la maturation cérébrale, l'hypothèse est celle d'une rémission plus apparente que profonde. La diminution des difficultés objectivées à l'âge adulte pourrait en effet résulter du jeu de mécanismes compensatoires coûteux ; elle pourrait aussi cacher des changements de nature des déficits par rapport à ceux rencontrés durant l'enfance. Sur le plan neuroanatomique, les structures associées à l'inhibition de réponse restent en effet perturbées, anomalies corrélées à la sévérité des symptômes (Szekely, Sudre, Sharp, Leibenluft, & Shaw, 2017).

L'hypothèse est donc avant tout que des difficultés de contrôle de l'impulsivité motrice persistent chez l'adulte TDAH. La seconde hypothèse est qu'il est possible de révéler objectivement la persistance de telles anomalies de l'inhibition de réponse chez des adultes TDAH et de préciser la nature des mécanismes perturbés, grâce à une épreuve de Go/Nogo en modalité auditive, représentée par l'Expérience 1 (*NogoBref*). Les évaluations neuropsychologiques d'aujourd'hui sont principalement réalisées en modalité visuelle et les tests s'écartent peu de ceux initialement pensés pour les enfants. En prenant certaines précautions méthodologiques, l'inhibition de réponse pourrait pourtant être évaluée lors du traitement de stimuli sonores dans une épreuve suffisamment sensible aux déficits d'adultes TDAH en contrôle de l'impulsivité. Les qualités diagnostiques de l'épreuve *NogoBref* seraient suffisantes pour inciter à réaliser une validation psychométrique plus complète du test.

5.4.3. Méthode

5.4.3.1. Participants

Les 44 adultes TDAH (24 femmes, 20 hommes ; âge moyen = 30,9 ans, $DS = 10,6$) ainsi que leurs contrôles appariés (24 femmes, 20 hommes ; âge moyen = 30,1 ans, $DS = 10,5$) ont

participé à l'Expérience 1 (*Tableau III*). Chaque participant était reçu individuellement par Agathe Marcastel, Psychologue-Neuropsychologue (numéro ADELI : 6999329512) durant environ deux heures. La première heure permettait l'évaluation clinique (anamnèse et auto-questionnaires, décrits dans les parties 2.3.1. et 2.3.2.), et la deuxième heure était consacrée à la réalisation de tests et d'épreuves comportementales élaborées au laboratoire, dont l'Expérience 1. A l'issue du protocole, un compte-rendu de bilan neuropsychologique (comprenant une synthèse de l'anamnèse et des épreuves neuropsychologiques ainsi que des conseils de prises en charge individualisés en fonction du type de présentation sur le plan cognitif) était transmis aux participants TDAH. Les données à l'épreuve Go/Nogo de la TAP-m n'ont pas pu être gardées pour deux participants TDAH (S24 et S34) suite à un problème informatique, et elles ont donc été exclues des analyses réalisées pour cette expérience.

L'Expérience 1 a également été proposée à 85 adultes sans trouble de l'attention (57 femmes, 28 hommes ; âge moyen = 21,3 ans, $DS = 3,1$). Ils ont été testés par Agathe Marcastel (n = 50), Lise-Yell Zoulef (psychologue-neuropsychologue, n = 15) et Quentin Verne (stagiaire, étudiant en deuxième année de médecine, n = 20). L'analyse des résultats a été effectuée par Agathe Marcastel (n = 65) avec l'assistance de Quentin Verne (n = 20).

Des normes chez l'enfant sont en cours de réalisation mais en dehors du cadre de cette thèse. Les consignes, la rapidité de présentation des items et la durée totale des expériences ont été adaptées à une population plus jeune. L'étalonnage devrait permettre de tester 300 enfants répartis en classes d'âge d'un an, entre 5 et 9 ans. Ce travail a été amorcé avec Romane Ferre (psychologue-neuropsychologue) (Ferre, 2018).

Tableau III : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients TDAH, d'après l'anamnèse et les questionnaires réalisés.

Sujet	Âge (année ; mois)	Genre	Présentation du TDAH (DSM-5)	Age lors du diagnostic (année ; mois)	Principales difficultés rencontrées							Troubles associés						
					Impulsivité	Inattention	Désorganisation	Procrastination	Humeur - Anxiété	Estime de soi	Agressivité	Consommation substances illicites	Dyslexie-Dysorthographe	Haut-Potentiel	Trouble Anxieux Généralisé	Dépression	Tentative de suicide	Prise de Substance
S1	22;1	M	Mixte	<15	x	x	x		x					x				
S2	22;2	F	Inattention	<15		x								x				
S3	42;7	F	Mixte	42		x												
S4	55;4	F	Mixte	55	x	x		x										
S5	48;8	F	Inattention	47		x								x				
S6	26;9	F	Inattention	20	x	x		x		x							x	
S7	40;3	F	Mixte	40		x												x
S8	20;2	F	En rémission	<15		x												
S9	48;1	F	Inattention	47		x												
S10	18;9	M	Inattention	<15		x			x					x				
S11	27;9	M	Inattention	25		x												
S12	21;4	F	Mixte	21	x	x		x		x							x	
S13	21;3	M	En rémission	<15	x	x		x						x				
S14	52;1	M	Mixte	52		x								x				
S15	24;2	F	Mixte	22	x					x							x	x
S16	22;1	M	Mixte	<15	x	x								x				
S17	30;8	M	Mixte	27	x			x										x
S18	34	F	Hyperactivité/Impulsivité	34	x	x												
S19	19;4	M	Hyperactivité/Impulsivité	10	x	x		x										
S20	21;7	M	Inattention	14		x												
S21	33;2	F	Mixte	31	x													
S22	23;11	M	Mixte	22	x			x				x						x
S23	25;7	M	Hyperactivité/Impulsivité	<15	x	x		x										
S24	38;6	F	Mixte	34		x												
S25	26;1	M	Inattention	26	x	x		x		x				x				
S26	46;4	M	Inattention	46		x												
S27	23;1	F	Mixte	23	x					x								
S28	19;01	F	Inattention	19	x	x		x										
S29	25	M	Mixte	6		x												
S30	18;6	F	Hyperactivité/Impulsivité	18	x	x		x										
S31	47	F	Mixte	42	x	x		x										
S32	18;8	M	En rémission	17		x												
S33	26;8	M	Inattention	25	x	x		x										
S34	37;2	F	Mixte	37	x	x		x										
S35	18;11	F	Inattention	18		x												
S36	37;01	F	Mixte	36	x													
S37	41;01	F	Mixte	41	x	x		x										
S38	32;5	M	Inattention	32														
S39	35;9	F	Inattention	35	x													
S40	18;01	M	Inattention	15		x												
S41	27;4	M	Mixte	27	x			x										
S42	38;8	F	Mixte	38	x	x												
S43	27;4	M	Mixte	<15		x												
S44	40;1	F	Mixte	40		x												

5.4.3.2. Stimuli

Chaque item présentait un stimulus auditif verbal de structure VCV (voyelles : toujours /y/) prononcé par une femme adulte francophone parlant un français standard. Dans 80% des cas il s'agissait du standard /yty/ (cible, condition Go) et dans 20% des cas il s'agissait du déviant /ypy/ (condition Nogo). L'amplitude maximale des stimuli était normalisée. Équivalents pour leur durée et leur intensité, standards et déviants différaient par un seul trait phonologique : le lieu d'articulation de la consonne, choix guidé par les résultats d'une précédente expérience (Bedoin et al., 2013). Le lieu d'articulation était en effet apparu comme le trait perceptivement le plus difficile à différencier entre les consonnes, davantage que le mode d'articulation (e. g., différence entre /ytu/ et /ysu/) ou le voisement (e. g., /yty/ - /ydy/), ceci à cause d'indices acoustiques particulièrement rapides. Dans l'expérience de Go/Nogo de Bedoin et al. (2013), les stimuli déviant par le lieu d'articulation induisaient le plus d'erreurs et correspondaient aux augmentations d'amplitude des ondes N2 et P3 les moins fortes. Le choix d'une différence de lieu devait donc particulièrement dissuader de suivre une stratégie de classification, favoriser la mesure d'un véritable mécanisme d'inhibition en condition Nogo, rendre la tâche suffisamment stimulante pour des adultes, et conduire à des effets n'atteignant pas encore un niveau plafond afin que le test soit sensible. Pour permettre l'utilisation d'éventuels tests statistiques non-paramétriques sur les performances, cette version comportait 100 items. Ils étaient précédés de 10 items d'essais.

5.4.3.3. Procédure

Muni d'un casque audio, le participant était assis et testé individuellement devant un PC. Il devait se concentrer sur les stimuli diffusés à un niveau d'écoute confortable, et appuyer vite et fort dès la détection de la cible /yty/ dans la série de stimuli avec l'index de la main dominante sur l'unique touche de réponse. Il ne devait pas appuyer pour les autres sons. Un délai de 2000 ms séparait deux stimuli audio. Le nombre de standards avant un déviant variait de 3 à 8 pour éviter toute anticipation efficace. L'épreuve durait 5 minutes, sans pause.

5.4.3.4. Matériel

L'enregistrement du matériel sonore a été réalisé avec le logiciel *ROCme!* (Ferragne, Flavier, & Fressard, 2012) qui permet une gestion rationnelle, autonome et dématérialisée de l'enregistrement de corpus lus. Les paramètres acoustiques ont été équilibrés à partir du logiciel Praat (Boersma, 2011). L'expérience a été programmée avec le logiciel E-Prime 2.0

(Psychology Software Tools, 2015) et était présentée sur un ordinateur PC (HP, ProBook). Les stimuli ont été diffusés au moyen d'un casque audio (Beyerdynamic, DT 7770 Pro).

5.4.3.5. Analyse des résultats

Tous les traitements statistiques de la thèse ont été réalisés avec le logiciel R, sauf mentionné à part. L'analyse des données portait ici sur cinq variables dépendantes : la médiane des temps de réponses (TR), l'écart-type moyen des TR (ET), le taux de fausses alarmes (FA), le taux d'omissions, et l'indice d' (sensibilité des participants aux différences entre stimuli). Il s'agissait d'apprécier l'effet du facteur intra-individuel Tâche de Go/Nogo (*NogoBref*, Go/Nogo de la TAP-m) et du facteur inter-individuel Groupe (TDAH, contrôle), ainsi que l'interaction entre les deux.

Avant de conduire une analyse de variance, une condition de son application a été systématiquement testée : la répartition gaussienne des résidus, avec le test de Shapiro. En cas de répartition non-gaussienne, le modèle linéaire était inadapté à l'analyse statistique des données. Dans ce cas, deux autres modèles ont été envisagés pour s'ajuster aux résidus : le modèle inverse gaussien (IG) et le modèle Gamma. Ces tentatives conduisaient à retenir le modèle le plus satisfaisant pour la variable dépendante considérée et à conduire l'analyse selon celui-ci. Une distribution supplémentaire a été envisagée, celle de Gumbel. Son inconvénient est de ne pas déboucher sur une analyse avec R fournissant des informations sur les effets principaux, mais l'analyse de l'interaction de facteurs est possible.

En cas d'interaction significative, l'étude des contrastes a été conduite avec une correction de Holm.

Lorsqu'aucun modèle ne s'ajustait de façon satisfaisante aux résidus – ce qui peut souvent être le cas pour des taux, surtout s'ils sont globalement proches de zéro – les données n'ont pas été transformées à cause des risques qu'impliquent ces modifications. L'utilisation de tests non-paramétriques de Wilcoxon ou de Mann-Whitney n'a pas non plus été retenue car il existe des biais si des données ont la même valeur. De tels *ex aequo* peuvent avoir un impact important sur la valeur statistique, et ils sont souvent fréquents dans les données de taux proches de zéro.

En ce cas, le test t avec permutations a été appliqué pour comparer deux séries de données. Avec cette technique, le test de l'hypothèse n'est plus soumis à l'ajustement des données à une distribution théorique de la statistique pour évaluer la significativité, mais à l'ajustement à une distribution empirique. Celle-ci est construite exclusivement à partir des données elles-mêmes. Par exemple, avant de tester l'effet du groupe sur le taux de FA, la moitié

des taux de FA pris au hasard parmi toutes les valeurs issues des deux groupes est artificiellement affectée à l'un des groupes, et les autres taux de FA sont affectés à l'autre groupe pour que deux moyennes soient calculées. Cette opération est effectuée un très grand nombre de fois – idéalement pour toutes les combinaisons possibles permettant de constituer deux groupes – et ces combinaisons sont ensuite ordonnées pour constituer une distribution de référence. Celle-ci a l'avantage d'être exclusivement basée sur des valeurs existant dans les données, y compris des valeurs aberrantes. Rien n'est donc transformé et tout est pris en compte. On parle de test de permutation parce que les différentes combinaisons peuvent être vues comme des permutations des deux modalités possibles de la Variable Indépendante Groupe entre les lignes. Avec R, seul un échantillon du nombre de permutations possibles est effectué, en employant des approches de type Monte Carlo sur la base de la génération d'une série de nombres aléatoires, mais la quantité de permutations est tout de même très grande (environ 10 000). Le test de permutation n'est alors pas qualifié d'exact, mais d'approximatif. Ensuite, cette distribution empirique sert de base au calcul d'un t sur les données observées. La valeur p obtenue est celle d'un test bilatéral. Selon le plan de l'analyse, un test avec permutation pour données appariées était effectué, ou le test par permutation de Scheirer Ray Hare – dit « test H » – adapté aux plans à deux facteurs et considéré comme une anova non-paramétrique.

Pour toutes les analyses conduites dans cette recherche, le seuil de significativité était placé à $p \leq .05$.

Le rôle de la présentation clinique du TDAH (Impulsif/Hyperactif, Inattentif, Mixte, en rémission) a été pris en compte dans une simple analyse descriptive, les quatre présentations étant très inégalement représentées dans notre échantillon. Il s'agissait d'avoir quelques indices supplémentaires sur les capacités diagnostiques de *NogoBref* et de l'épreuve Go/Nogo de la TAP-m pour ces présentations cliniques.

L'étude des corrélations (test de Pearson) a été conduite pour évaluer le lien entre les performances dans *NogoBref* et l'âge des adultes. Elle a aussi été réalisée entre les performances pour cette épreuve de Go/Nogo auditive et le test de Go/Nogo visuel de la TAP-m d'une part, et le test de flexibilité de la TAP-m d'autre part, en vue de faire ressortir plus clairement le lien attendu entre les deux épreuves testant directement l'impulsivité, mais pas entre *NogoBref* et le test de flexibilité.

Des analyses complémentaires ont été réalisées pour déterminer les valeurs-seuils à partir desquelles une performance pouvait être considérée comme pathologique (préciser les valeurs-limites, ou *cut-off*), et pour évaluer certaines qualités diagnostiques de l'épreuve *NogoBref* en tant que test en cours d'étalonnage.

Pour cela, la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) a permis de représenter graphiquement la relation entre la sensibilité et la spécificité du test pour toutes les valeurs seuils possibles, ceci pour chacune des variables dépendantes. Le seuil était sélectionné à partir de la prise en compte de la meilleure combinaison entre la sensibilité et la spécificité du test. Pour une valeur-seuil X , la sensibilité du test était évaluée par la proportion de vrais positifs chez les patients (i.e., proportion de patients qui seraient catégorisés comme atteints de la pathologie testée si le seuil était X). La spécificité du test était évaluée par la proportion de vrais négatifs chez les contrôles (i.e., proportion de contrôles qui seraient catégorisés comme exempts de la pathologie testée si le seuil était X). La meilleure combinaison entre sensibilité et spécificité a été calculée afin de proposer un seuil pour le diagnostic, ceci au moyen du logiciel *calcstat* mis au point par Gilles Hunault (http://forge.info.univ-angers.fr/~gh/wstat/sens_spec.php). Ce logiciel a aussi été utilisé pour les autres calculs liés aux courbes ROC.

Il y a plusieurs façons d'estimer l'intérêt diagnostique d'un test et du seuil choisi (Bewick, Cheek, & Ball, 2004; Delacour, Servonnet, Perrot, Vigezzi, & Ramirez, 2005).

Tout d'abord, l'examen de la courbe ROC donne des indications. Plus elle est concentrée en haut à gauche, loin de la diagonale entre le point inférieur gauche et le point supérieur droit de la figure et plus l'intérêt diagnostique du test est grand. En d'autres termes, plus l'aire sous la courbe (*Area Under the Curve*, AUC) est grande et plus le test est informatif. Par convention, un AUC de 0,5 à 0,7 est peu informatif, il l'est moyennement de 0,7 à 0,9 et il est très informatif à partir de 0,9 (un AUC de 1 étant parfait). Les valeurs des AUC ont été rapportées dans la description des résultats.

Il existe plusieurs indices combinant en une même expression la sensibilité et la spécificité du test pour le seuil choisi. L'indice J de Youden ($\text{Sensibilité} + \text{Spécificité} - 1$) en est un exemple : s'il est proche de +1, la méthode de diagnostic est précise. Il n'est pas parfait, mais s'avère utile lorsqu'il s'agit de comparer la précision de plusieurs tests (Böhning, Böhning, & Holling, 2008). Cet indice guide pour choisir le seuil le plus approprié si l'on recherche un seuil (*cut-off*) correspondant au meilleur équilibre entre la sensibilité et la spécificité. La valeur J peut être interprétée comme la chance, pour une personne vraiment atteinte de la pathologie, d'être détectée comme pathologique lorsque son score dépasse le seuil correspondant. L'AUC d'une épreuve peut enfin être comparé à celle d'un autre test pour confronter leurs qualités diagnostiques, ce qui a été fait pour *NogoBref* (Expérience 1) et le subtest *Go/Nogo* de la TAP-m. Un test statistique adapté aux comparaisons de données appariées et prenant en compte la corrélation entre les données (DeLong, DeLong, & Clarke-Pearson, 1988) a été utilisé pour obtenir la probabilité p associée à la différence entre deux AUC.

5.4.4. Résultats

5.4.4.1. Analyse de la vitesse

Pour traiter les médianes des TR, le modèle linéaire était peu satisfaisant car la distribution des résidus n'était pas gaussienne ($W = 0.91, p < .0001$). L'ajustement le plus adapté était avec la fonction inverse gaussienne (Figure 4). Le modèle inverse gaussien était également le plus adapté aux résidus de l'ET des TR, en l'absence de normalité de la distribution des résidus d'après le test de Shapiro ($W = 0.77, p < .0001$) (Figure 5).

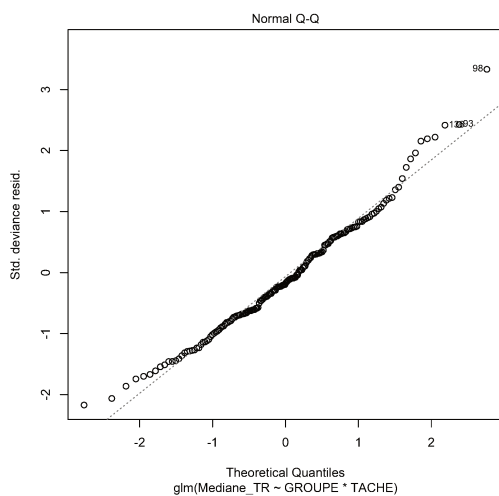


Figure 4. Répartition des résidus selon le modèle gaussien inverse pour les médianes des temps de réponse dans l'Expérience 1 (NogoBref) et Go/Nogo de la TAP des TDAH et de leurs contrôles.

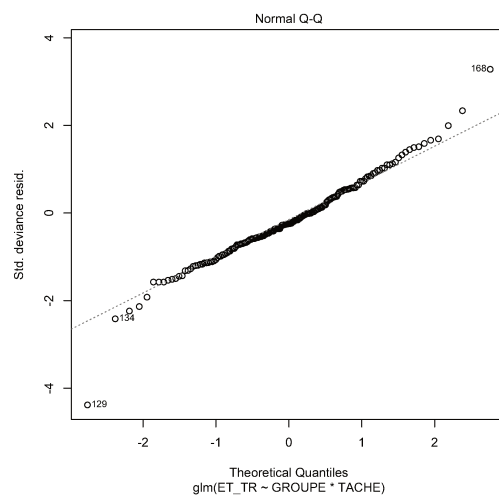


Figure 5. Répartition des résidus selon le modèle gaussien inverse pour les écart-types des temps de réponse dans l'Expérience 1 (NogoBref) et Go/Nogo de la TAP-m des TDAH et de leurs contrôles.

L'analyse conduite selon ce modèle pour la **médiane des TR** a révélé deux effets principaux : les réponses des TDAH étaient plus lentes que celles des contrôles ($\chi^2(1) = 6.44, p < .0112$), et elles étaient aussi plus lentes dans *NogoBref* que dans le Go/Nogo de la TAP-m ($\chi^2(1) = 183.66, p < .0001$). Comme l'illustre la Figure 6, il n'y avait pas d'interaction Groupe \times Tâche ($\chi^2(1) = 0.06, p = .8140$).

L'**ET des TR** était plus grand pour l'épreuve *NogoBref* que pour le Go/Nogo de la TAP-m ($\chi^2(1) = 18.32, p < .0001$). Il différait aussi entre les TDAH et leurs contrôles ($\chi^2(1) = 4.33, p = .0373$). L'interaction Groupe \times Tâche, bien visible en Figure 7, était significative ($\chi^2(1) = 26.11, p < .0001$). L'analyse des contrastes a permis de préciser qu'elle s'expliquait par un écart-type des TR plus grand chez les TDAH que chez les contrôles dans *NogoBref* ($z = -5.39, p < .0001$), mais pas dans le Go/Nogo de la TAP-m ($z = -2.05, p = .0657$). D'autre part, les

TDAH avaient des ET des TR plus grands dans *NogoBref* que dans le Go/Nogo de la TAP-m ($z = -6.51, p < .0001$), tout comme leurs contrôles ($z = -4.06, p = .0001$).

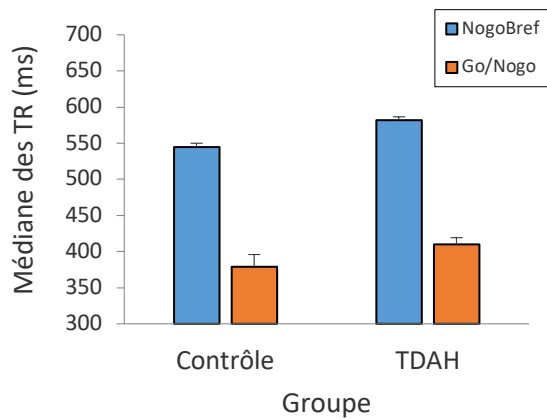


Figure 6. Moyenne des médianes des temps de réponses aux épreuves NogoBref et Go/Nogo de la TAP-m pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

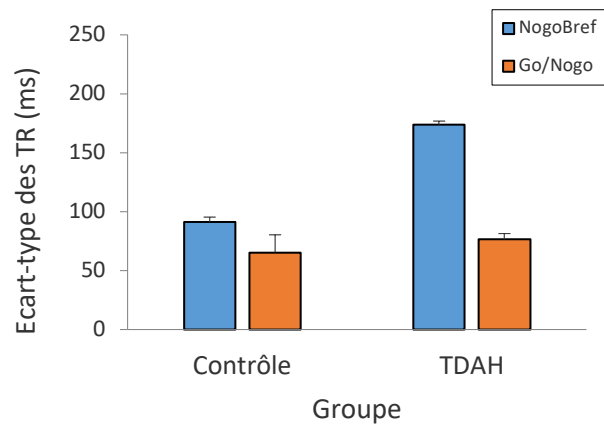


Figure 7. Moyenne des écart-types des temps de réponse aux épreuves NogoBref et Go/Nogo de la TAP pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

5.4.4.2. Analyse de l'exactitude

Pour les taux de FA, l'absence de normalité de la distribution des résidus d'après le test de Shapiro ($W = 0.83, p < .0001$), une forte asymétrie de la répartition des données ainsi que des valeurs positives regroupées autour de zéro rendaient difficile la modélisation des données et ont conduit à utiliser un modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel (Figure 8) : il était le seul à être suffisamment robuste face à ces contraintes.

Pour traiter le taux d'omissions, les résidus ne suivaient pas une distribution normale d'après le test de Shapiro ($W = 0.24, p < .0001$). Les autres modèles ne permettaient pas un ajustement satisfaisant aux données en raison du nombre important de valeurs regroupées autour de zéro, et même le modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel n'était pas adapté (Figure 9). Aussi, le test de Scheirer Ray Hare a été employé, suivi de comparaisons de moyennes réalisées par des tests non-paramétriques (Wilcoxon pour les comparaisons appariées, U de Mann-Whitney pour les comparaisons non-appariées).

Pour l'indice de sensibilité (d'), la distribution des résidus ne suivait pas la loi normale d'après le test de Shapiro ($W = 0.91, p < .0001$) et le modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel, qui s'avérait assez bien ajusté (Figure 10), a été privilégié.

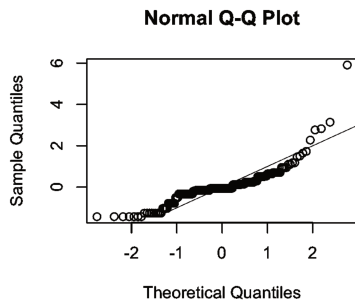


Figure 8. Répartition des résidus selon le modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel pour les taux de fausses alarmes dans l'Expérience 1 (NogoBref) et le Go/Nogo de la TAP des TDAH et de leurs contrôles.

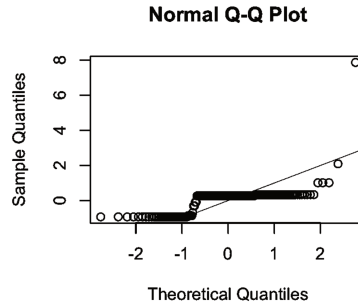


Figure 9. Répartition des résidus selon le modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel pour les taux d'omissions dans l'Expérience 1 (NogoBref) et le Go/Nogo de la TAP des TDAH et de leurs contrôles.

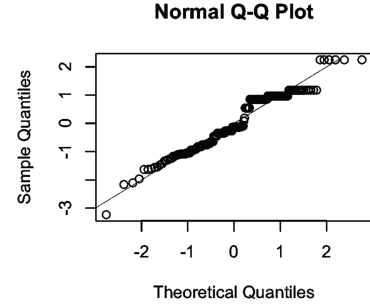


Figure 10. Répartition des résidus selon le modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel pour l'indice d' dans l'Expérience 1 (NogoBref) et le Go/Nogo de la TAP des TDAH et de leurs contrôles.

Pour le **taux de FA**, le modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel a révélé une interaction Groupe \times Tâche ($\chi^2 = 23.85, p < .0001$) illustrée en Figure 11. L'analyse des contrastes montrait un taux de FA plus élevé chez les patients que chez leurs contrôles dans *NogoBref* ($z = -8.854, p < .0001$) mais pas dans le Go/Nogo de la TAP-m ($z = -1.581, p = .3414$). Une autre façon de décrire cette interaction est de souligner le taux d'erreurs plus élevé dans l'épreuve auditive (*NogoBref*) que dans l'épreuve visuelle (Go/Nogo de la TAP-m) chez les TDAH ($z = -7.87, p < .0001$) mais pas chez les contrôles ($z = -0.60, p = .6491$).

Concernant le **taux d'omissions**, le test de Scheirer Ray Hare révélait un effet principal du Groupe, les patients TDAH commettant plus d'erreurs que les contrôles ($H = -10.73, p < .0001$), mais pas d'effet de Tâche ($H = -2.56, p = .1098$). L'interaction Groupe \times Tâche était significative ($H = 4.76, p = .0291$), comme le montre la Figure 12. Dans *NogoBref*, les TDAH faisaient plus d'omissions que les contrôles ($W = 1210, p = .0005$), ce qui n'était pas le cas du Go/Nogo de la TAP-m ($W = 967.5, p = .3086$). En revanche, les taux d'omissions ne différaient pas significativement entre les tâches, que ce soit dans le groupe TDAH ($V = 44, p = .1018$) ou le groupe Contrôle ($V = 0, p = 1$).

L'analyse sur l'**indice de sensibilité (d')** montrait une interaction Groupe \times Tâche ($\chi^2 = 4.27, p = .0388$) illustrée par la Figure 13. L'analyse des contrastes permettait de l'expliquer par un d' plus faible chez les patients que chez leurs contrôles dans *NogoBref* ($W = 1506.5, p < .0001$) mais pas dans le Go/Nogo de la TAP-m ($W = 1112, p = .0865$). Le d' était plus élevé dans l'épreuve auditive (*NogoBref*) que dans l'épreuve visuelle (Go/Nogo de la TAP-m) chez les TDAH ($V = 610, p < .0001$) mais pas chez les contrôles ($V = 216.5, p = .5133$).

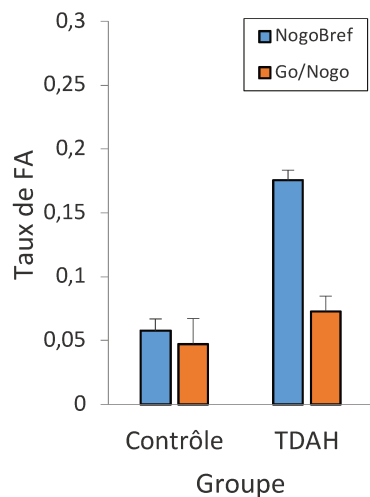


Figure 11. Taux de fausses alarmes pour NogoBref et Go/Nogo de la TAP-m pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

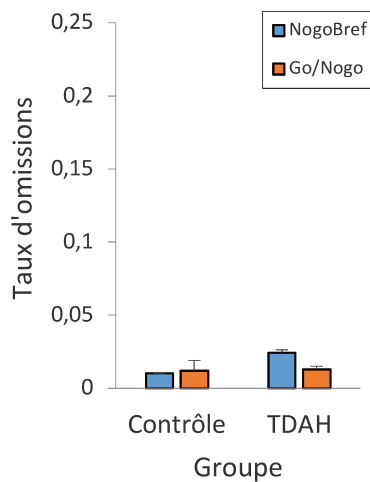


Figure 12. Taux d'omissions pour NogoBref et Go/Nogo de la TAP-m pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

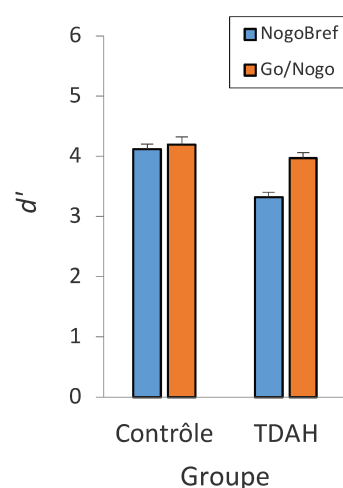


Figure 13. Sensibilité à la déviance (d') pour NogoBref et Go/Nogo de la TAP-m pour TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

Une analyse qualitative concernait le pourcentage de patients qui, pour chaque présentation de TDAH, avait un taux pathologique de FA dans *NogoBref* (Figure 14) et dans l'épreuve Go/Nogo de la TAP-m (Figure 15). Un taux de FA pathologique était alors défini comme sortant de l'intervalle de confiance avec un risque alpha à .001. Dans le groupe de 3 adultes TDAH diagnostiqués avec une présentation Impulsif/Hyperactif, 66.67% étaient impulsifs selon *NogoBref* contre 0% selon le Go/Nogo de la TAP-m. Parmi les 21 participants avec une présentation Mixte, 71.45% étaient impulsifs selon *NogoBref* contre 52.4% selon le Go/Nogo de la TAP-m. Dans le groupe de 14 patients avec présentation Inattentive, 50% étaient impulsifs selon *NogoBref* contre 21.4% selon le Go/Nogo de la TAP-m. Enfin, parmi les 5 participants en rémission, 66.67% étaient impulsifs selon *NogoBref* contre 33.3% selon le Go/Nogo de la TAP-m.

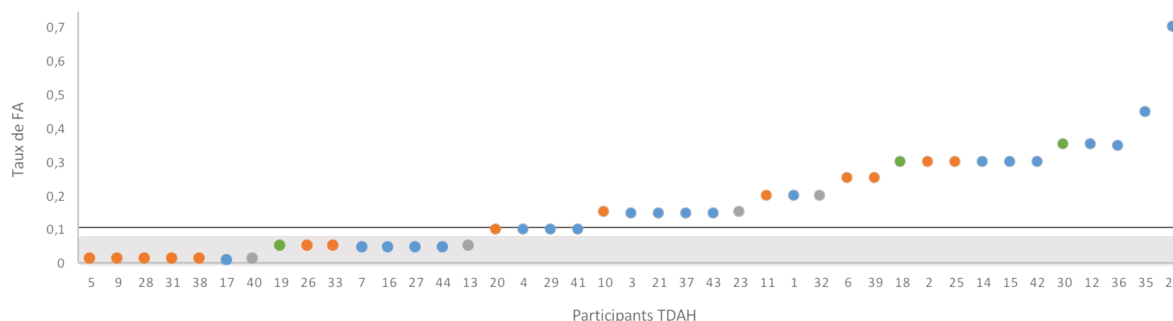


Figure 14. Taux de fausses alarmes de chaque participant à l'épreuve *NogoBref*. La surface grisée représente l'Intervalle de Confiance des contrôles ($\alpha = .001$) et le trait noir, le cut off des fausses alarmes pour le meilleur équilibre Sensibilité-Spécificité établi d'après les courbes ROC.

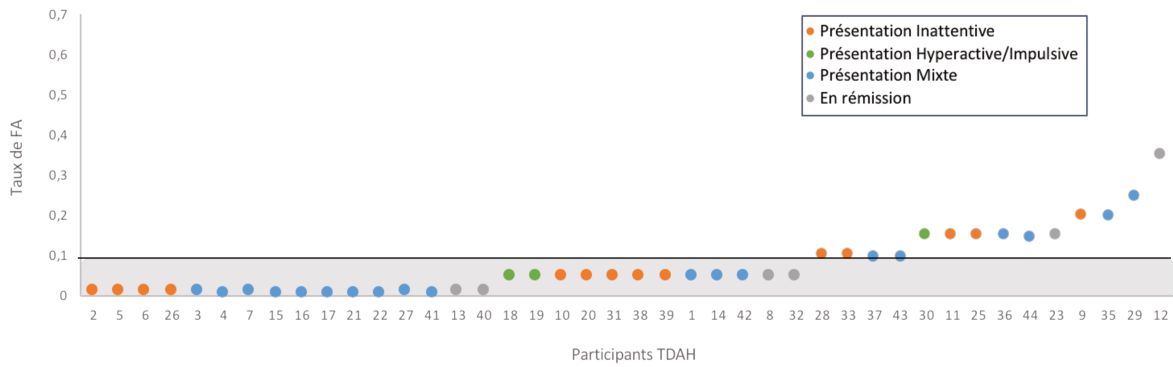


Figure 15. Taux de fausses alarmes de chaque participant à l'épreuve Go/Nogo (TAP-M). La surface grisée représente l'Intervalle de Confiance des contrôles ($\alpha = .001$) et le trait noir, le cut off des fausses alarmes pour le meilleur équilibre Sensibilité-Spécificité établi d'après les courbes ROC.

5.4.4.3. Corrélations

L'étude des corrélations permettait d'ajouter qu'aucun lien n'atteignait le seuil de significativité entre l'âge et les variables dépendantes mesurées dans *NogoBref* (TR, écart-type moyen des TR, FA, Omissions, d'), que ce soit chez les contrôles (*Tableau IV*) ou les TDAH (*Tableau V*). D'autre part, chez ces patients, il n'y avait pas non plus de lien entre ces variables dépendantes et les scores d'inattention et d'impulsivité/hyperactivité au DSM-5 (*Tableau II*).

Avec les autres tests du bilan, les seules corrélations significatives étaient positives.

Comme l'illustre la Figure 16, chez les contrôles, la vitesse de réponse dans *NogoBref* était ainsi corrélée à la vitesse dans le Go/Nogo de la TAP-m ($r = .58, p < .0001$), mais pas à la vitesse dans le test de flexibilité ($r = .15, p = .3404$).

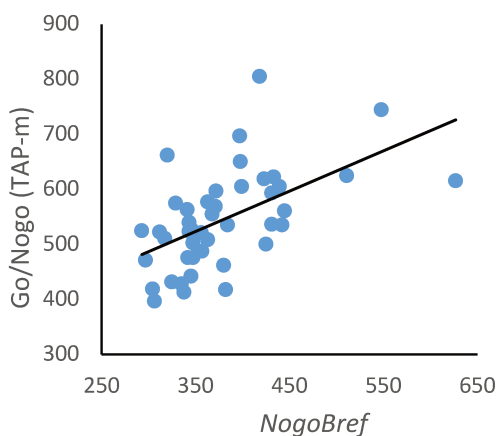


Figure 16. Nuage de points représentant la corrélation entre la médiane des TR du groupe contrôle à l'épreuve NogoBref (en abscisse) et Go/Nogo de la TAP-m (en ordonnée). La barre noire représente la droite de régression.

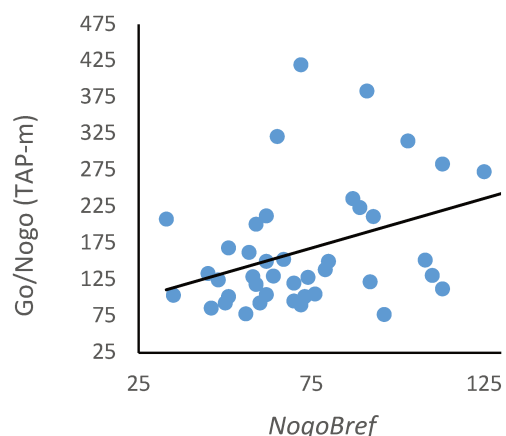


Figure 17. Nuage de points représentant la corrélation entre l'ET des TR du groupe TDAH à l'épreuve NogoBref (en abscisse) et au Go/Nogo de la TAP-m (en ordonnée). La barre noire représente la droite de régression.

Chez les TDAH, la vitesse dans *NogoBref* était modestement corrélée à la vitesse dans le Go/Nogo de la TAP-m ($r = .35, p = .0202$), mais pas à la vitesse dans l'épreuve de flexibilité. Par ailleurs, l'ET des TR dans *NogoBref*, élevé chez les TDAH, était corrélé à l'ET des TR dans le Go/Nogo de la TAP-m ($r = .36, p = .0188$) et à l'ET des TR en flexibilité ($r = .42, p = .0097$). Toujours chez les TDAH, les corrélations entre les deux tests d'impulsivité (*NogoBref* et Go/Nogo de la TAP) pour les VD impliquant l'exactitude (d' , FA et Omissions) étaient marginales (e.g., $r = .29, p = .0673$, pour les d'), alors que de telles relations n'étaient pas du tout présentes, même sous forme de tendances, chez les contrôles. Enfin, ces trois mesures concernant l'exactitude n'étaient pas corrélées entre *NogoBref* et le test de flexibilité, quel que soit le groupe.

Tableau IV. Corrélations entre les scores obtenus à *NogoBref* et aux deux mesures issues de la TAP-m, et l'âge pour le groupe contrôle. Les corrélations significatives sont en bleu.

		Expérience 1 : <i>NogoBref</i>									
		TR		Ecart-type des TR		Omissions		FA		d'	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Données épidémiologiques	Age	.0616	.3519	-0.1437	.3519	NA	NA	-0.0724	.6406	.0724	.6406
Go/Nogo (TAP-M)	TR	.5829	< .0001								
	Ecart-type des TR			.1785	.2463						
	Omissions					NA	NA				
	FA							.0421	.7864		
	d'									.0912	.5559
Flexibilité (TAP-M)	TR	.1472	.3404								
	Ecart-type des TR			.2566	.0927						
	Omissions					NA	NA				
	FA							.0536	.7993		
	d'									.03733	-0.1376

NA : Non applicable car l'écart-type des données est nul.

Tableau V. Corrélations entre les scores obtenus à *NogoBref* et les deux mesures issues de la TAP-m, et l'âge pour le groupe TDAH. Les corrélations significatives sont en bleu.

		Expérience 1 : <i>NogoBref</i>									
		TR		Ecart-type des TR		Omissions		FA		d'	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Données épidémiologiques	Age	.2361	.1229	-0.1409	.3617	-0.0281	.8565	-0.1675	.2772	.1680	.2757
Score au DSM-5	Inattention	-.0121	.9379	-0.1727	.2621	.2073	.1769	-0.2594	.0890	.2054	.1816
	Impulsivité / Hyperactivité	-0.1979	.1979	.0715	.6447	.0713	.6457	.1714	.2658	-0.1738	.2592
Go/Nogo (TAP-M)	TR	.3571	.0202								
	Ecart-type des TR			.3611	.0188						
	Omissions					.2819	.0705				
	FA							.2433	.1205		
	d'									.2851	.0673
Flexibilité (TAP-M)	TR	.0423	.8036								
	Ecart-type des TR			.4198	.0097						
	Omissions					NA	NA				
	FA							.0868	.6093		
	d'									.1141	.5012

NA : Non applicable car l'écart-type des données est nul.

5.4.4.4. Qualités diagnostiques de *NogoBref*

De premiers indices de la valeur diagnostique de *NogoBref* apparaissaient à l'examen des courbes ROC. Pour les FA, la courbe a été tracée à partir des données de l'ensemble des 44 adultes neurotypiques et les TDAH avec présentation Impulsive/Hyperactive ou Mixte ($n = 24$). Les patients avec présentation Inattentive ou en rémission avaient été écartés de cette mesure qui ciblait un déficit qu'ils ne présentaient pas a priori. Pour les omissions, les 44 adultes neurotypiques et les TDAH avec présentation Inattentive ou Mixte ($n = 34$) ont été pris en compte. Pour les mesures de vitesse (TR et ET des TR), les 44 adultes neurotypiques et tous les patients sauf ceux en rémission ont été considérés ($n = 37$).

Les courbes ROC présentées en Figure 18 suggéraient que le taux de FA ainsi que les ET des TR étaient les mesures les plus pertinentes pour le diagnostic d'une pathologie du contrôle attentionnel dans l'épreuve *NogoBref* chez les adultes TDAH : ces courbes s'arquaient en effet suffisamment pour s'éloigner de la diagonale entre le point où Sensibilité et Spécificité = 0 (en bas à gauche) et celui où Sensibilité et 1-Spécificité = 1 (en haut à droite). Cela suggérait une assez bonne capacité de discrimination des adultes TDAH et des adultes sans pathologie. C'était apparemment moins le cas pour les omissions et pour les TR, les courbes se rapprochant de la diagonale.

L'aire sous la courbe (AUC) était de .82 pour les FA, de .87 pour l'ET des TR, mais seulement de .65 pour les omissions et de .59 pour les TR. Si les patients TDAH pris en compte avaient une présentation pour laquelle il est pertinent de considérer qu'ils avaient le déficit, c'est-à-dire les TDAH avec présentation Impulsive/Hyperactive ou Mixte (mais pas Inattentive), l'AUC pour l'ET des TR atteignait .91 (Figure 4, en bas au centre) au lieu de .82, témoignant d'une capacité diagnostique particulièrement bonne.

Notons par ailleurs, que l'intégration des 6 TDAH en rémission dans le calcul de l'AUC incluant tous les TDAH pour les FA maintenait celui-ci à son niveau initial, qui était bon : .81, cela pour une spécificité stable (86.36%) et une sensibilité qui augmentait un peu (passant de 58.33% à 60%), suggérant la bonne capacité diagnostique du taux de FA dans cette épreuve, et sa sensibilité à une impulsivité même compensée. Bien que les TDAH en rémission ne soient que 6, l'AUC a été calculé à titre indicatif pour eux seuls et les participants neurotypiques. Elle était assez élevée (.78), avec une courbe ROC cohérente avec cette taille (Figure 18, en bas à droite).

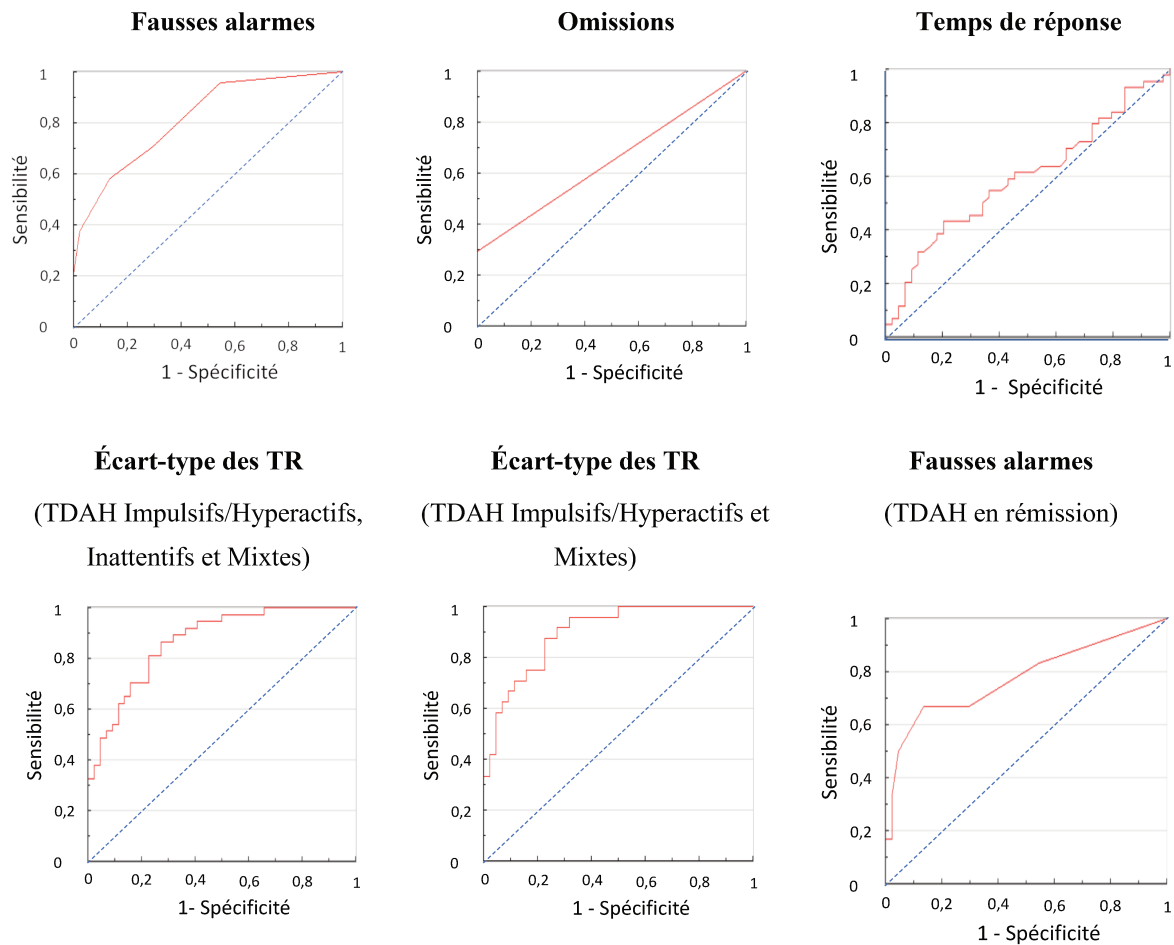


Figure 18. Courbes ROC (Receiver Operator Characteristic) pour les fausses alarmes (participants neurotypiques, TDAH Impulsifs/Hyperactifs ou Mixtes), les omissions (participants neurotypiques, TDAH Inattentifs et Mixtes), les temps de réponses (participants neurotypiques, TDAH Impulsifs/Hyperactifs, Inattentifs et Mixtes), et l'écart-type des temps de réponse selon la présentation des TDAH inclus dans l'analyse (trois courbes en bas), dans l'expérience 1 (NogoBref).

La comparaison appariée des AUC montrait une aire sous la courbe significativement plus grande pour l'ET des TR que pour les TR ($p < .0001$) quand l'ensemble des participants était pris en compte (sauf les patients en rémission), signalant que la variabilité des TR avait une meilleure valeur diagnostique que la vitesse de réponse. La comparaison appariée impliquant seulement les participants neurotypiques et les TDAH concernés par l'impulsivité (Impulsifs/Hyperactifs ou Mixtes) a montré que l'AUC des FA était elle aussi plus grande que celle des TR ($p < .0354$). Par contre, toujours avec une comparaison appariée portant sur les participants neurotypiques et les TDAH concernés par l'impulsivité, l'AUC des FA n'était pas statistiquement différente de celle de l'ET des TR ($p = .2106$). Dans l'ensemble, le taux de FA et l'ET des TR apparaissaient donc comme les indicateurs les plus pertinents pour évaluer l'impulsivité avec *NogoBref*. Ils renvoyaient aussi à des aspects distincts des difficultés des TDAH en situation d'inhibition de réponse, car l'ET des TR dans *NogoBref* était corrélé à l'ET des TR dans le test de flexibilité, alors qu'aucune corrélation entre ces deux tests n'existait pour

le taux de FA. Cette dernière variable dépendante apparaissait donc, aussi de ce fait, comme le reflet le plus sensible mais aussi le plus spécifique de l'impulsivité dans *NogoBref*.

Les *cut-off* déterminés selon le meilleur équilibre entre sensibilité - spécificité permettaient d'établir les valeurs seuils au-delà desquelles les mesures reflèteraient une pathologie : > 10% de FA (sensibilité = 58.33%, spécificité = 86.36%, précision : *J* de Youden = .21), > 1% d'omissions (sensibilité = 29.41%, spécificité = 100%, précision : *J* de Youden = .29), > 606 ms pour les TR (sensibilité = 43.18%, spécificité = 79.55%, précision : *J* de Youden = .23), et > 98 ms pour l'ET des TR (sensibilité = 86.84%, spécificité = 72.73%, précision : *J* de Youden = .59).

Ces valeurs seuils sont optimales pour la combinaison spécificité-sensibilité. Cependant, dans une perspective clinique, il est parfois intéressant de disposer d'autres seuils assurant par exemple une spécificité très forte, même si c'est au détriment de la sensibilité. D'autres seuils peuvent aussi être utiles pour comparer les capacités diagnostiques de tests entre eux, dans des conditions respectant les mêmes exigences de sensibilité ou de sensibilité. Cela pourrait permettre de mieux situer les qualités diagnostiques d'un nouveau test comme *NogoBref* par rapport à celles d'autres tests, par exemple en comparant les AUC ou les *J* de Youden associés. Pour cela, le Tableau VI associe trois seuils à chaque mesure : l'un est le seuil optimal, un autre correspond à une spécificité de 100%, un autre à une sensibilité de 100%. Si des sensibilités ou spécificités de 100% ne correspondaient pas à une valeur fournie par le logiciel, ou si elles ne correspondaient pas à un *J* de Youden positif, les valeurs les plus proches remplissant ces conditions étaient choisies.

Tableau VI. Valeurs-seuils pour 4 mesures (taux de fausses alarmes, d'omission, temps de réponse, écart-type des temps de réponse) et valeur associée *J* de Youden selon trois critères : spécificité maximale, spécificité et sensibilité aussi équilibrées que possible, ou sensibilité maximale. La valeur de l'aire sous la courbe ROC (AUC) donne une indication de la capacité générale de l'épreuve NogoBref à discriminer les adultes TDAH et les adultes neurotypiques.

	Seuil	Spécificité	Sensibilité	AUC	<i>J</i> (Youden)
Taux de FA					
<i>Spécificité maximale</i>	30.00%	100%	20.83%	.82	.21
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	10.00%	86.36%	58.33%	.82	.45
<i>Sensibilité maximale</i>	5.00%	70.45%	70.83%	.82	.41
Taux d'omissions					
<i>Spécificité maximale</i>	1.00%	100%	28.57%	.64	.29
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	1.00%	100%	28.57%	.64	.29
<i>Sensibilité maximale</i>	1.00%	100%	28.57%	.64	.29
Temps de réponse					
<i>Spécificité maximale</i>	806 ms	100%	5.26%	.60	.05
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	606 ms	79.55%	44.74%	.60	.24
<i>Sensibilité maximale</i>	418 ms	6.82	94.74	.60	.02
Écart-type des temps de réponse					
<i>Spécificité maximale</i>	173 ms	100%	34.21%	.87	.34
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	98 ms	72.73%	86.84%	.87	.60
<i>Sensibilité maximale</i>	40 ms	2.27%	100%	.87	.02

5.4.4.5. Qualités diagnostiques de l'épreuve *Go/Nogo* de la TAP-m

Les courbes ROC ont été tracées pour le test *Go/Nogo* de la TAP-m selon les mêmes principes que pour l'épreuve *NogoBref* et sont représentées en Figure 19.

L'aire sous la courbe (AUC) était de .58 pour les FA, de .53 pour les omissions, de .66 pour les TR, et de .62 pour l'ET des TR. Si les patients TDAH pris en compte avaient une présentation Impulsive/Hyperactive ou Mixte, mais pas Inattentive, le seul changement concernait l'AUC pour l'ET des TR, passant de .62 à .65, témoignant d'une légère augmentation de la capacité diagnostique mais restant tout de même médiocre (Figure 19, en bas au centre). Notons que l'intégration des 5 TDAH en rémission dans le calcul de l'AUC pour les FA maintenait l'AUC à .58, avec une spécificité stable (90.91%) et une sensibilité qui diminuait un peu (passant de 26.09% à 25.00%). Bien que les TDAH en rémission ne soient que 5, l'AUC a été calculée à titre indicatif pour eux et les participants neurotypiques. Elle était

seulement de .55 (contre .78 avec *NogoBref*), et la courbe ROC proche de la diagonale était cohérente avec cette faible capacité de classification (Figure 19, en bas à droite).

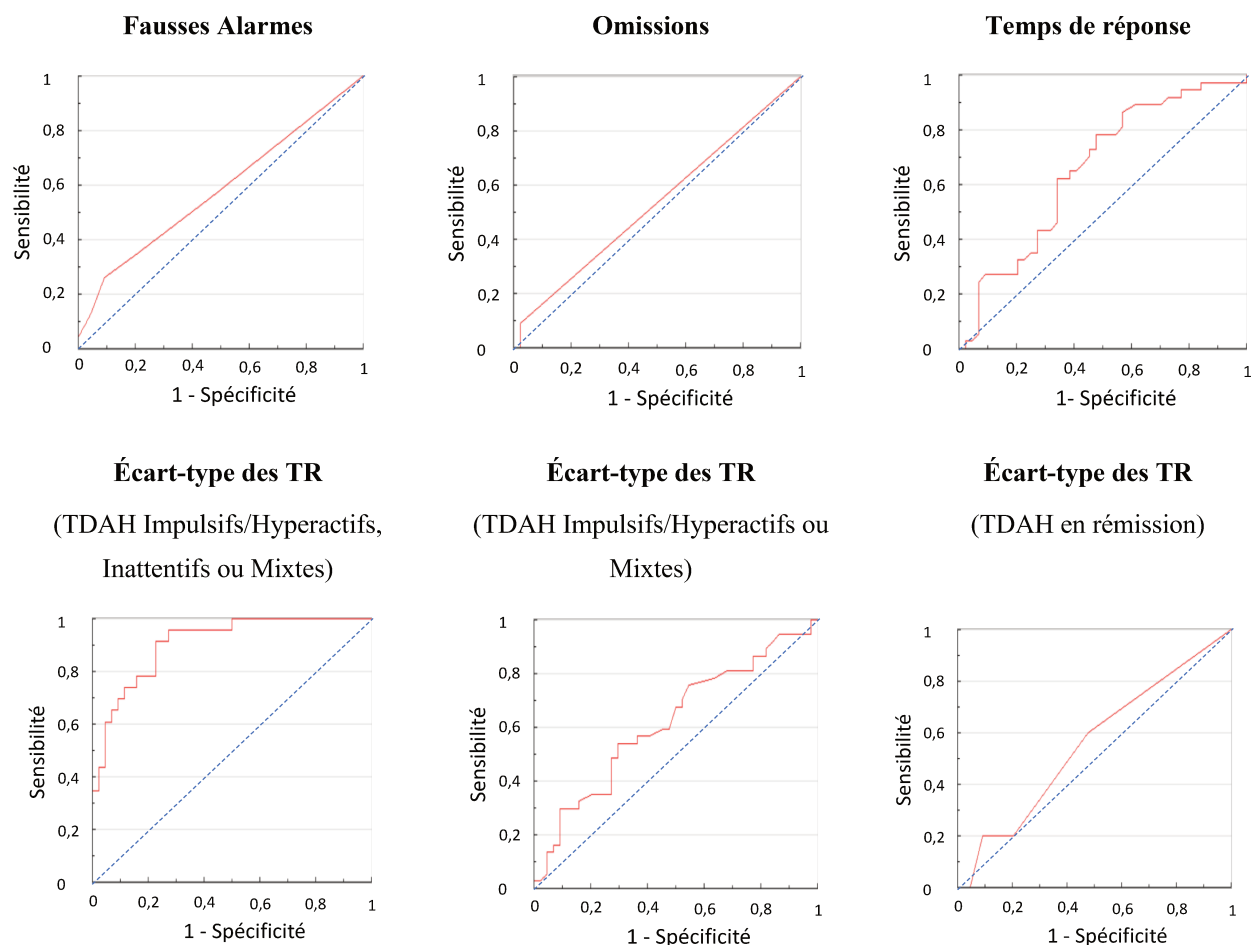


Figure 19. Courbes ROC (Receiver Operator Characteristic) pour les fausses alarmes (participants neurotypiques, TDAH Impulsifs/Hyperactifs ou Mixtes), les omissions (participants neurotypiques, TDAH Inattentifs ou Mixtes), les temps de réponses (participants neurotypiques, TDAH Impulsifs/Hyperactifs, Inattentifs ou Mixtes), et l'écart-type des temps de réponse selon la présentation des TDAH inclus dans l'analyse (trois courbes en bas), dans l'épreuve Go/Nogo de la TAP-m.

Les cut off déterminés selon le meilleur équilibre entre sensibilité et spécificité ont conduit aux valeurs-seuils suivantes : > 10% de FA (sensibilité = 26.09%, spécificité = 90.91%, précision : J de Youden = .69), > 1% (sensibilité = 8.82%, spécificité = 97.73%, précision : J de Youden = .07), de > 363 ms pour les TR (sensibilité = 78.38 %, spécificité = 52.27%, précision : J de Youden = .31), et > 69 ms pour l'ET des TR (sensibilité = 54.05%, spécificité = 70.45%, précision : J de Youden = .25). Le

Tableau VII présente ces *cut off* ainsi que ceux calculés pour la plus grande spécificité ou la plus grande sensibilité possibles.

Tableau VII. Valeurs-seuils pour 4 mesures (taux de fausses alarmes, d'omission, temps de réponse, écart-type des temps de réponse) et valeur associée J de Youden selon trois critères : spécificité maximale, spécificité et sensibilité aussi équilibrées que possible, ou sensibilité maximale. La valeur de l'aire sous la courbe ROC (AUC)

donne une indication de la capacité générale du test Go/Nogo de la TAP-m à discriminer les adultes TDAH et les adultes neurotypiques.

	Seuil	Spécificité	Sensibilité	AUC	J (Youden)
Taux de FA					
<i>Spécificité maximale</i>	25.00%	100%	4.35%	.58	.67
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	10.00%	90.91%	26.09%	.58	.69
<i>Sensibilité maximale</i>	5.00%	79.55%	34.78%	.58	.14
Taux d'omissions					
<i>Spécificité maximale</i>	1.00%	97.73%	8.82%	.53	.07
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	1.00%	97.73%	8.82%	.53	.07
<i>Sensibilité maximale</i>	1.00%	97.73%	8.82%	.53	.07
Temps de réponse					
<i>Spécificité maximale</i>	490 ms	93.18%	8.11%	.66	.01
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	363 ms	52.27%	78.38%	.66	.31
<i>Sensibilité maximale</i>	297 ms	4.55%	97.30%	.66	.02
Écart-type des temps de réponse					
<i>Spécificité maximale</i>	139 ms	100%	2.70%	.62	.03
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	69 ms	7.45%	54.05%	.62	.25
<i>Sensibilité maximale</i>	44 ms	13.64%	94.59%	.62	.08

Le Tableau VIII résume les données et facilite les comparaisons pour l'AUC et le cut off optimal pour chaque mesure dans *NogoBref* et le Go/Nogo de la TAP-m.

Tableau VIII. Synthèse des valeurs des aires sous la courbe ROC (AUC) et des valeurs seuil (cut off) pour les différentes mesures dans les performances aux épreuves *NogoBref* et Go/Nogo de la TAP-m.

Mesure	Fausses alarmes	Omissions	Médiane des TR	Écart-type des TR (toutes présentations de TDAH)	Écart-type des TR (présentations de TDAH impulsive/hyperactive et Mixte)
AUC					
<i>NogoBref</i>	.82	.65	.59	.87	.91
Go/Nogo (TAP-m)	.58	.53	.66	.62	.65
Cut-off					
<i>NogoBref</i>	>10%	>1%	>606 ms	>98 ms	>103 ms
Go/Nogo (TAP-m)	>10%	>1%	>363 ms	>69 ms	>69 ms

AUC : aire sous la courbe ROC

Bleu : différence significative entre les AUC aux épreuves *NogoBref* et Go/Nogo de la TAP-m

5.4.4.6. Comparaison des qualités diagnostiques des épreuves *NogoBref* et *Go/Nogo* de la TAP-m

Les comparaisons appariées montraient que l'AUC était significativement plus grand dans *NogoBref* que dans le *Go/Nogo* de la TAP-m pour les FA (si les TDAH pris en compte étaient concernés par l'impulsivité : présentations Impulsive/Hyperactive et Mixte) ($p < .0013$), pour les omissions (si les TDAH pris en compte étaient concernés par l'inattention : présentations Inattentive et Mixte) ($p < .0069$) avec un AUC cependant faible et montrant – comme on pouvait s'y attendre avec un test ciblant l'impulsivité – une faible capacité diagnostique du maintien de l'attention, et pour les ET des TR si tous les TDAH exceptés ceux en rémission étaient pris en compte ($p < .0002$), aussi bien que si seuls les TDAH Impulsifs/Hyperactifs ou Mixtes étaient considérés ($p < .0001$). Ce n'était pas le cas pour les TR ($p = .4648$).

5.4.5. Discussion

L'objectif était de créer une épreuve de Go/Nogo en audition, rapide et suffisamment sensible pour révéler les difficultés d'inhibition de réponse de patients adultes, notamment atteints d'un TDAH et dont l'impulsivité, souvent compensée, est parfois difficile à détecter cliniquement. L'Expérience 1 tentait de remplir cet objectif et sa présentation fait l'objet d'un article actuellement soumis (Marcastel, Bedoin, Chastang-Neuschwander, Thomas Antérieur, & Neuschwander, soumis). Elle a tenté de le faire en acceptant un handicap : celui d'utiliser des stimuli auditifs dans une épreuve de Go/Nogo, alors qu'ils sont réputés ne pas favoriser l'implication de l'inhibition de réponse. Le premier point de discussion concerne donc la possibilité d'étudier ce processus à partir d'une épreuve de Go/Nogo auditive.

La discussion se poursuit sur les qualités diagnostiques de cette épreuve et sa validité, l'idée étant d'évoluer vers un test adapté à l'évaluation neuropsychologique de l'impulsivité d'adultes, même si celle-ci est masquée sur les plans comportemental et social.

Enfin, il s'agira d'une réflexion sur la persistance de déficits d'inhibition de réponse, et d'autres capacités cognitives moins directement ciblées par l'Expérience 1, chez des personnes TDAH, que l'arrivée à l'âge adulte préserve moins qu'il n'est commun de le croire. Révéler des difficultés de contrôle de l'impulsivité chez des TDAH en rémission était pour cela un défi.

5.4.5.1. Évaluer l'inhibition de réponse avec une épreuve auditive de Go/Nogo

Il n'est pas classique de tester l'inhibition de réponse à partir de stimuli auditifs, car les expériences de Go/Nogo dans cette modalité ont souvent échoué à produire le corrélât EEG privilégié de ce processus attentionnel : l'augmentation d'amplitude de l'onde N2 en condition Nogo (Falkenstein & Hoormann, 2002; Falkenstein et al., 1995; Kiefer et al., 1998). Cet échec a même conduit à imaginer des processus d'inhibition de réponse distincts en vision et en audition (Falkenstein et al., 1999). Cette interprétation ne doit cependant pas forcément être retenue, car il se trouve que les stimuli auditifs standards et déviants utilisés dans ces expériences sont souvent si faciles à discriminer que le participant a tendance à réaliser la tâche comme une classification, sans automatiser la réponse pour le standard. Il est alors compréhensible qu'aucun processus d'inhibition de réponse ne soit nécessaire.

En revanche, l'utilisation de standards et déviants se distinguant par un seul trait phonologique permet d'enregistrer les corrélats électrophysiologiques classiquement observés

en vision (Nieuwenhuis et al., 2004). Pour aller plus loin, les standards et déviants de l'Expérience 1 présentée ici diffèrent non seulement par un seul trait phonologique, mais ce trait est aussi le plus difficile à discriminer. Il s'agit du lieu d'articulation, pour lequel des expériences antérieures montraient, à travers des indices électrophysiologiques et les performances, un degré plus élevé de difficulté de discrimination que pour le mode d'articulation ou le voisement (Bedoin, Krzonowski, & Ferragne, 2013a). Cela a sans doute contribué à rendre cette épreuve suffisamment difficile pour ne pas l'appréhender comme une tâche de classification, mais pour automatiser la réponse au standard très fréquent, au prix du recrutement d'un mécanisme d'IR dans le cas plus rare d'un déviant.

Toujours en vue d'inciter à automatiser la réponse motrice, la proportion de déviants a été choisie comme particulièrement faible (20% des items). Dans le même but, la consigne incitait à répondre vite en appuyant fort, ce qui encourageait aussi à automatiser la réponse motrice. Certains aspects des résultats suggèrent que cette automatisation de la réponse et donc l'engagement de mécanismes d'IR pour les déviants se sont effectivement produits.

Nos analyses montrent en effet que chez des patients TDAH – connus pour leur déficit d'IR – les performances sont globalement moins bonnes dans cette tâche évaluant avant tout le contrôle de l'inhibition que chez leurs contrôles non TDAH. En particulier pour la moyenne des 44 adultes TDAH, une différence significative est apparue par rapport aux contrôles pour le *d'* et surtout le taux de FA, et non pour le taux d'omissions. Cela témoigne de la sensibilité de cette épreuve de Go/Nogo auditif à un trouble de l'IR, car l'augmentation du taux de FA, plutôt que de l'autre type d'erreur, est l'indice le plus révélateur d'une impulsivité pathologique. Par ailleurs, l'étude des corrélations a montré un lien entre les performances dans cette expérience de Go/Nogo auditif et un test normé et valide pour mesurer les capacités d'IR. Cette corrélation se manifeste pour la vitesse de réponse entre cette expérience et le Go/Nogo en vision (TAP-m). Une telle corrélation était attendue pour considérer que la nouvelle épreuve évalue bien ce qu'elle est censée mesurer, ici l'IR. Cette corrélation est d'autant plus convaincante qu'il n'y a pas, par ailleurs, de lien significatif entre la vitesse dans l'expérience de Go/Nogo auditif et un test attentionnel ne mobilisant pas l'IR (test de flexibilité de la TAP-m). Cela plaide en faveur de la spécificité de la mesure apportée par cette nouvelle épreuve.

L'absence de corrélation entre les taux de FA des épreuves auditive et visuelle peut paraître étonnante pour deux tests qui, visiblement, évaluent des compétences cognitives comparables. L'explication tient sans doute à la différence de difficulté entre ces deux épreuves pour les patients. Le test de Go/Nogo visuel est si facile que le taux de FA est tout aussi faible chez les TDAH que chez les contrôles. Les taux de FA individuels dans cette épreuve sont donc

sans doute tous trop proches de zéro pour qu'une corrélation apparaisse avec les taux de FA tous plus élevés pour le Go/Nogo auditif. En d'autres termes, le Go/Nogo visuel de la TAP-m impose trop peu de difficulté d'IR aux TDAH de notre étude (ils ont pour la plupart appris et réussi à masquer leur déficit sur ce plan) pour que cela laisse une chance à une corrélation d'apparaître.

5.4.5.2. Origines de la différence de difficulté entre *NogoBref* et le Go/Nogo de la TAP-m

Une question se pose alors : pourquoi l'épreuve *NogoBref* crée-t-elle tant de difficultés d'IR (taux élevé de FA) chez les TDAH ? Cette difficulté particulière n'est pas constatée chez les adultes non TDAH, et la configuration des résultats est bien différente entre les deux groupes.

Lorsqu'elle évalue des adultes sans pathologie, *NogoBref* ne se distingue pas du test standardisé visuel utilisé en routine clinique (Go/Nogo de la TAP-m). La médiane des TR et le taux de FA des contrôles ne diffèrent pas entre ces deux épreuves.

Curieusement, le seul paramètre pour lequel les contrôles n'ont pas les mêmes performances entre ces deux épreuves concerne la variabilité des temps de réponse (ET des TR). Souvent décrite comme un marqueur de la labilité attentionnelle, cette variabilité élevée dans *NogoBref* pourrait être due à la grande proportion de cibles. Notre interprétation est que le ratio cible/déviant (80/20 pour *Nogobref*, 50/50 pour le Go/Nogo de la TAP-m) détermine la stratégie de réponse des contrôles. Quand il y a une chance sur deux pour qu'une réponse soit à produire (Go/Nogo de la TAP-m), la tâche demande le maintien d'une attention constante, qui se traduit sans doute par des TR assez homogènes. Par contre, les contrôles pourraient laisser s'installer un certain désintérêt pour l'épreuve si appuyer sur la touche devient la routine. Une diminution du maintien de l'attention est connue pour favoriser les fluctuations des TR, ce qui expliquerait l'ET des TR élevé dans *NogoBref*.

Le groupe de patients TDAH présente, comme leurs contrôles, une variabilité particulièrement élevée des TR à l'épreuve *NogoBref*. Elle s'accompagne toutefois, uniquement dans ce groupe, d'une forte impulsivité et d'une faible sensibilité à la déviance. Deux hypothèses pourraient l'expliquer.

Premièrement, la faible proportion de Nogo dans *NogoBref* encouragerait une forte automatisation de la réponse motrice, et traiter la condition Nogo impliquerait de ce fait une IR et non une classification comme en condition Go. Ce mécanisme supplémentaire d'IR, superflu dans le Go/Nogo de la TAP-m, pourrait expliquer le taux de FA particulièrement important dans *NogoBref*. Or, contrairement aux contrôles, les TDAH ont des déficits d'inhibition qui

pourraient expliquer qu'ils soient les seuls à produire un taux élevé de FA lorsque le processus d'IR est fortement recruté.

Une interprétation alternative évoque la modalité sensorielle stimulée. La focalisation sur des informations pourrait être plus difficile pour les TDAH si celles-ci sont auditives (e.g., *NogoBref*) plutôt que visuelles (e.g., Go/Nogo de la TAP). L'observation des comportements pendant les épreuves est cohérente avec cette interprétation, car les patients TDAH regardaient beaucoup à droite et à gauche pendant l'épreuve auditive *NogoBref*. Ils semblent particulièrement peu enclins à prêter attention aux informations présentées dans un casque audio de manière régulière. Les stimuli visuels dans le Go/Nogo de la TAP-m sont tout aussi réguliers mais, curieusement, l'attention des adultes TDAH semblait captée de manière plus durable par l'écran, et l'environnement étant silencieux, les sources de distraction auditives étaient pauvres. Il y a peut-être une attractivité particulière, surtout chez eux, pour l'information visuelle. Cela serait cohérent avec leur dépendance à la télévision et aux jeux vidéo, souvent rapportée. Dans *NogoBref*, le faible intérêt pour les cibles auditives conduirait les patients à des TR hétérogènes, sans toutefois aller jusqu'à induire un état de distraction pathologique puisque le taux d'omissions ne s'accroît pas considérablement.

En bref, il semble que la proportion choisie pour les standards et déviants dans l'épreuve *NogoBref* est appropriée pour l'évaluation neuropsychologique des adultes TDAH. Un prolongement possible de cette recherche, pour répondre à une question méthodologique, consisterait à reprendre le design expérimental de *NogoBref* en remplaçant les stimuli auditifs par des stimuli visuels. Cela pourrait renseigner sur l'impact du choix de proportion de stimuli déviants et standards dans les épreuves de Go/Nogo. De même, une autre expérience pourrait reprendre le design expérimental de *NogoBref* mais avec une proportion équitable standards/déviants (comme dans le Go/Nogo de la TAP-m), pour évaluer l'impact de la modalité sensorielle auditive sur la sensibilité de cette épreuve. Au final, l'épreuve *NogoBref* présente une qualité : celle d'être sensible au déficit d'IR d'adultes TDAH, alors que le Go/Nogo de la TAP-m l'est très peu. La proportion équitable de standards et de déviants telle que dans l'épreuve de la TAP-m suffit pour recueillir les corrélats ERP de l'IR chez des enfants TDAH (Barry & De Blasio, 2013, 2015), mais pas pour observer le déficit d'IR sur le plan des performances chez les adultes pour qui cette pathologie de l'attention persiste pourtant.

5.4.5.3. Vers un test clinique

Avec cette expérience, nous avons tenté de répondre à une demande croissante d'outils cliniques en modalité auditive (Bailey, 2010). En effet, les épreuves visuelles classiques sont

parfois inappropriées en psychiatrie ou en cas de troubles visuels souvent associés, par exemple, à des accidents vasculaires cérébraux. Afin d'évaluer certaines qualités de l'épreuve *NogoBref*, deux types d'analyses ont été conduits : les qualités diagnostiques de *NogoBref* ont été évaluées par le biais des courbes ROC, puis la comparaison de ces qualités à celles du Go/Nogo de la TAP-m a été réalisée au moyen de tests statistiques adaptés.

Des qualités diagnostiques intéressantes, en modalité auditive

Puisque *NogoBref* visait à détecter un déficit d'IR et donc une impulsivité pathologique, sa validation impliquait de tester des adultes sans pathologie et des adultes concernés par ce déficit : il s'agissait ici de TDAH. Compte-tenu des compensations masquant souvent les difficultés des adultes TDAH, il fallait veiller à élaborer un test particulièrement sensible afin de révéler des fragilités réelles mais souvent peu visibles sur le plan du comportement. Les données recueillies auprès de notre échantillon de patients et des 44 contrôles ont révélé, pour *NogoBref*, des qualités diagnostiques qui semblent satisfaisantes, bien que la modalité auditive soit considérée, en la matière, comme un handicap. Elles incitent à s'engager dans l'approfondissement de cette validation psychométrique pour mettre à disposition ce nouveau test.

Détecter spécifiquement l'IR avec une bonne sensibilité, en utilisant *NogoBref*

Deux mesures confèrent à ce test une bonne valeur prédictive, d'après la forme des courbes ROC : le taux de FA et l'ET des TR.

Tout d'abord, l'intérêt d'évaluer le taux de FA dans cette épreuve est de conduire à un seuil de pathologie respectant le meilleur équilibre sensibilité/spécificité, tout en maintenant une sensibilité particulièrement élevée. A partir du taux de FA d'un participant, ce seuil évite donc assez bien l'erreur consistant à ne pas détecter une pathologie : il y a peu de risque de Faux Négatif. Ce résultat est d'autant plus marquant que, lorsque l'équilibre sensibilité/spécificité est lui aussi optimal pour le seuil de FA dans le Go/Nogo de la TAP-m, la spécificité est comparable à celle de *Nogobref* (respectivement 90.91% et 86.36%), alors que la sensibilité est nettement plus faible (26.09%) que dans *Nogobref* (58.33%). Le taux de FA dans *NogoBref* est donc particulièrement sensible au déficit d'IR chez l'adulte TDAH, et il peut donc être précieux dans le diagnostic.

Curieusement, *NogoBref* a toutefois permis de détecter une IR déficitaire chez 50% des patients ayant une présentation inattentive. Cette proportion est surprenante pour cette présentation clinique et nécessite des commentaires. Une première interprétation, défavorable à *NogoBref* est que ce test détecterait une difficulté plus générale que le déficit d'IR, par

exemple une difficulté à réaliser une tâche globalement coûteuse en ressources attentionnelles. Une proposition alternative, plausible sur le plan clinique, est cependant envisagée. Il se peut que les patients de l'étude, presque tous diagnostiqués à l'âge adulte, aient eu durant l'enfance une présentation mixte, mais que la maturation cérébrale, les stratégies compensatoires et la pression sociale aient contribué à réduire leur impulsivité au point qu'elle n'apparaisse plus comme pathologique quand elle est auto-évaluée ou observée le temps d'un entretien, aboutissant au diagnostic de TDAH avec présentation inattentive. En ce cas, *NogoBref* serait une épreuve tellement sensible qu'elle pourrait révéler un déficit encore présent et sans doute coûteux pour le patient, mais infra-clinique, invisible si les tests neuropsychologiques se limitent au seul Go/Nogo en modalité visuelle. D'une manière générale, sur le plan clinique, cela interroge sur l'apport d'un test comme *NogoBref* dans la pratique, et sur ce qui peut en être fait : doit-on s'intéresser aux seuls troubles évidents, conduisant à des comportements inadaptés et pouvant faire envisager des traitements pharmacologiques, ou bien doit-on aussi s'intéresser aux coûts cachés que paient les patients pour un comportement socialement adapté ? A notre sens, dans de tels cas, la question d'une prise en charge psychologique de la souffrance et de la fatigue du patient devrait être particulièrement envisagée.

Un autre argument fait du taux de FA dans *NogoBref* un critère pertinent pour détecter des difficultés dues à l'impulsivité et non à quelque chose de plus général. Le second paramètre utilisé pour mesurer l'exactitude, le taux d'omission, n'est pas particulièrement informatif dans cette épreuve (courbe ROC peu éloignée de la diagonale, sensibilité et spécificité faibles lorsqu'elles sont équilibrées). Cette remarque contribue à la validité de ce test, sur le plan de la spécificité de ce qu'il mesure : il n'est pas destiné à évaluer la distractibilité, dont le taux d'omissions est le reflet.

Évaluer avec sensibilité la labilité attentionnelle, en utilisant *NogoBref*

Lorsqu'elle est évaluée à partir d'une valeur centrale – ici, la médiane – la vitesse de réponse a une faible valeur diagnostique pour le TDAH adulte dans notre épreuve de Go/Nogo. Ce résultat est conforme à ce que rapporte la littérature (voir la méta-analyse de 319 études portant sur des patients TDAH, Kofler et al., 2013) : contrairement aux idées reçues, les patients TDAH ne seraient pas à la fois plus lents et plus fluctuants dans leur vitesse de réponse, mais uniquement fluctuants.

Cette variabilité de vitesse d'appui sur la touche est vérifiée dans l'Expérience 1, avec l'important ET des TR chez les TDAH. Cela traduit la labilité de leur attention. Bien qu'une épreuve de Go/Nogo ne cible pas directement cette particularité, cette mesure est pertinente dans ce test puisque l'aire sous la courbe ROC signale son caractère très informatif ($AUC =$

.87). De plus, lorsque l'équilibre sensibilité/spécificité est optimal pour le seuil, l'ET des TR a une sensibilité particulièrement bonne (86.84%, contre 54.05% dans la même condition d'équilibre pour le Go/Nogo de la TAP-m). Ici, cette VD permet donc avant tout qu'une pathologie TDAH chez l'adulte n'échappe pas au clinicien (faible risque de Faux Négatif), qualité d'autant plus intéressante que la spécificité reste alors élevée (72.73%, et seulement 7.45% dans le Go/Nogo de la TAP-m) : dans *Nogobref*, la sensibilité est élevée tout en prenant peu de risques de détecter à tort une pathologie chez un adulte sain (faible risque de Faux Positif). Ce marqueur est donc tout à fait pertinent, et utile en cas de doute sur le diagnostic. Il pourrait aussi renseigner sur les difficultés réelles à maintenir de bonnes performances en IR. En effet, en cas de faible taux de FA chez un patient, tenir compte de l'ET des TR pourrait renseigner sur la mesure dans laquelle sa réussite en IR mobilise tellement de ressources attentionnelles qu'elles ne sont plus disponibles pour gérer une cadence de réponse stable.

Par défaut, surtout dans le monde du travail, il est courant de croire qu'il est possible de maintenir son attention sur une durée d'une vingtaine de minutes sans que celle-ci soit redirigée vers d'autres buts. S'il existe une forte hétérogénéité du maintien des ressources attentionnelles dans le temps au sein de la population générale, c'est encore plus vrai chez les patients TDAH qui peuvent très rapidement ne plus maintenir leur bon niveau de performances. *NogoBref* permet donc de révéler ces fragilités qui surviennent en moins de 10 minutes. L'ET des TR dans *NogoBref* n'est pas un reflet direct ni spécifique des capacités d'IR car chez les contrôles, il n'est pas corrélé à l'ET des TR dans l'autre test évaluant cette capacité. Un autre argument va dans le sens de cette interprétation. Chez les patients, cette fois, l'ET des TR dans *NogoBref* n'est pas spécifiquement corrélé à celui du Go/Nogo de la TAP-m : la corrélation existe à la fois avec l'ET des TR aux tests de Go/Nogo et de Flexibilité de la TAP-m. L'ET des TR est donc une mesure intéressante permettant de détecter un aspect pathologique des performances des adultes TDAH, mais le déficit en question ne correspond pas à leur impulsivité : il s'agit la labilité de l'attention, déficit moins décrit mais perturbant aussi la vie quotidienne. En d'autres termes, cette mesure de labilité attentionnelle est une donnée complémentaire au taux de FA qui peut permettre de détecter si l'IR est particulièrement coûteuse, bien que réussie.

Pour résumer, *NogoBref* semble bien détecter les déficits d'IR, et peut aussi apporter de précieux renseignements sur la labilité attentionnelle, deux perturbations cognitives parfois difficiles à déceler lors d'un bref entretien avec un patient adulte.

Toujours pour répondre à des besoins cliniques, plusieurs seuils de pathologie ont été calculés pour les variables mesurées. Si le seuil correspondant au meilleur équilibre sensibilité/spécificité est souvent le seul présenté, des seuils assurant avant tout, soit une très forte sensibilité, soit une très forte spécificité sont aussi fournis (voir Tableau VI). En effet,

dans certains cas, il est important de ne pas confondre l'impulsivité avec autre chose : un seuil associé à une spécificité maximale est alors nécessaire ; dans d'autres situations, il est primordial d'évaluer la présence d'un déficit d'IR chez un patient, même en prenant le risque de faire un faux positif, parce que les circonstances font que l'impulsivité peut nuire au patient ou à autrui (par exemple lors de la pratique de certaines activités à risques) : un seuil correspondant à une sensibilité maximale est alors utile.

L'ensemble des résultats souligne donc la bonne qualité diagnostique de *NogoBref*, qui pourrait devenir un outil précis et bref, accompagnant le clinicien dans la caractérisation du profil cognitif de ses patients, notamment pour déceler des déficits particulièrement masqués par les compensations. Les confirmer auprès des patients (souffrant d'un TDAH mais aussi chez ceux en rémission) peut également les rassurer sur l'origine de leur fatigue et de leurs souffrances.

NogoBref et variété des formes cliniques du TDAH adulte

Sur notre petit groupe de participants, l'analyse qualitative sur le pourcentage de patients qui, pour chaque présentation de TDAH, avaient un taux pathologique de FA à *NogoBref* et au Go/Nogo de la TAP-m (Figure 14 et Figure 15) révélait qu'aucun patient ayant un profil Impulsif/Hyperactif ne présentait une impulsivité pathologique selon le test standardisé. Bien que les résultats soient ici à interpréter avec précautions en raison de la taille de l'échantillon, la faible sensibilité du Go/Nogo de la TAP-m empêche de différencier l'impulsivité des TDAH et des Contrôles, alors que l'épreuve *NogoBref* le permet. Cela pourrait être en partie expliqué, par la capacité des adultes TDAH de notre échantillon à ne pas être impulsifs dans les tâches qui leur sont peu coûteuses compte tenu de leurs bonnes capacités de compensation. Le Go/Nogo visuel de la TAP-m semble en effet trop facile pour ces adultes TDAH, insérés dans la société, ayant un travail ou faisant des études supérieures. Bien qu'utilisant un paradigme expérimental similaire, le design expérimental de *NogoBref* (proportion de cibles et de déviants, consigne demandant d'appuyer vite et fort) incitait davantage à recruter l'IR et donc à mieux révéler les fragilités de ces adultes. L'analyse des aires sous la courbe (AUC) des courbes ROC permet d'apporter un argument complémentaire en ce sens puisque l'épreuve *NogoBref* présentait une plus grande capacité à détecter les difficultés des TDAH en situation d'inhibition de réponse (AUC : .82) qu'au Go/Nogo de la TAP-m (AUC : .58).

En vue de proposer un test en modalité visuelle dont la complexité serait plus forte que le Go/Nogo de la TAP-m, nous avons conçu l'Expérience 2 (*InhibiSwitch*, voir partie 5.5) afin de comparer les performances en fonction de la modalité sensorielle employée et du degré de difficulté. Nous aurions ainsi trois outils complémentaires pour l'aide au diagnostic : une

épreuve en modalité visuelle facile (Go/Nogo de la TAP-m), une épreuve en modalité auditive facile (*NogoBref*) et une épreuve en modalité visuelle difficile (*InhibiSwitch*). Ces trois expériences pourraient permettre de décrire finement les fragilités du déficit inhibiteur chez des adultes ayant appris à compenser leurs difficultés avec l'âge et notamment de révéler des profils : 1) ceux ayant du mal à inhiber une réponse motrice quel que soit le niveau de difficulté, 2) ceux ayant du mal à inhiber lorsque le contexte est trop facile (et ennuyeux) mais pas quand la difficulté augmente et enfin, 3) ceux qui sont en difficulté dans les tâches complexes mais qui arrivent à garder de bonnes performances dans les tâches faciles. Cela permettrait d'aller au-delà de la précision que permet la répartition en trois présentations cliniques du TDAH.

Limites et perspectives

L'Expérience 1 a été réalisée auprès d'un groupe de patients recrutés dans deux cabinets de neurologie de ville, ils ont donc des caractéristiques sociodémographiques globalement homogènes. Nous n'avons pas testé de patients présentant de fortes addictions destructrices pour leur santé, des comportements d'errance, une marginalisation, des conduites hors-la-loi les conduisant à la délinquance et souvent à l'incarcération. Chez ces patients non représentés dans notre échantillon, et qui représentent une importante proportion des adultes TDAH, il est bien possible que l'impulsivité soit non seulement encore présente, mais qu'elle soit en plus non masquée, parce que trop forte, encouragée par le milieu, par une éducation inadaptée ou un entourage peu contenant. Notre étude ne conclut donc pas au-delà des cas d'adultes TDAH disposant d'un accès à une consultation en libéral et ayant connaissance de leur trouble.

Une autre limite concerne les mécanismes physiologiques sous-jacents à l'IR, non investigués dans l'Expérience 1, et potentiellement perturbés dans le TDAH. En effet, même dans le cas où l'impulsivité est contrôlée par l'adulte parce qu'il n'a pas produit de fausse alarme à la perception d'un déviant (item Nogo), ce contrôle pourrait être maîtrisé par des moyens cognitifs (et cérébraux) un peu différents de ceux qu'utilise l'adulte non TDAH. Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une expérience en EEG, reprenant le design expérimental de *NogoBref* (Expérience 5, *Nogodit*)

Enfin, l'épreuve aurait pu être encore plus courte, mais le choix de sa durée était déterminé par le nombre minimum d'items Nogo nécessaire à des analyses statistiques adaptées à l'étude de cas uniques. En effet, certains tests statistiques alors très utiles, comme le test de Mellenbergh & Van den Brink (1998), permettent de comparer les performances d'un patient à celles d'un groupe contrôle, à condition que le score soit calculé à partir d'au moins 40 items, ce qui est le cas ici, même pour les items Nogo, tout en préservant un faible pourcentage de ces items par rapport aux items Go.

Notre perspective est de poursuivre l'étalonnage de *NogoBref*, en recueillant les performances de participants entre 18 et 60 ans (100 par tranche d'âge) pour constituer des groupes de référence permettant d'établir des normes. Le test étant simple et court, il est prévu d'étendre les normes à des enfants à partir de 10 ans. Concernant la fidélité du test, un groupe de 30 personnes sans pathologie sera testé à deux reprises avec un délai d'une dizaine de jours pour chaque personne, afin d'évaluer la stabilité de la mesure dans le temps. Une mesure de la consistance interne du test, où une forte corrélation entre les performances à chacun des essais de *Nogobref* et la moyenne sur l'ensemble du test (un point par sujet) est attendue, devra être faite. Sur le plan technique, cette évaluation de l'homogénéité du test serait ainsi conduite à travers une série de corrélations item-test.

5.5. Expérience 2 : Évaluer les capacités d'inhibition de réponse dans le contexte d'une tâche difficile (*InhibiSwitch*)

5.5.1. Principe de l'expérience

L'**Expérience 2 (*InhibiSwitch*)** est une épreuve de Go/Nogo en vision, où le mécanisme d'inhibition de réponse est mobilisé dans le contexte d'une épreuve de *task-switching*. Le paradigme de *task-switching*, dont l'invention est attribuée à Jersild en 1927 (Monsell, 2003) implique d'alterner entre l'application de deux règles. Cette permutation est difficile et implique le contrôle volontaire, *top-down*, du participant (Davidson, Amso, Anderson, & Diamond, 2006). Cela requiert l'inhibition de la règle qui n'est pas pertinente, mais aussi la sélection de celle qui l'est devenue et donc la capacité à lever l'inhibition préalablement portée sur elle (Lien & Ruthruff, 2008). Sous sa forme classique, cette situation expérimentale permet de mesurer des mécanismes de haut niveau tels que l'inhibition, la flexibilité et la mémoire de travail (Cepeda, Kramer, & Gonzalez de Sather, 2001).

Pour ce faire, les tests de flexibilité demandent d'alterner entre deux *task-sets*, chacun constituant un ensemble de processus perceptifs, attentionnels, mnésiques et moteurs nécessaires à la réalisation de la tâche. Par exemple, pour une série d'images présentées de manière isolée, le *task-set 1* désigne l'ensemble « cliquer sur la touche A si l'image est rouge, cliquer sur la touche B si l'image est bleue » et le *task-set 2* « cliquer sur A si l'image est grande, cliquer sur B si l'image est petite ». Cela impose beaucoup de demandes à la mémoire de travail, car il est complexe de mémoriser qu'une même touche est associée à deux réponses différentes, l'autre touche étant elle-même associée à deux autres réponses.

Afin de réduire cette difficulté imposée à la mémoire de travail et de s'assurer d'évaluer essentiellement la flexibilité cognitive, nous avons repris le principe d'une expérience antérieure conçue par Nathalie Bedoin qui simplifiait la situation : chaque item était un couple d'images (et non une image unique) et la consigne de réponse restait la même pour toute l'expérience : appuyer du côté de la cible, selon le critère imposé par la règle 1 (e.g., appuyer du côté de l'animal) en alternance avec le critère imposé par la règle 2 (e.g., appuyer du côté de l'image rose). Cette simplification allégeait les *task-sets*, évitant qu'un échec soit explicable essentiellement par une mémoire de travail limitée. Elle a permis d'évaluer des enfants très déficitaires, avec AVC ou traumatisme crânien (Raphaëlle Abadie & Guinet, 2013; Reynaud, 2012) ou atteints d'une épilepsie (Marcastel, 2012), et des adultes atteints d'une maladie de

Parkinson (Monigard, 2010) ou avec un TDAH très invalidant (Marcastel, 2014). Cette forme de *task-switching* a été retenue ici, car elle semblait pertinente en cas de TDAH chez l'adulte.

Dans l'Expérience 2, il s'agissait de réaliser une épreuve de *task-switching* tout en respectant une consigne générale supplémentaire quelle que soit la règle : se retenir de répondre si l'image cible présentait une certaine caractéristique perceptive (ici, si la surface de l'image – et non son seul contour – était entièrement coloriée).

5.5.2. Hypothèses

Cette expérience était guidée par l'hypothèse d'une possibilité, pour des adultes TDAH, de faire preuve de bonnes capacités d'inhibition de réponse malgré une difficulté générale élevée de la tâche. Du point de vue méthodologique, pour complexifier un paradigme de Go/Nogo, il est classique de réduire la durée d'apparition des stimuli ou le délai possible pour répondre (Benikos et al., 2013). Dans l'Expérience 2 (*InhibiSwitch*), nous avons plutôt choisi de complexifier la tâche centrale – un Go/Nogo en vision – tout en demandant au participant d'alterner entre deux règles (*task-switching*), ceci pour permettre une comparaison avec un test de Go/Nogo visuel facile (celui de la TAP-m).

L'hypothèse est ici que les fortes demandes imposées par la tâche réduiront globalement les performances des participants sans pathologie, par rapport à des épreuves de Go/Nogo plus faciles : le Go/Nogo de la TAP-m et *NogoBref*.

L'hypothèse est un peu différente pour les adultes TDAH compte tenu de leurs particularités sur le plan motivationnel. L'augmentation de la difficulté pourrait certes révéler les fragilités de leur contrôle inhibiteur, même lorsqu'ils expriment peu de symptômes sur le plan clinique ou qu'une rémission est observée. Cependant, une comparaison entre les performances dans l'Expérience 1 (*NogoBref*) et l'Expérience 2 (*InhibiSwitch*) pourrait faire apparaître deux profils de TDAH adultes : les uns échouant seulement si une part importante de leurs ressources attentionnelles est mobilisée ailleurs, mais les autres échouant à contrôler leur impulsivité surtout lorsqu'ils s'ennuient dans un test très simple, peu stimulant.

Les qualités diagnostiques de l'épreuve *InhibiSwitch* pourraient encourager à parfaire sa validation psychométrique et à proposer ainsi un nouveau test en routine clinique pour les patients décrivant de forts symptômes cliniques, que les tests actuels permettent rarement de détecter ou de confirmer sans doute par manque de sensibilité.

5.5.3. Méthode

5.5.3.1. Participants et matériel

L'Expérience 2 a été proposée à l'ensemble des participants ayant réalisé l'Expérience 1, en revanche suite à un mauvais enregistrement des données et à un cas de daltonisme, 40 adultes TDAH (21 femmes, 19 hommes ; âge moyen = 30.6 ans, DS = 10.5) ainsi que leurs contrôles appariés en âge et en sexe (21 femmes, 19 hommes ; âge moyen = 29.3 ans, DS = 10.6) ont été retenus dans l'analyse des données.

Le matériel utilisé était le même que pour l'Expérience 1 (voir partie 5.4.3.4).

5.5.3.2. Stimuli

L'épreuve comportait 100 items. Chaque item était composé de deux dessins côte-à-côte, apparaissant au-dessus ou au-dessous d'un trait horizontal au centre de l'écran. Les stimuli étaient 12 dessins (6 animaux, 6 artefacts, réalisés par N. Bedoin) et chacun couvrait $5^\circ \times 5^\circ$ d'angle visuel. Leur contour, ou leur contour et leur surface, étaient roses ou bleus (il y avait donc 4 versions de chaque dessin).

Dans cette expérience, quatre types de biais connus pour affecter les performances dans les épreuves de *task-switching* ont été évités en choisissant des couples d'images et des suites de couples permettant d'équilibrer les conditions générant ces biais.

Un biais est lié au phénomène de *cross-talk* : dans un item pour lequel la règle A doit être appliquée, la présence dans l'environnement de la dimension à détecter pour appliquer la règle B (concurrente) réduit la performance (Cools, Barker, Sahakian, & Robbins, 2001). Dans le cas de l'Expérience 2, pour un couple d'images sur lequel il faut appliquer la règle A, l'image non-cible peut présenter l'attribut qui sert de critère déclencheur de la réponse pour la règle non-pertinente (règle B). Cette condition réactive la règle inadaptée et impose donc de fortes demandes au mécanisme d'inhibition de règle, ce qui réduit les performances (Kuhns, Lien, & Ruthruff, 2007). Pour éviter que les performances en inhibition de réponse s'expliquent par ce biais, seule la moitié des items Go et la moitié des Nogo comportaient un distracteur contenant cet attribut trompeur.

Un autre biais est lié au phénomène d'amorçage négatif. De manière générale, lorsqu'une connaissance (ou règle) a été inhibée particulièrement fort dans un item $n-1$, elle est ensuite difficile à sélectionner pour traiter l'item n à cause d'une persistance de l'inhibition : c'est l'amorçage négatif (Mayr, 2002; Meulemans, Collette, & Van der Linden, 2004). Ainsi, lorsque la règle A est requise pour l'item n , elle est particulièrement difficile à mobiliser si l'item $n-1$

comportait un stimulus non-cible (et donc objet d'inhibition) comportant l'attribut déclencheur de la règle A puisqu'il s'agissait alors d'une source de piège. Dans ce cas, la difficulté pour traiter l'item n viendrait des fortes demandes imposées à un mécanisme de levée d'inhibition de règle. Pour éviter que les performances s'expliquent par ce biais, seuls les 50% d'items Go et les 50% d'items Nogo qui ne correspondaient pas à un phénomène de *cross-talk* remplissaient la condition d'amorçage négatif.

La difficulté d'application de la règle dépend aussi plus simplement de sa nature, son contenu. Ici, l'une des règles est perceptive (détecter l'image rose), l'autre est sémantique (détecter l'animal). Des travaux montrent que le passage de la règle compliquée à la règle plus simple (et donc dominante) est particulièrement difficile (Arbuthnott, 2008; Yeung & Monsell, 2003). Cela s'explique par le fait que, pour appliquer la règle A à l'item n , si une alternance de règle est requise entre les items $n-1$ et n , la règle A avait été inhibée lors du traitement de l'item $n-1$. Or, si la règle A est facile, elle est supposée avoir fait l'objet d'une inhibition particulièrement forte lors du traitement de $n-1$. C'est pourquoi l'application du mécanisme de levée d'inhibition sur la règle A serait particulièrement sollicité pour traiter l'item n , ce qui influencerait négativement les performances (Mayr, 2002). Une autre interprétation insiste sur le fait que, si l'item $n-1$ nécessite d'appliquer la règle difficile, cette règle a dû être activée particulièrement fort parce qu'elle n'est pas dominante (Wong & Leboe, 2009), ce qui donnerait lieu à une représentation particulièrement marquante en mémoire épisodique et la rendrait difficile à inhiber si l'item n impose de passer à l'autre règle (Waszak, Hommel, & Allport, 2003). C'est pourquoi, en condition Go comme en condition Nogo, la moitié des items demandait l'application de la règle A et l'autre moitié demandait celle de la règle B.

Un autre biais est lié aux rapports entre les touches de réponses et les changements de règles. Lorsqu'un changement d'application de règle se produit, il s'accompagne d'une tendance à changer également de touche de réponse, ce qui n'est pas forcément pertinent dans cette expérience puisqu'il faut appuyer du côté de l'image-cible (Davidson et al., 2006). Cette tendance à changer de touche en même temps que de règle peut avoir plusieurs explications. Lorsqu'un changement s'opère dans le *task-set* (et cela se produit à chaque item dans cette expérience ou l'alternance de règle est systématique), il est plus facile de tout changer globalement et donc de changer aussi de touche de réponse. Une explication alternative évoque un mécanisme de protection du système cognitif contre la stéréotypie : les comportements stéréotypés étant souvent source d'erreur, le système cognitif les éviterait en appliquant ici un changement systématique de réponse pour l'item n , dès qu'une réponse a été donnée pour l'item $n-1$. Pour éviter là encore que les performances s'expliquent uniquement par ce biais, 50% des

items Go et la moitié des items Nogo, dans chacune des catégories de conditions définies par les autres facteurs contrôlés, demandaient un changement de touche de réponse.

Au moyen d'un test utilisant le même matériel que l'Expérience 2 et évitant les mêmes biais, mais sans intégrer de consigne de Go/Nogo, une expérience antérieure a testé le coût dû à l'alternance chez 171 participants de 6 ans à 30 ans. Elle a montré que le poids relatif des mécanismes d'inhibition et de levée d'inhibition dans le coût dû à l'alternance évolue avec l'âge, et que le mécanisme de levée d'inhibition est particulièrement déterminant (Saby, 2010). Outre sa sensibilité à l'effet de l'âge, ce principe d'expérience et ce matériel présentent suffisamment de sensibilité pour mettre en évidence l'effet bénéfique du bilinguisme chez l'enfant, particulièrement si ce bilinguisme est équilibré (Kassir, 2018).

5.5.3.3. Procédure

La consigne était d'appliquer la règle A pour les couples de dessins présentés au-dessus du trait (appuyer sur la touche du clavier de l'ordinateur située du côté de l'image de l'animal), et la règle B pour les couples présentés au-dessous du trait (appuyer sur la touche du côté de l'image rose), ce qui requérait des capacités de flexibilité mentale. De plus, que les dessins apparaissent en haut ou en bas, la consigne demandait de se retenir d'appuyer si l'image était entièrement colorée (condition Nogo mobilisant le processus d'inhibition de réponse). L'intervalle inter-items variait (800, 1100, 1700 ms). La condition Nogo était représentée par 25 items. La condition Go était représentée par 75 items dont 25 étaient exclus de l'analyse parce qu'ils suivaient immédiatement un item Nogo. En condition Go, la consigne était d'appuyer fort et le plus vite possible sans se tromper à droite (index droit) ou à gauche (index gauche) sur l'une des deux touches du clavier désignées par des gommettes. En condition Nogo, il ne fallait pas appuyer (Figure 20). L'expérience était précédée de deux blocs de pratique (17 items chacun), l'un pour apprendre à détecter l'animal, l'autre pour apprendre à détecter l'image rose. L'épreuve durait 7 minutes et contenait une pause.

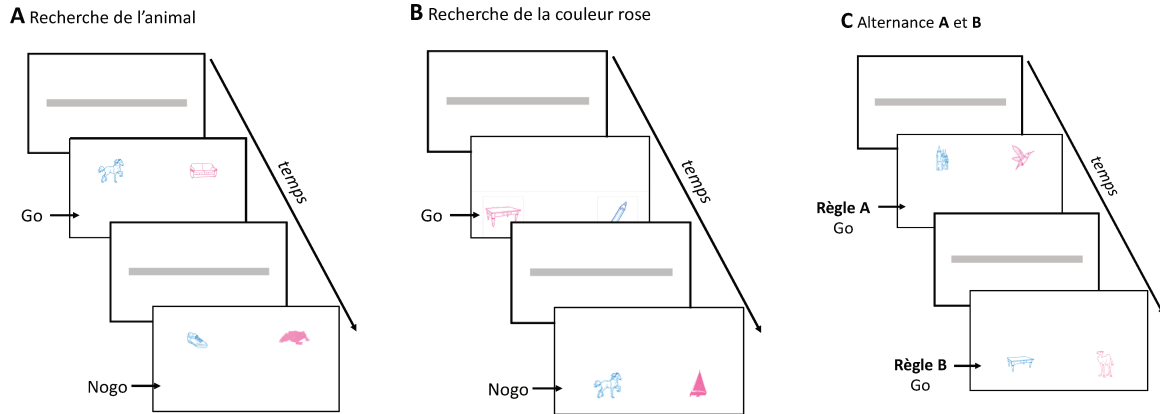


Figure 20. Illustration de l'alternance entre les deux consignes à l'épreuve InhibiSwitch

5.5.3.4. Analyse des résultats

Les analyses conduites sont les mêmes que celles réalisées dans l'Expérience 1.

5.5.4. Résultats

5.5.4.1. Analyse de la vitesse

Pour traiter les médianes des TR, la distribution des résidus n'étant pas gaussienne d'après le test de Shapiro ($W = .97, p < .0003$), le modèle gaussien inverse a été privilégié car il permettait le meilleur ajustement (Figure 21).

La distribution des résidus de l'écart-type des TR (ET des TR) ne suivait pas non plus de courbe de Gauss d'après le test de Shapiro ($W = .89, p < .0001$), et le modèle inverse gaussien était également le plus adapté (Figure 22).

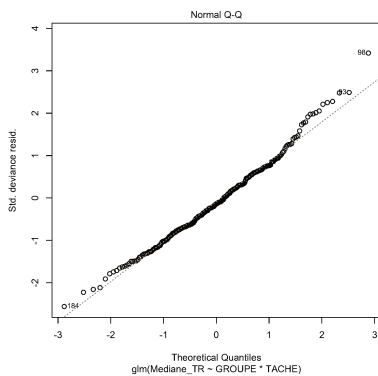


Figure 21. Répartition des résidus selon le modèle gaussien inverse pour les médianes des temps de réponse dans InhibiSwitch, NogoBref et Go/Nogo de la TAP-m des TDAH et de leurs contrôles.

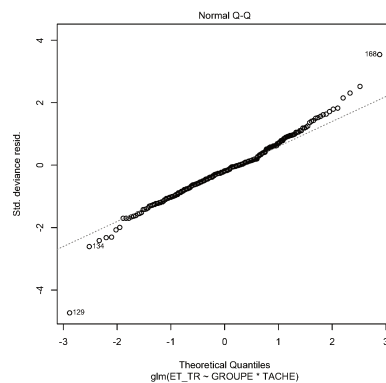


Figure 22. Répartition des résidus selon le modèle gaussien inverse pour les écart-types des temps de réponse dans InhibiSwitch, NogoBref et Go/Nogo la TAP-m des TDAH et de leurs contrôles.

L'analyse conduite sur les **médianes des TR** montrait un effet principal du groupe avec des réponses plus lentes chez les TDAH que chez les contrôles ($\chi^2(1) = 5.38, p = .0204$). L'effet principal de la tâche était significatif ($\chi^2(1) = 129.57, p < .0001$) et la Figure 23 montre que cela s'expliquait essentiellement par des réponses plus rapides dans le Go/Nogo de la TAP-m que dans *InhibiSwitch* et dans *NogoBref*. Il n'y avait pas d'interaction Groupe \times Tâche ($\chi^2(2) = 2.66, p = .2637$) et la plus grande rapidité de réponse pour le Go/Nogo de la TAP-m se vérifiait pour chaque groupe, par rapport à *InhibiSwitch* ($z = -9.76, p < .0001$ pour les TDAH et $z = -9.18, p < .0001$ pour les contrôles) et par rapport à *NogoBref* ($z = -9.06, p < .0001$ pour les TDAH et $z = -9.68, p < .0001$ pour les contrôles).

L'**ET des TR** était plus élevé chez les TDAH que chez leurs contrôles ($\chi^2(1) = 5.06, p = .0245$). Il variait aussi selon la tâche ($\chi^2(2) = 92.56, p < .0001$), principalement en raison de son allongement dans *InhibiSwitch* et *Nogobref* par rapport au Go/Nogo de la TAP-m (voir Figure 4). L'interaction Groupe \times Tâche était significative ($\chi^2(2) = 33.62, p < .0001$).

L'étude des contrastes révélait des effets différents des tâches selon le groupe (Figure 24). Chez les TDAH, l'ET des TR dans *InhibiSwitch* était plus grand que dans le Go/Nogo de la TAP-m ($z = -10.15, p < .0001$). Il était aussi plus grand dans *NogoBref* que dans le Go/Nogo de la TAP ($z = -7.95, p < .0001$), et il n'y avait pas de différence significative entre les ET des TR d'*InhibiSwitch* et de *NogoBref* ($z = 2.43, p = .0738$). Dans le groupe contrôle, la configuration des résultats était un peu différente. Comme chez les contrôles, l'ET des TR dans *InhibiSwitch* était plus longs que dans le Go/Nogo de la TAP-m ($z = -6.27, p < .0001$) et l'ET des TR dans *NogoBref* était aussi plus long que dans le Go/Nogo de la TAP-m ($z = -9.68, p < .0001$), mais cette fois il était aussi significativement plus long dans *InhibiSwitch* que dans *NogoBref* ($z = 4.19, p = .0002$). L'interaction Groupe \times Tâche permettait aussi de souligner les ET des TR plus longs chez les TDAH que chez les contrôles dans *InhibiSwitch* ($z = -4.77, p < .0001$) et *NogoBref* ($z = -6.81, p < .0001$), mais pas dans le Go/Nogo de la TAP-m ($z = -0.90, p = .4588$).

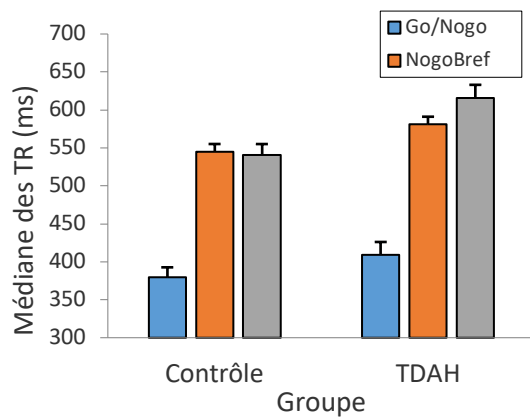


Figure 23. Moyenne des médianes des temps de réponses aux épreuves Go/Nogo de la TAP-m, NogoBref et InhibiSwitch pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

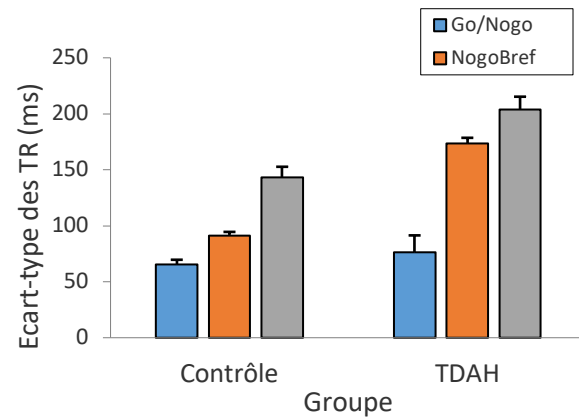


Figure 24. Moyenne des écart-types des temps de réponse aux épreuves Go/Nogo de la TAP-m, NogoBref et InhibiSwitch pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

5.5.4.2. Analyse de l'exactitude

Pour les taux de FA, l'absence de normalité de la distribution des résidus d'après le test de Shapiro ($W = .79, p < .0001$), une forte asymétrie de la répartition des données ainsi que des valeurs positives regroupées autour de 0 rendaient difficile la modélisation des données (Figure 25) pour une infructueuse tentative d'ajustement au modèle linéaire généralisé de Gumbel) et ont conduit à utiliser des analyses de variance non-paramétriques de Scheirer-Ray-Hare décrites par Sokal et Rohlf (2012). Ce test porte sur deux facteurs (ici, Groupe et Tâche) et renseigne sur l'interaction, mais chaque facteur ne peut avoir que deux modalités. Comme il y avait trois épreuves dans le facteur Tâche, trois anova non-paramétriques ont été conduites pour apprécier toutes les interactions. Cela imposait de ne retenir que les sujets ayant participé aux trois épreuves (40 TDAH et leurs 40 contrôles). Les comparaisons de moyennes étaient ensuite effectuées avec les tests non-paramétriques de Wilcoxon (pour données appariées) et le U de Mann-Whitney (pour données non-appariées).

Le taux d'omissions, très faible, ne permettait pas non plus aux résidus de se rapprocher d'une distribution normale d'après le test de Shapiro ($W = .26, p < .0001$) et aucun modèle n'était satisfaisant, même celui de Gumbel. De plus, le nombre de valeurs proches de zéro était très élevé. Des anovas non-paramétriques de Scheirer-Ray-Hare ont donc été réalisées.

Pour l'indice de sensibilité d' , le modèle linéaire était peu satisfaisant car la distribution des résidus n'était pas gaussienne ($W = .88, p < .0001$). L'ajustement le moins mal adapté utilisait la fonction inverse gaussienne mais restait médiocre (Figure 26). Dans un souci d'homogénéité, des anovas non-paramétriques de Scheirer-Ray-Hare ont donc été conduites.

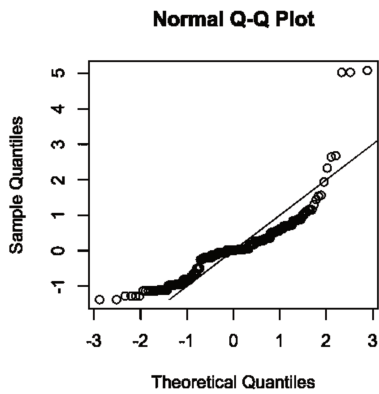


Figure 25. Répartition des résidus selon le modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel pour les taux de fausses alarmes dans *InhibiSwitch*, *NogoBref* et *Go/Nogo* de la TAP des TDAH et de leurs contrôles.

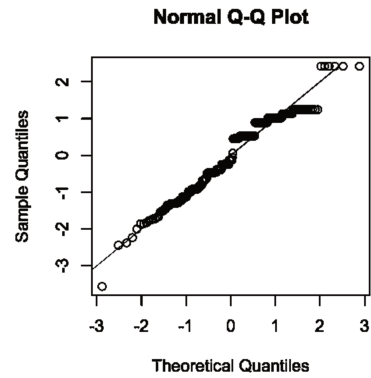


Figure 26. Répartition des résidus selon le modèle linéaire généralisé avec fonction inverse gaussienne pour l'indice de sensibilité (d') dans *InhibiSwitch*, *NogoBref* et *Go/Nogo* de la TAP des TDAH et de leurs contrôles.

Pour le taux de **fausses alarmes** (FA), la Figure 27 illustre de façon synthétique les données sur lesquelles portaient les trois anovas. L'analyse concernant les épreuves *InhibiSwitch* et *Go/Nogo* de la TAP-m montrait davantage de FA chez les TDAH que chez les contrôles ($H = 15.41, p < .0001$), plus de FA dans *InhibiSwitch* que dans le *Go/Nogo* de la TAP-m ($H = 20.65, p < .0001$) mais pas d'interaction Groupe \times Tâche ($H = 1.82, p = .1767$).

L'analyse concernant *NogoBref* et le *Go/Nogo* de la TAP-m montrait plus de FA chez les TDAH que chez les contrôles ($H = 18.46, p < .0001$), davantage de FA dans *NogoBref* que dans le *Go/Nogo* de la TAP-m ($H = 7.43, p < .0065$) et une interaction Groupe \times Tâche ($H = 18.46, p = .0533$). Celle-ci s'expliquait notamment par un taux de FA significativement plus élevé dans *NogoBref* que dans le *Go/Nogo* de la TAP-m chez les TDAH ($V = 103.5, p = .0003$) mais pas chez les contrôles ($V = 125.5, p = .4869$). Cette interaction reflétait aussi l'absence d'effet significatif du groupe sur le *Go/Nogo* de la TAP-m ($W = 979.5, p = .0657$), alors que les TDAH commettaient significativement plus de FA que leurs contrôles dans *NogoBref* ($W = 1236.5, p < .0001$).

L'analyse concernant *InhibiSwitch* et *NogoBref* montrait plus de FA chez les TDAH que chez leurs contrôles ($H = 34.10, p < .0001$), mais pas de différence significative entre *InhibiSwitch* et *NogoBref* ($H = 2.24, p = .1345$), ni d'interaction Groupe \times Tâche ($H = 0.27, p = .6012$). Étant donné les hypothèses, nous avons vérifié que davantage de FA étaient commises par les TDAH que par les contrôles dans *InhibiSwitch* ($W = 1200, p = .0001$) comme dans *NogoBref* ($W = 1236.5, p < .0001$).

Pour le taux d'**omissions**, la Figure 28 offre une synthèse pour les trois épreuves. L'analyse impliquant les épreuves *InhibiSwitch* et Go/Nogo de la TAP-m montrait davantage d'omissions chez les TDAH que chez les contrôles ($H = 7.67, p < .0057$), significativement plus dans *InhibiSwitch* que dans le Go/Nogo de la TAP-m ($H = 4.73, p < .0298$) mais pas d'interaction Groupe \times Tâche ($H = 2.29, p = .1301$).

L'analyse impliquant *NogoBref* et le Go/Nogo de la TAP-m montrait plus d'omissions chez les TDAH que chez leurs contrôles ($H = 5.76, p < .0164$), pas d'effet principal de la Tâche ($H = 0.99, p = .3173$), mais une interaction marginale Groupe \times Tâche ($H = 3.00, p = .0830$). La Figure 28 montre que cela reflète la plus grande quantité d'omissions dans *NogoBref* que dans la TAP-m chez les TDAH ($V = 6, p = .0569$) mais pas chez les contrôles ($V = 0, p = 1$).

L'analyse impliquant *InhibiSwitch* et *NogoBref* montrait plus d'omissions chez les TDAH que chez les contrôles ($H = 14.34, p < .0002$), mais pas de différence entre *InhibiSwitch* et *NogoBref* ($H = 0.07, p = .7838$), ni d'interaction Groupe \times Tâche ($H = 0.08, p = .7814$).

Pour les **d'** , la Figure 29 synthétise les données des trois épreuves. L'analyse impliquant *InhibiSwitch* et le Go/Nogo de la TAP-m montrait un d' moins élevé chez les TDAH que chez les contrôles ($H = 16.06, p < .0001$), et significativement plus faible dans *InhibiSwitch* que dans le Go/Nogo de la TAP-m ($H = 23.69, p < .0001$), mais pas d'interaction Groupe \times Tâche ($H = 2.20, p = .1378$). Un d' significativement plus faible dans *InhibiSwitch* que dans le Go/Nogo de la TAP-m est d'ailleurs bien visible sur la Figure 29 pour les TDAH ($V = 96, p < .0001$) comme pour les contrôles ($V = 167, p = .0156$).

L'analyse concernant *NogoBref* et le Go/Nogo de la TAP-m montrait un d' plus faible chez les TDAH que chez les contrôles ($H = 21.46, p < .0001$), un d' plus faible dans *NogoBref* que dans le Go/Nogo de la TAP-m ($H = 8.27, p < .0041$) et une interaction Groupe \times Tâche significative ($H = 4.43, p < .0353$). Celle-ci s'expliquait notamment par un d' plus faible dans *NogoBref* que dans le Go/Nogo de la TAP chez les TDAH ($V = 96, p = .0001$) mais pas chez les contrôles ($V = 131.5, p = .6040$).

Selon l'analyse impliquant *InhibiSwitch* et *NogoBref*, le d' était plus faible chez les TDAH que chez les contrôles ($H = 39.28, p < .0001$), mais il n'y avait pas de différence significative entre *InhibiSwitch* et *NogoBref* ($H = 2.80, p = .0946$) ni d'interaction Groupe \times Tâche ($H = 0.59, p = .4410$).

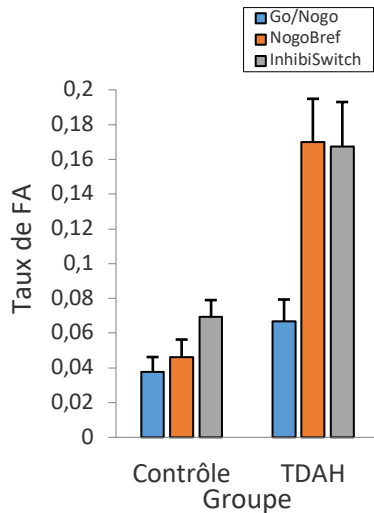


Figure 27 : Taux de fausses alarmes aux épreuves Go/Nogo de la TAP-m, NogoBref et InhibiSwitch pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

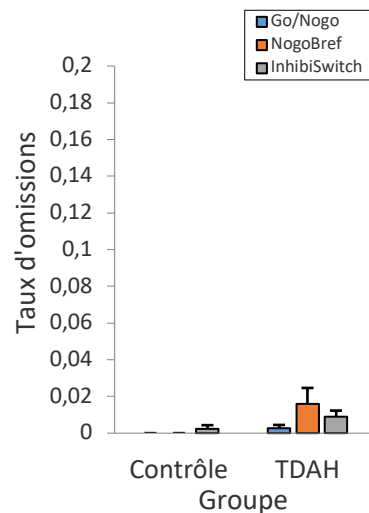


Figure 28. Taux d'omissions aux épreuves Go/Nogo de la TAP-m, NogoBref et InhibiSwitch pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

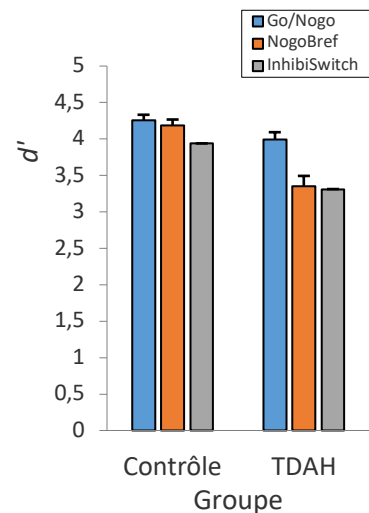


Figure 29. Sensibilité (d') aux épreuves Go/Nogo de la TAP-m, NogoBref et InhibiSwitch pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

5.5.4.3. Analyse selon les présentations cliniques

Comme pour les résultats de l'Expérience 1 (*NogoBref*), une analyse qualitative concernait le pourcentage de patients qui, pour chaque présentation de TDAH, avait un taux pathologique de FA dans *InhibiSwitch* selon un critère basé sur l'Intervalle de Confiance (IC) situant des bornes autour de la moyenne des performances de l'ensemble des adultes contrôles ayant passé l'épreuve (Figure 30). Ce critère était exigeant car l'IC était calculé avec $\alpha = .001$, c'est-à-dire avec un risque de 1 sur 1000 de se tromper en considérant comme pathologique un sujet dont les performances étaient en dehors des bornes de l'IC. Dans le groupe de 3 adultes TDAH diagnostiqués avec une présentation Impulsif/Hyperactif, 100% étaient impulsifs selon *InhibiSwitch* contre 66.67% à *NogoBref* et 33.33% selon le Go/Nogo de la TAP-m. Parmi les 18 participants avec une présentation Mixte, 66.67% étaient impulsifs selon *InhibiSwitch* contre 71.45% à *NogoBref* et 35% au Go/Nogo de la TAP-m. Dans le groupe de 12 patients avec présentation Inattentive, 75% étaient impulsifs selon *InhibiSwitch* contre 50% à *NogoBref* et 21.4% au Go/Nogo de la TAP-m. Enfin, parmi les 5 participants en rémission, 60% étaient impulsifs selon *InhibiSwitch* contre 66.67% à *NogoBref* et 20% au Go/Nogo de la TAP-m.

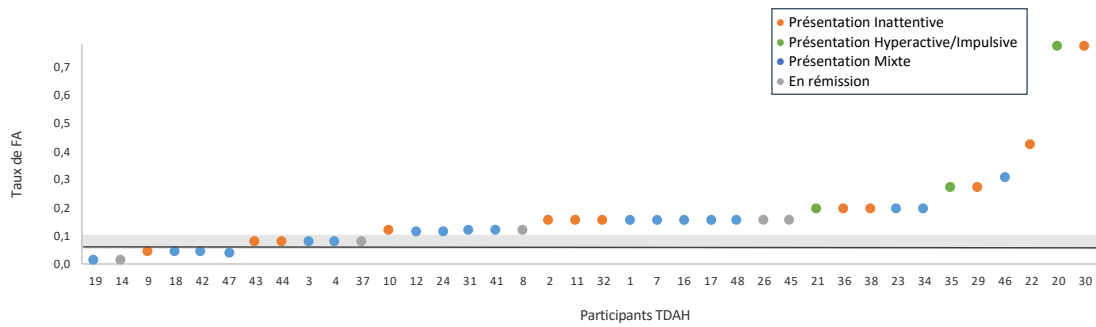


Figure 30. Taux de fausses alarmes de chaque participant à l'épreuve *InhibiSwitch*. La surface grisée représente l'intervalle de confiance des contrôles ($\alpha = .001$) et le trait noir représente le cut-off calculé à partir des courbes ROC pour le meilleur équilibre sensibilité-spécificité.

5.5.4.4. Corrélations

L'étude des corrélations permettait d'ajouter qu'aucun lien n'atteignait le seuil de significativité entre l'âge et les variables dépendantes mesurées dans *InhibiSwitch* (TR, écart-type moyen des TR, FA, Omissions, d') que ce soit chez les contrôles (Tableau IX) ou les TDAH (Tableau X).

D'autre part, chez les patients, il n'y avait pas de lien entre ces variables dépendantes et les scores d'inattention et d'impulsivité/hyperactivité au DSM-5 (Tableau X).

Concernant les relations entre *InhibiSwitch* et les autres épreuves, chez les contrôles, la vitesse de réponse dans *InhibiSwitch* était seulement positivement corrélée à la vitesse dans le test Flexibilité de la TAP-m ($r = .42, p = .0068$). Chez les TDAH, cette relation était absente et aucun aspect de leurs performances dans *InhibiSwitch* n'étaient corrélé aux performances dans les deux épreuves de la TAP-m (Go/Nogo et Flexibilité). En revanche, comme illustré dans les Figure 31Figure 32, les TDAH se distinguaient par des corrélations négatives entre le d' dans *InhibiSwitch* et le d' dans *NogoBref* ($r = -0.39, p = .0124$) et entre les taux de FA dans ces deux épreuves ($r = -0.56, p < .0001$).

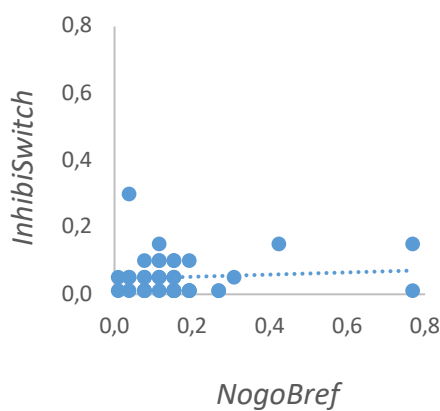


Figure 31. Nuage de points représentant la corrélation entre le taux de fausses alarmes entre les épreuves *InhibiSwitch* et *NogoBref*, pour le groupe TDAH. La barre noire représente la droite de régression.

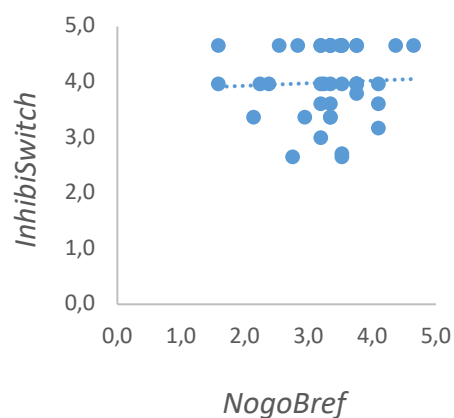


Figure 32. Nuage de points représentant la corrélation entre la sensibilité à la déviance (d') entre les épreuves *InhibiSwitch* et *NogoBref*, pour le groupe TDAH. La barre noire représente la droite de régression.

Tableau IX. Corrélations entre les scores obtenus à *InhibiSwitch*, à *NogoBref* et aux deux mesures issues de la TAP-m, et l'âge pour le groupe contrôle. Les corrélations significatives sont en bleu.

		Expérience 2 : <i>InhibiSwitch</i>									
		TR		Ecart-type des TR		Omissions		FA		<i>d'</i>	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Données épidémiologiques	Age	.2311	.1513	.1419	.3825	.0416	.7987	-0.1518	.4147	.1325	.4147
NogoBref	TR	.0707	.6645								
	Ecart-type des TR			.0381	.8151						
	Omissions					NA	NA				
	FA							.0265	.871		
	<i>d'</i>									-0.0308	.8503
Go/Nogo (TAP-M)	TR	-0.0638	.6957								
	Ecart-type des TR			-0.0053	.9743						
	Omissions					-0.0256	.8752				
	FA							.1724	.2874		
	<i>d'</i>									.1376	.3973
Flexibilité (TAP-M)	TR	.4208	.0068								
	Ecart-type des TR			.2903	.0692						
	Omissions					NA	NA				
	FA							.1330	.4133		
	<i>d'</i>									.1836	.2568

NA : Non applicable car l'écart-type des données est nul.

Tableau X. Corrélations entre les scores obtenus à *InhibiSwitch*, à *NogoBref* et aux deux mesures issues de la TAP-m, et l'âge pour le groupe TDAH. Les corrélations significatives sont en bleu.

		Expérience 2 : <i>InhibiSwitch</i>									
		TR		Ecart-type des TR		Omissions		FA		<i>d'</i>	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Données épidémiologiques	Age	.1454	.3706	-0.1050	.9487	.0943	.5627	-0.0807	.6208	-.0366	.8225
Score au DSM-5	Inattention	.0632	.698	.01170	.9428	-0.2325	.1487	.1359	.4031	-0.1016	.5329
	Impulsivité / Hyperactivité	.1231	.4491	.0356	.8272	-0.1311	.4199	-0.0428	.7929	.0704	.6658
NogoBref	TR	.0809	.6199								
	Ecart-type des TR			.0670	.6669						
	Omissions					.1263	.4376				
	FA							-0.5697	.0001		
	<i>d'</i>									-0.3916	.0124
Go/Nogo (TAP-M)	TR	-0.1366	.4136								
	Ecart-type des TR			-0.0068	.9677						
	Omissions					.2623	.1116				
	FA							.0001	.9997		
	<i>d'</i>									.0315	.8511
Flexibilité (TAP-M)	TR	.2616	.1178								
	Ecart-type des TR			.0117	.945						
	Omissions					NA	NA				
	FA							-0.0716	.6735		
	<i>d'</i>									.0313	.854

NA : Non applicable car l'écart-type des données est nul.

5.5.4.5. Qualités diagnostiques de l'épreuve *InhibiSwitch*

Les courbes ROC ont été tracées sur le même principe que pour l'Expérience 1 et sont représentées en Figure 33.

L'aire sous la courbe (AUC) était de .74 pour les FA, de .58 pour les omissions, de .75 pour les TR, et de .79 pour l'ET des TR. Si les patients TDAH pris en compte avaient une présentation Impulsive/Hyperactive ou Mixte, mais pas Inattentive, l'AUC pour l'ET des TR restait à .79 (Figure Y1, en bas au centre). Notons que, dans le calcul de l'AUC pour les FA, l'intégration des 6 TDAH en rémission réduisait un peu l'AUC (.72), et modifiait la valeur du seuil optimal (passant de >7.70% à >3.80%, avec une spécificité passant alors de 67.50 à 50% et une sensibilité augmentant nettement de 68.18% à 82.14%). Bien que les TDAH en rémission ne soient que 6 à avoir passé le Go/Nogo de la TAP-m, l'AUC a été calculée à titre indicatif

pour eux seuls et les participants sains : elle était modeste (.64) et la courbe ROC proche de la diagonale était cohérente avec cette petite taille (Figure 33, en bas à droite).

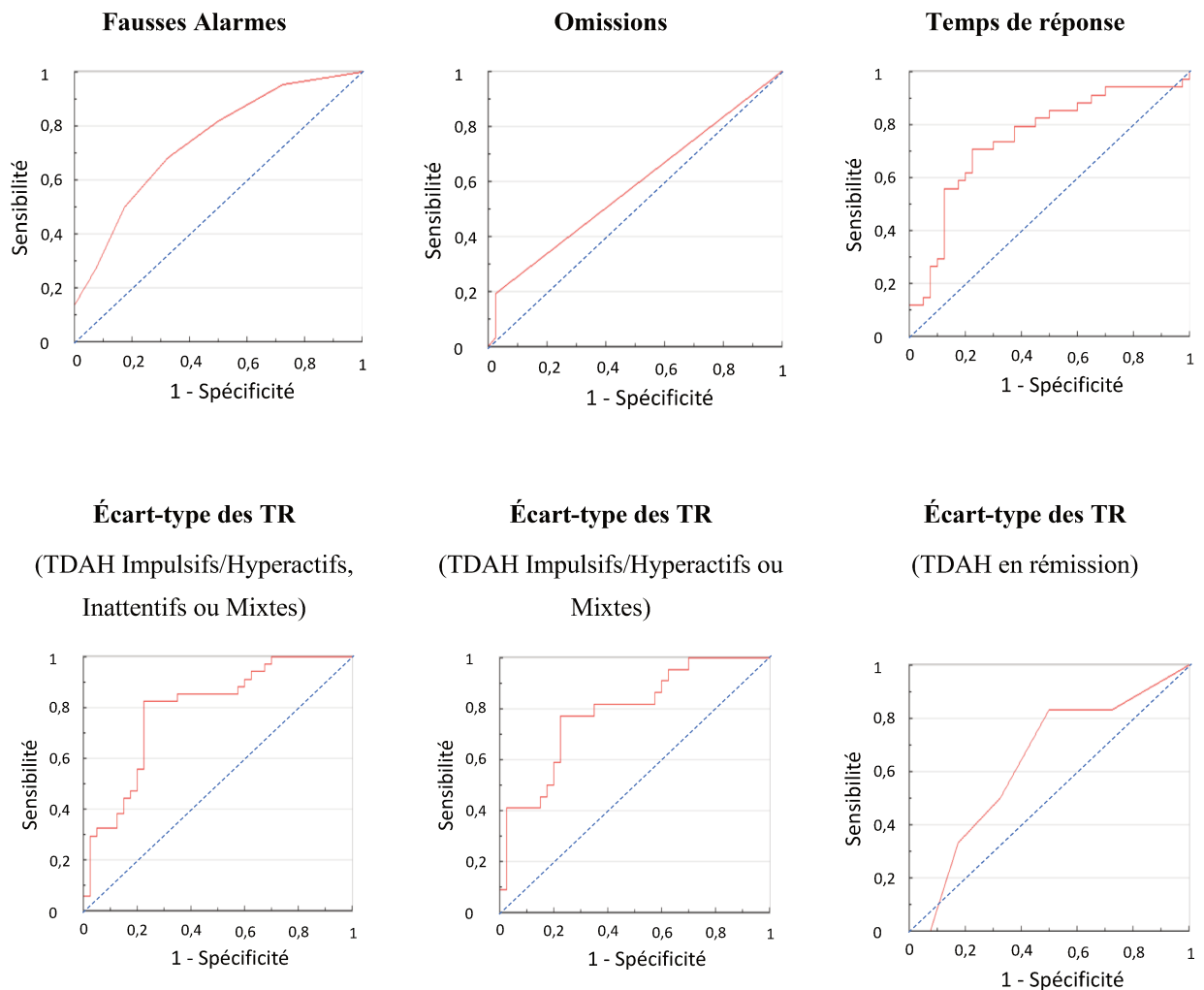


Figure 33. Courbes ROC (Receiver Operator Characteristic) pour les fausses alarmes (participants sains, TDAH Impulsifs/Hyperactifs ou Mixtes), les omissions (participants sains, TDAH Inattentifs ou Mixtes), les temps de réponses (participants sains, TDAH Impulsifs/Hyperactifs, Inattentifs ou Mixtes), et l'écart-type des temps de réponse selon la présentation des TDAH inclus dans l'analyse (trois courbes en bas), dans l'épreuve InhibiSwitch.

Les *cut-off* déterminés selon le meilleur équilibre entre sensibilité et spécificité ont conduit aux valeurs-seuils suivantes : > 7.70% de FA (sensibilité = 68.18%, spécificité = 67.50%, précision : J de Youden = .36), > 1% d'omissions (sensibilité = 19.35%, spécificité = 97.50%, précision : J de Youden = .17), > 583 ms pour les TR (sensibilité = 70.59%, spécificité = 77.50%, précision : J de Youden = .48), et > 156 ms pour l'ET des TR (sensibilité = 82.35%, spécificité = 77.50%, précision : J de Youden = .60). Le Tableau XI présente ces *cut-off* ainsi que ceux calculés pour la plus grande spécificité ou la plus grande sensibilité possibles.

Tableau XI. Valeurs-seuils pour 4 mesures dans *InhibiSwitch* (taux de fausses alarmes, d'omission, temps de réponse, écart-type des temps de réponse) et valeur associée *J* de Youden selon trois critères : spécificité maximale, spécificité et sensibilité aussi équilibrées que possible, ou sensibilité maximale. La valeur de l'aire sous la courbe ROC (AUC) donne une indication de la capacité générale de l'épreuve *InhibiSwitch* à discriminer les adultes TDAH et les adultes neurotypiques.

	Seuil	Spécificité	Sensibilité	AUC	<i>J</i> (Youden)
Taux de FA					
<i>Spécificité maximale</i>	19.20%	100%	13.64%	.74	.14
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	7.70%	67.50%	68.18%	.74	.36
<i>Sensibilité maximale</i>	3.80%	50.00%	81.82%	.74	.32
Taux d'omissions					
<i>Spécificité maximale</i>	1.00%	97.50%	19.35%	.58	.17
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	1.00%	97.50%	19.35%	.58	.17
<i>Sensibilité maximale</i>	1.00%	97.50%	19.35%	.58	.17
Temps de réponse					
<i>Spécificité maximale</i>	777 ms	100%	11.76%	.75	.12
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	583 ms	77.50%	70.59%	.75	.48
<i>Sensibilité maximale</i>	483 ms	30.00%	94.12%	.75	.24
Écart-type des temps de réponse					
<i>Spécificité maximale</i>	390 ms	100%	5.88%	.79	.06
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	157 ms	77.50%	82.35%	.79	.60
<i>Sensibilité maximale</i>	52.16 ms	2.50%	100%	.79	.03

5.5.4.6. Comparaison des qualités diagnostiques des épreuves *InhibiSwitch* et Go/Nogo de la TAP-m

Le Tableau XII résume les comparaisons des capacités diagnostiques de l'épreuve *InhibiSwitch* et du test classique de Go/Nogo de la TAP-m, tous deux visuels. Les comparaisons appariées montraient une AUC significativement plus grande dans l'épreuve *InhibiSwitch* que dans le Go/Nogo de la TAP-m pour les FA (si les TDAH pris en compte étaient concernés par l'impulsivité : présentations Impulsive/Hyperactive et Mixte) ($p < .0462$), elle tendait à l'être aussi pour les omissions (si les TDAH pris en compte étaient concernés par l'inattention : présentations Inattentive et Mixte) ($p < .0595$), et l'était pour les ET des TR si tous les TDAH exceptés ceux en rémission étaient pris en compte ($p < .0372$), mais pas si les TDAH avec présentation inattentive n'étaient pas pris en compte ($p = .1312$). Il n'y avait pas de différence d'AUC entre les deux épreuves pour les TR ($p = .1276$).

Tableau XII. Synthèse des valeurs des aires sous la courbe ROC (AUC) et des valeurs seuil (cut off) pour les différentes mesures dans les performances aux épreuves *InhibiSwitch* et *Go/Nogo* de la TAP-m.

Mesure	Fausse alarmes	Omissions	Médiane des TR	Écart-type des TR (toutes présentations de TDAH)	Écart-type des TR (présentations de TDAH Impulsive/Hyperactive et Mixte)
AUC					
<i>InhibiSwitch</i>	.74	.58	.75	.79	.79
<i>Go/Nogo</i> (TAP-m)	.58	.53	.66	.62	.65
Cut-off					
<i>InhibiSwitch</i>	> 7.70%	> 1.00%	> 583 ms	> 156 ms	> 156 ms
<i>Go/Nogo</i> (TAP-m)	> 10.0%	> 1.00%	> 363 m	> 69 ms	> 69 ms

AUC : aire sous la courbe ROC

Bleu : différence significative entre les AUC aux épreuves *InhibiSwitch* et *Go/Nogo* de la TAP-m

5.5.4.7. Comparaison des qualités diagnostiques des épreuves *InhibiSwitch* et *NogoBref*

Le Tableau XIII résume les comparaisons des capacités diagnostiques des épreuves *InhibiSwitch* et *NogoBref*. Les comparaisons appariées ne montraient pas de différence significative entre les AUC d'*InhibiSwitch* et de *NogoBref* pour les FA si les TDAH pris en compte étaient concernés par l'impulsivité (présentations Impulsive/Hyperactive et Mixte) ($p = .1259$), ni pour les omissions si les TDAH pris en compte étaient concernés par l'inattention (présentations Inattentive et Mixte) ($p = .5828$). Par contre, l'AUC d'*InhibiSwitch* était plus grande que celui de *NogoBref* pour les TR ($p < .0166$). Il n'y avait pas de différence significative entre l'AUC de ces deux épreuves concernant les ET des TR si tous les TDAH exceptés ceux en rémission étaient pris en compte ($p = .2134$), et l'AUC tendait seulement à être plus grande dans *NogoBref* que dans *InhibiSwitch* pour ces ET des TR si les TDAH avec présentation Inattentive n'étaient pas inclus dans le calcul ($p = .0959$).

Tableau XIII. Synthèse des valeurs des aires sous la courbe ROC (AUC) et des valeurs-seuil (cut off) pour les différentes mesures dans les performances aux épreuves *InhibiSwitch* et *NogoBref*.

Mesure	Fausse alarmes	Omissions	Médiane des TR	Écart-type des TR (toutes présentations de TDAH)	Écart-type des TR (présentations de TDAH Impulsive/Hyperactive et Mixte)
AUC					
<i>InhibiSwitch</i>	.74	.58	.75	.79	.79
<i>NogoBref</i>	.82	.65	.59	.87	.91
Cut off					
<i>InhibiSwitch</i>	> 7.70%	> 1.00%	> 583 ms	> 156 ms	> 156 ms
<i>NogoBref</i>	> 10.00%	> 1.00%	> 363 ms	> 69 ms	> 69 ms

AUC : aire sous la courbe ROC

Bleu : différence significative (ou marginale) entre les AUC aux épreuves *NogoBref* et *Go/Nogo* de la TAP-m

5.5.4.8. Calcul de plusieurs valeurs-seuils pour le *Go/Nogo* de la TAP-m, *NogoBref* et *InhibiSwitch*.

D'autres critères diagnostiques ont ensuite été recherchés pour le taux de FA et l'ET des TR. Cela a permis de définir les bornes de deux intervalles de confiance classiques, l'un peu exigeant pour diagnostiquer une pathologie avec ($\alpha = .05$; IC à 95%), l'autre avec ($\alpha = .01$; IC à 99%), ainsi que trois *cut-off* déterminés à partir des courbes ROC (*Receiver Operator Characteristic curves*), l'une pour un équilibre optimal entre spécificité et sensibilité, une autre pour une spécificité optimale et une autre pour une sensibilité optimale.

5.5.4.9. Qualités des trois tests pour diagnostiquer l'impulsivité

Comme l'illustre le

Tableau XIV dédié aux FA, pour l'épreuve *InhibiSwitch*, l'utilisation des trois intervalles de confiance ainsi que des *cut-off* respectant soit l'équilibre optimal Spécificité/Sensibilité, soit la sensibilité optimale, permettait de diagnostiquer comme impulsifs tous les patients du groupe « Hyperactif-Impulsif » témoignant ainsi d'une bonne sensibilité de cette épreuve. Pour tous ces critères, *NogoBref* était moins performant (66.67%), mais l'était tout de même davantage que le Go/Nogo de la TAP-m (entre 0 et 33.33 %). Ces mêmes *cut-off* permettaient aussi à *InhibiSwitch* et à *NogoBref* de bien diagnostiquer la présence d'une impulsivité en cas de profil mixte (entre 66.67% et 77.78%).

Lorsqu'il y avait un fort niveau d'exigence en termes de spécificité, les trois tests détectaient beaucoup moins l'impulsivité pathologique du petit groupe « Hyperactif-Impulsif », mais *InhibiSwitch* devenait alors le plus performant (66.67%). Les trois tests détectaient beaucoup plus difficilement l'impulsivité pathologique en cas de présentation Mixte et *NogoBref* restait alors le plus efficace (19.04% de détection).

La capacité du taux de FA à détecter spécifiquement l'impulsivité apparaissait dans la diminution du pourcentage d'impulsivité pathologique détectée dans le groupe avec présentation Inattentive par rapport au groupe Hyperactif-Impulsif avec *NogoBref* et *InhibiSwitch*. Dans le Go/Nogo de la TAP-m, cette diminution était cependant moins nette et même, pour certains seuils, remplacée par une augmentation. Dans l'ensemble, c'est avec le *cut-off* privilégiant l'équilibre sensibilité/spécificité que le diagnostic différentiel entre Hyperactifs-Impulsifs et Inattentifs, basé sur les FA, était le meilleur pour les trois épreuves.

Notons enfin que, pour les TDAH en rémission, hormis en cas de *cut-off* avec spécificité maximale, une impulsivité était davantage détectée (66.67%) qu'en cas de présentation Inattentive (où il ne doit pas y avoir d'impulsivité pathologique) avec *NogoBref*. L'examen du

Tableau XIV montre que cette qualité était propre à *NogoBref*.

Tableau XIV. Synthèse des pourcentages d'adultes TDAH diagnostiqués et classés comme ayant une impulsivité pathologique selon leur taux de fausses alarmes dans les trois épreuves de Go/Nogo : celle de la TAP-m, NogoBref (Expérience 1) et InhibiSwitch (Expérience 2).

Taux de fausses alarmes			Présentation clinique du TDAH adulte					
Critère diagnostique d'une impulsivité pathologique	Épreuve	AUC	J de Youden	Seuil (FA)	Présentation clinique du TDAH adulte			
					Impulsif - Hyperactif	Inattentif	Mixte	En rémission
IC, $\alpha = .05$	Go/Nogo - TAP-m			>6.4%	33.33%	35.71%	35%	20%
	NogoBref			>7.6%	66.67%	50%	71.45%	66.67%
	InhibiSwitch			>9%	100%	75%	66.67%	60%
IC, $\alpha = .01$	Go/Nogo - TAP-m			>6.9%	33.33%	35.71%	35%	20%
	NogoBref			>8.2%	66.67%	50%	71.45%	66.67%
	InhibiSwitch			>9%	100%	75%	66.67%	60%
IC, $\alpha = .001$	Go/Nogo - TAP-m			>7.5%	33.33%	35.71%	35%	20%
	NogoBref			>8.9%	66.67%	50%	71.45%	66.67%
	InhibiSwitch			>10%	100%	75%	66.67%	40%
Cut-off pour équilibre optimal Spécificité / Sensibilité	Go/Nogo - TAP-m	.58	.69	>10%	33.33%	21.43%	25%	20%
	NogoBref	.82	.45	>10%	66.67%	50%	71.45%	66.67%
	InhibiSwitch	.74	.36	>7.7%	100%	75%	66.67%	60%
Cut-off pour Spécificité optimale	Go/Nogo - TAP-m	.58	.67	>25%	0%	0%	5%	0%
	NogoBref	.82	.21	>30%	33.33%	0%	19.04%	0%
	InhibiSwitch	.74	.14	>19.2%	66.67%	25%	5.56%	0%
Cut-off pour Sensibilité optimale	Go/Nogo - TAP-m	.58	.14	>5%	33.33%	35.71%	35%	20%
	NogoBref	.82	.41	>5%	66.67%	50%	71.45%	66.67%
	InhibiSwitch	.74	.32	>3.8%	100%	91.67%	77.78%	80%

3.5.6.10 Qualités des trois tests pour diagnostiquer l'instabilité attentionnelle

Une analyse complémentaire suivant le même procédé a été conduite sur les ET des TR afin d'apprécier l'efficacité de cette mesure souvent associée à la stabilité attentionnelle, pour diagnostiquer un TDAH et éventuellement distinguer les présentations cliniques : l'instabilité attentionnelle pourrait concerner tout TDAH, mais particulièrement la présentation Inattentive.

Pour la présentation Inattentive, le Tableau XV faisait ressortir un pourcentage de détection de l'instabilité attentionnelle plus élevé à partir d'*InhibiSwitch* qu'à partir des deux autres tests (sauf en cas de spécificité maximale). *InhibiSwitch* serait donc particulièrement efficace pour détecter ce déficit dans le type de TDAH où il est le plus attendu. De plus, il était celui qui détectait le pourcentage d'instabilité attentionnelle pathologique le plus nettement

supérieur dans le profil Inattentif que dans le profil Impulsif-Hyperactif (e.g., 91.67% des Inattentifs contre seulement 33% des Impulsifs-Hyperactifs avaient un ET des TR pathologique d'après *InhibiSwitch* lorsque l'équilibre sensibilité-spécificité était optimal). Ce résultat était mis en relief par l'observation inverse pour la détection d'un taux anormalement élevé de FA : *InhibiSwitch* détectait en effet plus d'instabilité attentionnelle (à partir de l'ET des TR) chez les Inattentifs que chez les Impulsifs-Hyperactifs, mais plus d'impulsivité pathologique (à partir des FA) chez les Impulsifs-Hyperactifs chez les Inattentifs. Il ne s'agissait donc pas d'un test globalement plus sensible que les autres, mais les taux de FA et l'ET des TR étaient, avec lui, particulièrement efficaces pour détecter chacun séparément un déficit central pour, respectivement, le profil de TDAH adulte Impulsif-Hyperactif et le profil Inattentif.

NogoBref détectait quant à lui davantage d'instabilité pathologique en cas de présentation Impulsive-Hyperactive qu'en cas de présentation Inattentive pour la plupart des seuils envisagés, ce qui est étonnant. Toutefois, il est possible que cela soit révélateur d'une accentuation de l'instabilité attentionnelle en cas de présentation Impulsive-Hyperactive lorsque la tâche était auditive et simple, plutôt que visuelle et complexe.

Pour savoir si ces sensibilités différentes (et complémentaires) des deux tests à l'instabilité attentionnelle entre ces deux présentations cliniques contrastées du TDAH étaient liées à la modalité des stimuli ou au niveau de difficulté de la tâche, l'observation des pourcentages de déficits diagnostiqués dans le Go/Nogo de la TAP-m, visuel et simple, était informative. Dans ce test, le rapport entre les pourcentages de détection d'un déficit de stabilité attentionnelle dans les deux présentations cliniques en question se présentait dans le même sens que dans l'autre test visuel (*InhibiSwitch*) : ce pourcentage était plus élevé en cas de profil Inattentif plutôt qu'Impulsif-Hyperactif. Cela suggère que la très bonne capacité de *NogoBref* à détecter un déficit de maintien de l'attention cette fois pour le profil Impulsif-Hyperactif était plus liée à la modalité auditive des stimuli qu'à la simplicité de l'épreuve. Conserver une attention stable serait ainsi particulièrement difficile pour les adultes TDAH Impulsifs-Hyperactifs traitant des sons.

Les deux tests visuels détectaient au contraire davantage d'instabilité attentionnelle chez les Inattentifs que chez les Impulsifs-Hyperactifs, et ce pourcentage s'accroissait dans *InhibiSwitch*, c'est-à-dire avec l'augmentation du niveau de difficulté. Conserver une attention stable serait particulièrement difficile pour les adultes TDAH Inattentifs traitant des stimuli visuels, surtout dans une activité difficile. En plus de *NogoBref*, *InhibiSwitch* a donc aussi son utilité dans l'étude du profil précis d'un patient en clinique.

Lorsqu'il y avait un fort niveau d'exigence en termes de spécificité pour déterminer le seuil, les trois tests détectaient beaucoup moins l'instabilité attentionnelle pathologique dans l'ensemble des présentations cliniques et particulièrement pour le groupe « en rémission ». Pour ce groupe, on note que *NogoBref* était le test le plus efficace pour détecter ce déficit, comme il l'était aussi pour son impulsivité.

Enfin, l'observation des pourcentages dans la colonne réservée à la présentation Mixte – fréquente en clinique – montre que *NogoBref* était le plus efficace pour détecter un taux de FA et un ET des TR pathologiques : un test de Go/Nogo simple mais auditif était pour de tels patients nettement plus efficace qu'un test aussi simple mais visuel comme celui de la TAP-m.

Tableau XV. Synthèse des pourcentages d'adultes TDAH diagnostiqués et classés comme ayant une labilité pathologique selon leur écart-type des temps de réponses dans les trois épreuves de Go/Nogo : celle de la TAP-m, *NogoBref* (Expérience 1) et *InhibiSwitch* (Expérience 2).

Écart-type des TR		Présentation clinique du TDAH adulte						
Critère diagnostique d'une variabilité pathologique	Épreuve	AUC	J de Youden	Seuil (ET des TR)	Impulsif-Hyperactif	Inattentif	Mixte	En rémission
IC, $\alpha = .05$	Go/Nogo - TAP-m			72 ms	33.33%	50%	50%	60%
	<i>NogoBref</i>			100 ms	100%	78.57%	90.48%	66.67%
	<i>InhibiSwitch</i>			162 ms	33.33%	91.67%	83.33%	40%
IC, $\alpha = .01$	Go/Nogo - TAP-m			74 ms	33.33%	71.42%	45%	60%
	<i>NogoBref</i>			102 ms	100%	71.43%	85.71%	66.67%
	<i>InhibiSwitch</i>			168 ms	33.33%	83.33%	83.33%	0%
IC, $\alpha = .001$	Go/Nogo - TAP-m			76 ms	33.33%	71.42%	40%	60%
	<i>NogoBref</i>			105 ms	100%	64.29%	80.95%	66.67%
	<i>InhibiSwitch</i>			175 ms	33.33%	83.33%	77.78%	0%
Cut-off pour équilibre optimal Spécificité / Sensibilité	Go/Nogo - TAP-m	.62	.25	69 ms	33.33%	50%	40%	60%
	<i>NogoBref</i>	.87	.60	98 ms	100%	78.57%	90.48%	66.67%
	<i>InhibiSwitch</i>	.79	.60	157 ms	33.33%	91.67%	83.33%	40%
Cut-off pour Spécificité optimale	Go/Nogo - TAP-m	.62	.03	139 ms	0%	0%	5%	0%
	<i>NogoBref</i>	.87	.34	173 ms	33.33%	35.71%	33.33%	0%
	<i>InhibiSwitch</i>	.79	.06	390 ms	33.33%	0%	5.56 %	0%
Cut-off pour Sensibilité optimale	Go/Nogo - TAP-m	.62	.08	44 ms	100%	85.71%	100%	100%
	<i>NogoBref</i>	.87	.02	40 ms	100%	100%	100%	100%
	<i>InhibiSwitch</i>	.79	.03	52 ms	100%	100%	100%	100%

5.5.5. Discussion

L'objectif de l'Expérience 2 (*InhibiSwitch*) était d'élaborer une épreuve susceptible de mettre en évidence les difficultés d'inhibition de réponse (IR) de patients TDAH adultes, au moyen d'une épreuve de Go/Nogo en vision suffisamment difficile pour être sensible à d'éventuelles difficultés de contrôle de l'impulsivité masquées par des phénomènes de compensation. Pour cela, la tâche centrale impose de fortes demandes attentionnelles par le biais d'une consigne d'alternance entre deux règles (*task-switching*). L'enjeu était aussi de permettre au clinicien de comparer les difficultés d'inhibition de réponse dans cette épreuve et dans le test de Go/Nogo facile de la TAP-m, lui aussi visuel, pour découvrir si un patient est plus vulnérable à son impulsivité sous-jacente lorsque la tâche demande une forte focalisation attentionnelle (*InhibiSwitch*) ou au contraire lorsque celle-ci est d'une ennuyeuse simplicité. Les recommandations à l'issue du bilan pourraient alors devenir plus précises.

Comme pour l'Expérience 1 (*NogoBref*), la validité de l'épreuve est ensuite évaluée puis discutée, afin d'estimer sa pertinence diagnostique et de commenter sa place dans le testing en neuropsychologie.

5.5.5.1. Effet du haut degré de difficulté de la tâche sur le contrôle de l'impulsivité

Comment augmenter la difficulté d'un test d'IR pour évaluer des adultes ?

Dans les recherches sur l'IR, le degré de difficulté des expériences de Go/Nogo est classiquement modulé par le biais de l'augmentation de la pression temporelle imposée au participant pour répondre. Il peut s'agir d'imposer un délai de réponse très court afin de limiter le temps dont le participant dispose pour réfléchir avant d'agir. Réduire le délai possible pour la réponse exerce sans doute aussi sur le participant un effet plus global d'élévation du stress, déclenchant un état peu propice au contrôle des réactions. La réduction du délai peut par ailleurs concerner la présentation des stimuli, et non les réponses : une durée de présentation courte rend les stimuli moins identifiables, ce qui impose beaucoup de ressources de traitement dans leur analyse perceptive et renforce la nécessité de focalisation attentionnelle pour échapper, par exemple, aux éventuelles sources de distractions, ce qui est difficile.

Des recherches ont montré que ces stratégies méthodologiques entraînent à la fois de moins bonnes performances (taux de FA plus élevé que dans les tâches dénuées de telles contraintes) et un changement sur le plan électrophysiologique. Benikos, Johnstone et Roodenrys (2013) observent notamment, chez des adultes sans pathologie en situation de

pression temporelle, une accentuation de l'amplitude de l'onde N1 en condition Nogo, probablement liée à un traitement perceptif approfondi du stimulus. Ils rapportent aussi, dans cette condition, une onde N2 plus ample et plus précoce, qui reflèterait une augmentation des ressources attentionnelles allouées à la difficile gestion du conflit entre « répondre » et « ne pas répondre » pour des stimuli dont l'identité est incertaine à cause de leur rapide présentation.

Dans l'Expérience 2 présentée ici, l'originalité était d'augmenter la difficulté de l'épreuve sans manipuler les délais de présentation ou de succession des items. Le souhait était de limiter les risques d'élever le niveau de stress du participant, alors qu'il est déjà privé d'une partie de ses ressources attentionnelles, détournées par l'application des changements de règles. La difficulté ne concerne donc pas ici un aspect qui, dans sa vie quotidienne, est source d'erreurs et d'échec (la vitesse), particulièrement en cas de TDAH : une présentation trop rapide déclenche chez les patients une certaine fébrilité que nous voulions éviter, une précipitation inadaptée au contrôle des réactions.

Permuter entre les règles est difficile même pour des adultes sans pathologie et implique le contrôle volontaire – *top-down* – du participant (Davidson, Amso, Anderson, & Diamond, 2006). Cela requiert l'inhibition de la règle qui n'est plus pertinente, mais aussi la sélection de celle qui l'est devenue et la capacité à lever l'inhibition préalablement portée sur elle (Lien & Ruthruff, 2008). De nombreux mécanismes cognitifs doivent s'articuler dans ce type de situation où la flexibilité cognitive est sollicitée, ce qui pourrait détourner des ressources de traitement au détriment de l'autre fonction exécutive étudiée ici – l'IR – sans pour autant mettre les participants TDAH mal à l'aise à cause d'autres difficultés décrites dans cette pathologie, dans les domaines de la vitesse de traitement et de l'anxiété.

Un autre intérêt de tester l'IR dans une épreuve où il faut alterner à chaque item entre deux règles est d'élever l'intérêt du participant adulte avec une tâche adaptée à sa maturité. Les participants adultes, TDAH ou non, ont commenté l'épreuve en évoquant qu'ils devaient être complètement investis dans la tâche pour ne pas commettre d'erreurs : proposer une épreuve d'IR dans un contexte d'alternance entre règles était donc suffisamment difficile pour atteindre l'objectif fixé dans cette expérience. Le niveau général de difficulté était néanmoins adapté, car chacun, TDAH ou pas, a effectué l'épreuve jusqu'au bout. Enfin, bien que les performances recueillies en IR soient moins bonnes dans cette épreuve que dans les tests plus faciles, et les réponses des participants étaient bien différentes du hasard.

Intérêt d'une épreuve difficile pour tester l'impulsivité de TDAH adultes

L'analyse des données montre des performances globalement moins bonnes dans l'Expérience 2 (*InhibiSwitch*) que dans l'épreuve standardisée Go/Nogo de la TAP-m, pourtant elle aussi réalisée en vision, mais plus facile. Une différence significative est en effet apparue entre les performances dans ces deux épreuves pour chacune des mesures (médiane des TR, ET des TR, Taux de FA, Taux d'omissions et *d'*). L'augmentation du taux de FA dans *InhibiSwitch* témoigne d'un processus d'IR fragilisé lorsque le degré de difficulté de la tâche augmente et ce, même chez les adultes contrôles. Cela réplique donc les résultats obtenus sur le plan comportemental par Benikos et al. (2013) et permet d'ajouter que la réduction des performances en Go/Nogo est observable non seulement en manipulant la vitesse de l'épreuve mais aussi en complexifiant la tâche centrale.

La difficulté imposée par *InhibiSwitch* affecte les adultes contrôles comme les patients, mais de façon accentuée chez ces derniers, ce qui est intéressant si l'objectif est d'élaborer un test neuropsychologique. Dans cette épreuve visuelle difficile, la sensibilité à la déviance des adultes TDAH est plus faible que celle des contrôles : leur *d'* est significativement plus réduit. L'analyse détaillée montre que cela tient à la fois à des FA et à des omissions plus nombreuses. La difficulté de l'épreuve a donc perturbé leur contrôle de l'IR (forte augmentation des FA) mais aussi réduit leur concentration, puisque le nombre d'omissions est élevé. Ces oublis de réponse ne traduisent sans doute pas une élévation de la distraction, mais plus vraisemblablement une difficulté à maintenir en mémoire les éléments de la consigne complexe. Leur comportement dans l'épreuve le suggère, car ils ont souvent exprimé le regret d'avoir oublié ce qu'ils devaient faire, répétant alors oralement les deux règles pour se recentrer sur la tâche. Ils verbalisaient très souvent ce qu'ils devaient faire, créant une sorte d'auto-amorçage, répétant à voix haute la nature de la cible (« animal » ou « couleur/rose »). Lors de telles répétitions, il est compréhensible que l'on omette d'appuyer sur les touches de réponse. La conception de cette épreuve d'alternance visait à réduire les demandes en mémoire de travail. En effet, contrairement aux épreuves traditionnelles, il ne s'agissait pas d'alterner entre des *task-sets* où de mêmes touches sont associées à deux règles différentes mais aussi à des réponses différentes dans chaque *task-set*, car le même principe de réponse devait être appliqué (appuyer du côté de la cible) pour les deux règles, l'indice à sélectionner pour la réponse étant le seul changement. Cette précaution semblait ici utile pour ne pas surcharger une mémoire de travail déjà proche de la saturation à cause de la consigne supplémentaire portant sur l'IR.

En termes de vitesse, les adultes TDAH sont moins rapides et la variabilité de leurs TR est plus grande que celle des contrôles dans cette épreuve. Ainsi, ils ne parviennent pas à un

niveau d'exactitude aussi élevé que celui des contrôles dans ce contexte difficile, malgré un ralentissement important des réponses par rapport à l'épreuve visuelle plus facile (Go/Nogo de la TAP-m). Il apparaît donc que le changement du ratio vitesse/exactitude ne soit pas suffisant pour leur permettre de réduire leur impulsivité dans ce contexte à fortes demandes attentionnelles. Notons tout de même que le ralentissement des adultes TDAH dans cette expérience difficile témoigne de leur capacité à mettre en place une stratégie, et donc à tenter de s'adapter aux contraintes de la situation, même si cette stratégie n'est pas tout à fait suffisante.

Le fait que ce ralentissement ne suffise pas aux TDAH pour contrôler leur impulsivité montre aussi que ce test impose un niveau de difficulté adapté à la détection de déficits d'IR dans cette pathologie chez l'adulte. C'était aussi le cas de l'Expérience 1 (*NogoBref*), épreuve où la modalité auditive était source de difficulté pour les participants TDAH : leurs réponses étaient ralenties sans que cela suffise à compenser leur inexactitude. *InhibiSwitch* et *NogoBref*, difficiles pour les TDAH pour des raisons distinctes, apparaissent donc pertinentes pour mettre à jour des difficultés d'IR chez des adultes TDAH, au-delà de leurs stratégies de compensation.

Proposer un test difficile de l'IR en vision présente encore un autre intérêt : aider à préciser qualitativement le profil du patient, qui pourrait avoir plus de difficultés à contrôler son impulsivité lorsqu'il s'ennuie (tâche facile, Go/Nogo de la TAP-m) ou lorsqu'il est engagé dans une tâche cognitivement complexe (tâche difficile, *InhibiSwitch*). Le couple *InhibiSwitch* - Go/Nogo de la TAP-m est donc intéressant pour de futures études de cas d'adultes TDAH, car ces deux tests s'opposent essentiellement par leur niveau de difficulté. Une analyse détaillée des taux de FA (indice privilégié de l'impulsivité) montre à cet égard trois catégories de patients sur l'ensemble des TDAH testés. Une partie d'entre eux (66%) ne s'avèrent impulsifs ni dans la tâche difficile, ni dans la tâche facile : ils correspondent globalement aux patients avec présentation inattentive d'après les critères diagnostiques du DSM-V. Sur l'ensemble de l'échantillon un seul patient (2,6%) est pathologique dans les deux épreuves. Pour les autres patients, une asymétrie est observée, ce qui montre la pertinence d'une évaluation avec les deux épreuves. Dans 27% des cas, les patients font preuve d'une impulsivité pathologique dans la tâche difficile (*InhibiSwitch*) mais maintiennent de bonnes performances dans la tâche plus simple de la TAP-m (leur contrôle de l'impulsivité est vulnérable à la diminution des ressources globales de traitement allouables au processus d'IR). Le profil inverse est représenté par deux patients de notre étude (5% des cas), dont l'impulsivité est forte uniquement dans le Go/Nogo de la TAP-m, c'est-à-dire dans la tâche ennuyeuse et peu stimulante. Ce dernier profil de TDAH est minoritaire, mais les données montrent son existence ; reconnaître que ce profil existe pourrait permettre de le rechercher car il nécessite évidemment une prise en charge différente

et des recommandations en grande partie opposées à celles souvent proposées aux patients TDAH. Par exemple, les emplois dans lesquels il faut réaliser une tâche extrêmement répétitive et peu motivante leur sont particulièrement déconseillés. Cela montre tout l'intérêt de la prise en compte du cadre théorique proposé par Sonuga-Barke (Sonuga-Barke, 2002, 2003, 2005 ; Sonuga-Barke, Bitsakou, & Thompson, 2010), lequel met en exergue les particularités du système motivationnel dans le TDAH.

Réactions différentes à deux sources de difficultés : stimuli auditifs ou tâche complexe

Lorsque l'on considère l'ensemble des participants (TDAH et contrôles), les performances aux épreuves *InhibiSwitch* (Expérience 2) et *NogoBref* (Expérience 1) ne montrent pas de différences significatives pour les TR, l'ET des TR, le d' , les taux d'omission et de FA. Cette absence de différence est marquante, car il existe au contraire d'importantes différences de performances entre *InhibiSwitch* et le Go/Nogo de la TAP-m, et entre *NogoBref* et le Go/Nogo de la TAP. En d'autres termes, l'épreuve de la TAP-m s'avère très facile, d'une part à cause de la simplicité de la tâche (discriminer un + et un \times), d'autre part à cause de la modalité sensorielle stimulée (vision).

Toutefois, les deux groupes de participants ne réagissent pas à ces deux types de difficultés introduites par *InhibiSwitch* et *NogoBref* de la même façon sur le plan comportemental. Chez les patients, ces difficultés perturbent le contrôle de l'impulsivité alors qu'elles affectent la stabilité du niveau attentionnel général des adultes contrôles. Cela s'explique sans doute par la nature différente des fragilités sous-jacentes. Ce résultat est encourageant concernant la spécificité de ce que testent ces épreuves chez les adultes TDAH et engage à approfondir leur validation.

Sur le plan méthodologique, certaines particularités des épreuves *InhibiSwitch* et *NogoBref* ont pu aussi contribuer à les rendre toutes deux plus difficiles que le Go/Nogo de la TAP-m et à induire chez les participants un état cognitif similaire. Tout d'abord, ces deux épreuves proposent une faible proportion de déviants par rapport aux standards (20% de Nogo), alors qu'ils représentent la moitié des stimuli dans le Go/Nogo de la TAP-m. Ensuite, seules les consignes d'*InhibiSwitch* et de *NogoBref* incitent à répondre vite en appuyant fort, ce qui encourage à automatiser la réponse motrice, davantage que dans l'épreuve de Go/Nogo de la TAP-m. Ces précautions méthodologiques ont pu contribuer à rendre ces épreuves expérimentales particulièrement difficiles, au même titre que l'usage de stimuli sonores ou l'augmentation de la complexité de la tâche. Quoiqu'il en soit leur impact est qualitativement différent chez les adultes TDAH (perturbation du contrôle de l'impulsivité) et les adultes contrôles (diminution de la stabilité du niveau attentionnel général).

Enfin, chez les adultes contrôles, la seule différence de performances entre les épreuves *InhibiSwitch* et *NogoBref* consiste en un allongement des ET des TR dans *InhibiSwitch* par rapport à *NogoBref*. Les participants contrôles ont donc davantage de mal à maintenir des performances stables dans le temps pour *InhibiSwitch* que pour *NogoBref*. Ce résultat montre que l'accroissement de la difficulté générale de l'épreuve n'entraîne pas une augmentation du nombre d'erreurs (et donc ni une plus forte impulsivité ni une plus grande distractibilité) chez les personnes sans trouble attentionnel, mais que ce maintien de l'exactitude se fait au prix d'une plus grande fluctuation de l'attention. La nécessité de se rappeler la consigne de temps à autres en est sans doute responsable. Chez les TDAH, l'ET des TR est élevé dans *InhibiSwitch*, mais aussi dans *NogoBref* et dans le Go/Nogo de la TAP-m, révélant une labilité attentionnelle générale, présente même dans les épreuves faciles.

Au final, dans le cadre de l'évaluation clinique des adultes TDAH, *InhibiSwitch* (Expérience 2) pourrait apporter, tout comme *NogoBref* (Expérience 1), des informations sur les difficultés d'inhibition de réponse par le biais d'une épreuve assez difficile mais qui reste dans la modalité d'évaluation classique (visuelle). Elle pourrait sans doute révéler des déficits en contrôle de l'impulsivité échappant aux tests de routine clinique, peu adaptés aux capacités de compensation développées par les adultes TDAH, lesquelles sont applicables sur la courte durée d'un test. Plus longue tout en préservant la fatigabilité des patients TDAH, mais aussi plus intéressante car plus adaptée à leur maturité, cette épreuve pourrait révéler la persistance de troubles d'IR, qu'il serait alors plus facile de prendre en compte dans une démarche d'aide au patient et de prise en compte de ses sources de fatigue et de souffrance.

5.5.5.2. Vers un test clinique

Cette expérience a été menée afin d'évoluer vers un test suffisamment difficile pour détecter les difficultés d'IR, même lorsque des compensations (traitement médicamenteux, stratégies adaptatives, aménagements, ...) ont été mises en place. Comme pour l'épreuve *NogoBref*, les qualités diagnostiques d'*InhibiSwitch* ont été évaluées par le biais des courbes ROC, puis de comparaisons de ses qualités à celles de *NogoBref* et du Go/Nogo de la TAP-m.

Détecter avec sensibilité et spécificité l'IR en utilisant *InhibiSwitch*

D'après la forme des courbes ROC pour *InhibiSwitch*, l'écart-type des TR est la mesure dotée de la meilleure valeur prédictive dans cette épreuve (.79), suivie par la médiane des TR (.75) et le taux de FA (.74). La comparaison avec les autres épreuves montre qu'une qualité d'*InhibiSwitch* est de se distinguer de *NogoBref* par une aire sous la courbe plus conforme à ce

qui est attendu pour un test pour la médiane des TR. Ainsi, la vitesse de réponse serait un indicateur de pathologie plus performant dans *InhibiSwitch* que dans *NogoBref*.

Pour le taux de FA, qui reflète le plus directement les difficultés d'IR, le seuil de pathologie correspondant au meilleur équilibre spécificité/sensibilité d'après les données incluant les patients TDAH ayant une présentation Impulsive/Hyperactive, Inattentive et Mixte est associé à une sensibilité à la pathologie plus élevée dans *InhibiSwitch* (68.18%) que dans *Nogobref* (58.33%), et nettement plus haute que pour le Go/Nogo de la TAP-M (26.09%). Cette sensibilité est confirmée par le fait que, dans notre petit groupe de patients, toutes les personnes ayant une présentation Impulsive/Hyperactive ont des performances considérables comme pathologiques à cette épreuve, selon ce seuil correspondant à l'équilibre optimal entre sensibilité et spécificité, alors que ce n'est le cas que pour deux tiers d'entre eux selon *NogoBref* et un tiers selon le Go/Nogo de la TAP-m.

Toutefois, la plus grande sensibilité d'*InhibiSwitch* à l'impulsivité est associée d'une spécificité médiocre (67.50%) comparée à celle affichée par les deux autres épreuves, toujours avec l'équilibre sensibilité/spécificité optimal (respectivement 90.91% et 86.36%). A l'appui de cette spécificité peu satisfaisante, une proportion élevée de patients avec présentation Inattentive a des scores pathologiques dans *InhibiSwitch* (75%) alors que ces proportions sont plus faibles dans *NogoBref* (50%) et dans le Go/Nogo de la TAP-m (23.43%). Deux interprétations sont possibles. Le taux de FA dans *InhibiSwitch* évalue peut-être d'autres troubles que celui du contrôle de l'impulsivité et il pourrait refléter sans discernement tout déficit du contrôle de l'inhibition (y compris de l'inhibition volontaire de distracteurs). Une interprétation alternative est que cette épreuve serait tellement sensible à l'impulsivité pathologique sous-jacente qu'elle la détecterait même chez des patients TDAH dont la présentation clinique actuelle, à l'âge adulte, est Inattentive, alors qu'elle était peut-être mixte avant la maîtrise de coûteuses compensations appliquées facilement dans des tests rapides et simples (e.g., le Go/Nogo de la TAP-m). Cette épreuve aurait alors l'avantage de mettre à jour un déficit d'IR encore présent et sans doute coûteux pour le patient, mais chez qui la plainte est faible sur ce plan, dans les auto-évaluations (DSM-5), en raison des importants progrès réalisés et ressentis depuis l'enfance.

L'étude des corrélations apporte un argument dans le sens de cette seconde interprétation. Le taux de FA dans *InhibiSwitch* a une relation, certes faible mais spécifique, avec le taux de FA dans le Go/Nogo de la TAP-m puisqu'il existe une corrélation significative entre les deux, alors qu'il n'y en a pas avec les performances dans les autres tests d'attention de la TAP, mesurant la distractibilité ou encore la flexibilité. Cela plaide en faveur de la spécificité de la mesure apportée par cette nouvelle épreuve, sur le plan du contrôle de l'IR.

Détecter la labilité attentionnelle en utilisant *InhibiSwitch*

Lorsque le meilleur équilibre spécificité/sensibilité est choisi pour l'ET des TR, la spécificité d'*InhibiSwitch* est meilleure (77.50%) que celle de *NogoBref* (72.73%) et bien supérieure à celle du Go/Nogo de la TAP-m (7.45%). Cette épreuve est donc particulièrement sensible à une autre caractéristique du TDAH : la labilité attentionnelle. De plus, *InhibiSwitch* a détecté un pourcentage d'instabilité attentionnelle pathologique plus élevé dans le profil Inattentif que dans le profil Impulsif-Hyperactif : dans l'expérience, 91.67% des Inattentifs contre seulement 33% des Impulsifs-Hyperactifs avaient un ET des TR pathologique d'après *InhibiSwitch* lorsque l'équilibre sensibilité-spécificité était optimal. Or, la labilité attentionnelle est bien une caractéristique décrite classiquement comme centrale chez les patients TDAH avec présentation Inattentive. *InhibiSwitch* se révèle donc particulièrement sensible pour détecter la labilité attentionnelle chez les adultes TDAH. Sur le plan clinique, cela peut constituer un véritable apport, car les présentations inattentives du TDAH ont des manifestations comportementales dont la discrétion retarde la détection. La souffrance du patient s'accumule pendant des années, perturbant la scolarité, puis la vie professionnelle de manière apparemment inexplicable chez des individus présentant un bon potentiel cognitif, aussi les outils susceptibles de détecter cette pathologie assez tôt permettraient sans doute de prendre en charge efficacement leurs difficultés.

D'autre part, la comparaison de la sensibilité des trois tests révèle leur complémentarité. Par exemple, la labilité attentionnelle est facilement détectée chez les patients avec présentation Inattentive pour les deux épreuves de Go/Nogo en modalité visuelle (*InhibiSwitch* et Go/Nogo de la TAP-m et) alors que, chez les patients avec présentation Impulsive/Hyperactive, elle l'est davantage dans le test auditif (*NogoBref*). Disposer d'épreuves visuelles et auditives pour évaluer la labilité attentionnelle de patients adultes chez qui un TDAH est soupçonné semble donc utile. Pour expliquer les différences d'efficacité des épreuves à l'égard de la labilité attentionnelle selon la présentation clinique des adultes TDAH, l'interprétation suivante semble possible. La labilité étant plus élevée dans *InhibiSwitch* que dans le Go/Nogo de la TAP-m, il semble particulièrement difficile aux TDAH avec présentation Inattentive de conserver une attention stable lorsqu'ils doivent traiter des stimuli visuels, ceci encore plus si la tâche centrale impose de fortes demandes attentionnelles. En revanche, chez les adultes TDAH ayant une présentation Impulsive-Hyperactive, conserver une attention stable serait particulièrement difficile face à des tâches impliquant un traitement des sons. Cette remarque peut amener le clinicien à prévenir les patients, de façon personnalisée, au sujet des situations (professionnelles, sportives, etc) dans lesquelles le maintien d'une attention stable risque de

défaillir. Ces trois épreuves pourraient donc contribuer à établir une évaluation fine du profil clinique de chaque patient.

5.5.5.3. Limites et perspectives

L'Expérience 2 s'est montrée pertinente pour révéler l'impulsivité de patients TDAH adultes, même chez ceux ayant mis en place des stratégies compensatoires réduisant leurs difficultés sur le plan comportemental. Cette épreuve a également été proposée dans des études-pilotes réalisées au sein du laboratoire DDL à plusieurs groupes d'enfants de 6 à 15 ans présentant des pathologies affectant les capacités attentionnelles : dans le cas d'épilepsie bénigne de l'enfance (Marcastel, 2012), de TDAH (Chalansonnet & Gaubert, 2015) ou de traumatisme crânien (TC) (Ferré, 2018). Ces études-pilotes ont montré que la difficulté générale de l'épreuve est trop élevée pour certains types de patients, notamment les enfants ou adolescents victimes d'un TC, malgré la mise en place d'un design expérimental adapté (ajout de deux blocs d'entraînement permettant d'intégrer chacune des deux consignes séparément). Les difficultés d'IR de réponse n'étant pas encore suffisamment compensées chez les enfants TDAH, il semble pertinent de réserver cette épreuve très sensible à des patients adultes.

C'est pourquoi la perspective est de poursuivre l'étalonnage d'*InhibiSwitch*, en recueillant les performances de participants entre 18 et 60 ans (100 par tranche d'âge) pour constituer des groupes de référence permettant d'établir des normes chez des adultes. Concernant la fidélité du test, un groupe de 30 personnes sans pathologie sera testé à deux reprises avec un délai d'une dizaine de jours pour chaque personne, afin d'évaluer la stabilité des mesures dans le temps. Une évaluation de la consistance interne du test, où une forte corrélation entre les performances à chacun des essais d'*InhibiSwitch* et la moyenne sur l'ensemble du test (un point par sujet) est attendue, devra être faite. Sur le plan technique, cette évaluation de l'homogénéité du test serait conduite à travers une série de corrélations item-test.

Enfin, des courbes ROC pourront également être réalisées avec les mêmes contrôles et d'autres patients adultes présentant des déficits de contrôle de l'impulsivité n'ayant pas une origine neuro-développementale (comme les patients ayant subi un TC ou un AVC). Au-delà de normes adaptées aux pathologies considérées en clinique, cela permettrait de comparer les qualités diagnostiques de ce test pour le TDAH adulte et pour d'autres sources de difficultés attentionnelles, et de donner l'occasion de révéler d'éventuelles particularités des difficultés attentionnelles, selon leur origine. Cette comparaison pourrait notamment permettre d'évaluer si l'impulsivité des TDAH adultes (i.e., présentant un trouble neurodéveloppemental) est différente de celle d'adultes ayant au contraire un trouble acquis.

5.6. Expérience 3 : Évaluer la distractibilité auditive lors d'une tâche visuelle (*Audistra*)

5.6.1. Principe de l'expérience

L'**Expérience 3** (*Audistra*) est une nouvelle épreuve spécialement conçue pour cette étude. Elle visait à permettre d'évaluer la suppression volontaire d'informations perceptives non pertinentes pour la tâche en cours (i.e., contrôle de la distractibilité). L'objectif était de proposer une épreuve clinique ayant un niveau de difficulté suffisant pour être sensible et révéler les difficultés d'adultes TDAH, même lorsqu'ils ont appris à compenser leurs fragilités attentionnelles. Pour cela, certaines précautions méthodologiques ont été prises lors de la création de cette épreuve.

Premièrement, la tâche principale devait être suffisamment difficile afin de diminuer la quantité de ressources attentionnelles pouvant être allouées au contrôle de la distractibilité (Forster, Robertson, Jennings, Asherson, & Lavie, 2014; Fougnie & Marois, 2007). Nous avons donc mis au point une épreuve recrutant fortement la mémoire de travail en saturant l'empan visuel des participants et en instaurant une cadence de présentation des stimuli soutenue afin d'empêcher une mémorisation complète trop rapide de la série d'images à comparer.

Deuxièmement, il s'agissait d'éviter que les distracteurs puissent être considérés comme des candidats potentiels dans la résolution de la tâche principale, comme cela peut être le cas dans des tâches de Flankers, ce qui introduit un biais (Lleras, Buetti, & Mordkoff, 2013; Mordkoff & Yantis, 1991). En effet, si le distracteur a des caractéristiques physiques communes avec la cible, il peut interférer avec son traitement parce qu'il est envisagé comme un candidat et non comme un distracteur, or c'est bien l'effet d'un distracteur que nous souhaitons mesurer. Aussi, la tâche principale était visuelle tandis que les distracteurs étaient auditifs. De plus, les distracteurs variaient au fil de l'épreuve afin de ne pas favoriser un éventuel apprentissage inter-modal dans lequel certaines cibles risqueraient d'être associées à un distracteur spécifique (Mastroberardino, Santangelo, Botta, Marucci, & Olivetti Belardinelli, 2008).

Troisièmement, la localisation de la source des distracteurs par rapport à celle des stimuli de la tâche principale ayant un impact sur les performances, les distracteurs ont été diffusés depuis un casque, alors que les cibles étaient visibles à l'écran. En effet, une diffusion de distracteurs sonores directement depuis les enceintes de l'ordinateur pourrait avoir un effet facilitateur, car elle inciterait les participants à orienter leur attention de manière involontaire vers la tâche principale située au même endroit (Gumenyuk et al., 2005; Oja, 2016).

Quatrièmement, ces distracteurs ont été choisis pour être écologiques et refléter ce à quoi les adultes TDAH peuvent être confrontés dans leur vie de tous les jours. Si de nombreuses études ont mis en évidence une distractibilité importante chez les personnes TDAH, très peu proposent un paradigme pouvant susciter des difficultés proches de celles vécues au quotidien (Schneidt, Jusyte, Rauss, & Schöenberg, 2018). Nous avons pour cela réalisé de courtes séquences auditives dont certaines avaient un contenu percutant (par exemple : « *Oh là là ! mais qu'est-ce que tu fais ?* ») et d'autres des contenus neutres (« *je mange du fromage* »). Il pouvait s'agir aussi de bruits familiers (miaulements, bruits de circulation, ...). L'ensemble devait se rapprocher d'un environnement sonore banal, vivant, et éventuellement permettre d'analyser l'effet de chaque type de distracteurs.

Enfin, une cinquième précaution consistait à organiser la séquence de stimuli de façon à permettre d'évaluer si un distracteur sonore survenu pendant l'item précédent ($n-1$) avait un effet sur la performance de l'essai en cours (n), car le délai de 1500 ms entre le distracteur dans ($n-1$) et la cible visuelle dans (n) pouvait contribuer à produire un effet positif d'alerte sur le traitement de n (Bidet-Caulet, 2017). Des analyses comparaient donc les performances pour les items (n) présentés dans le silence ou pendant un distracteur audio ; d'autres analyses portaient sur les performances aux items (n) présentés dans le silence en comparant ceux qui étaient précédés d'un item ($n-1$) accompagné d'un silence ou d'un distracteur audio.

5.6.2. Hypothèses

L'Expérience 3 (*Audistra*) permettrait d'évaluer spécifiquement le déficit de la suppression d'interférences car le distracteur ne peut être considéré comme un candidat potentiel dans la recherche de la cible.

Un autre questionnement concerne la possibilité de révéler la persistance d'anomalies de la suppression d'interférences chez les adultes TDAH grâce à cette épreuve présentant une difficulté élevée et impliquant la modalité auditive et la modalité verbale. Elle permettrait donc de révéler les particularités attentionnelles des adultes TDAH, même lorsque ceux-ci ont bien appris à compenser.

Lors de tâche de distractibilité en modalité visuelle, la capture attentionnelle entraînée par le distracteur pourrait perdurer de manière anormalement longue. Ce décours temporel atypique du retour à un niveau de base pourrait donner lieu à une évaluation spécifique dans la routine clinique.

Enfin, l'effet spécifique de la nature du distracteur (bruits naturels ou voix) a été prise en compte et fera l'objet d'une évaluation spécifique.

5.6.3. Méthode

5.6.3.1. Participants et matériel

L'Expérience 3 a été proposée à l'ensemble des participants ayant réalisé l'Expérience 1. Toutefois, suite à des difficultés majeures pour appliquer la consigne pour certains d'entre eux, seuls 38 adultes TDAH (19 femmes, 19 hommes ; âge moyen = 29.4 ans, DS = 10.4) ainsi que leurs contrôles appariés en âge et en sexe (19 femmes, 19 hommes ; âge moyen = 29.3 ans, DS = 10.2) ont été retenus dans l'analyse des données.

Le matériel était le même que celui de l'Expérience 1 (voir section 5.4.3.1).

5.6.3.2. Stimuli

L'épreuve comportait 84 items. Les stimuli visuels étaient 26 dessins abstraits, en noir et blanc, réalisés par Agathe Marcastel, sous *Adobe Illustrator 2015* (pour des exemples, voir Figure 28). Comme illustré dans la Figure 34, les stimuli auditifs étaient 21 courtes phrases dites à débit de parole normal par des adultes parlant un français standard (11 phrases dites par une femme et 10 phrases ou interjections attirant l'attention dites par un homme), ainsi que 21 enregistrements de bruits naturels à caractère amusant (11 cris d'animaux et 10 bruits environnementaux).

Les bruitages et cris d'animaux ont été téléchargés depuis la plateforme Sound-fishing (<https://www.sound-fishing.net>) et étaient libres de droits. Les sons duraient de 1200 à 1500 ms, leur amplitude avait été normalisée et le niveau d'écoute proposé était confortable. L'intervalle inter-stimuli était de 1500 ms.

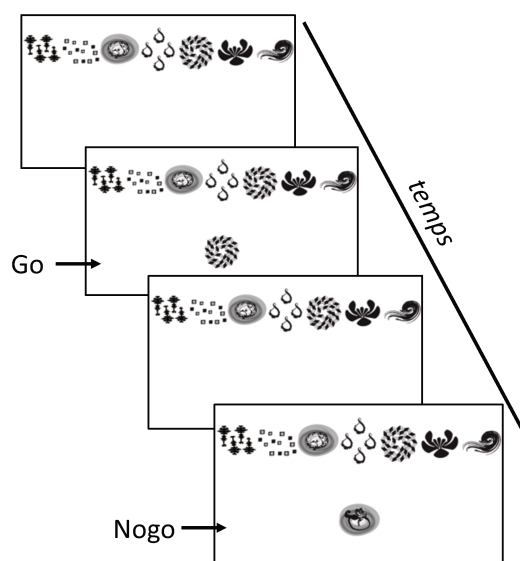


Figure 34. Illustration de deux essais de l'Expérience 3 (Audistra).

5.6.3.3. Procédure

Il était demandé au participant de décider si le stimulus visuel présenté dans la partie inférieure de l'écran était identique à l'une des sept images de la frise présentée en haut et demeurant sans cesse à l'écran. La forme, la grandeur et l'orientation devaient correspondre. Si c'était le cas (condition Cohérence), le participant devait appuyer vite et fort sur la touche du clavier désignée par la consigne comme la touche en cas de cohérence. En fonction de la latéralité manuelle du participant, il s'agissait de la touche N (située sur la droite du clavier) ou de la touche V (située sur la gauche du clavier), ce qui permettait à chacun de répondre confortablement quelle que soit sa latéralité manuelle. Si le stimulus ne correspondait à aucune image de la frise (condition Incohérence), le participant devait appuyer sur l'autre touche : V ou N en fonction de la touche choisie pour la condition congruente. Il s'agissait donc d'une tâche de classification. La frise restait toujours la même (7 images) et l'image présentée de façon isolée était l'un de ses 7 éléments ou l'une des 19 images non cohérentes avec la frise. L'image isolée restait à l'écran 1500 ms, quelle que soit la réponse du participant, et il n'y avait pas de feedback sur l'exactitude. Au début de chaque item, un fichier-son était diffusé de façon à ce que son début soit synchronisé à l'apparition de l'image au-dessous de la cible. Dans 50% des cas, il s'agissait d'un fichier contenant un silence et dans les autres cas, il s'agissait d'un distracteur sonore. Le participant avait été informé de la survenue de tels distracteurs et il lui avait été demandé de ne pas y prêter attention. Les items en condition silence et en condition bruit alternaient aléatoirement. La comparaison des performances (exactitude et vitesse des réponses) entre les items présentés en conditions avec et sans bruit permettait d'évaluer la sensibilité à la distraction induite ici de façon auditive dans une tâche visuelle. L'épreuve durait 3 minutes.

5.6.4. Résultats

5.6.4.1. Analyse des données

Deux mesures liées à la vitesse (médiane des TR, et ET des TR) et trois liées à l'exactitude (taux de FA, taux d'omissions, et d') étaient les cinq variables dépendantes. Trois séries d'analyses ont été conduites, toujours avec le facteur inter-individuel Groupe (TDAH, contrôles).

La première série d'analyses testait si les performances à un essai n , réalisé en l'absence de distracteur, étaient influencées par la présence d'un distracteur durant l'essai précédent ($n-1$), c'est-à-dire ayant débuté 1500 ms avant l'item n et cessant immédiatement avant l'item n .

La deuxième série d'analyses évaluait si l'apparition d'un distracteur en même temps que l'essai affectait négativement les performances par rapport à une condition silence. Seuls les items n non précédés d'un item $n-1$ avec distracteur étaient alors pris en compte.

La dernière série testait si le distracteur auditif avait un impact différent sur les performances selon la nature de son contenu (bruit de l'environnement vs. parole), ceci par rapport à la condition silencieuse (absence de distracteur simultané et de distracteur dans $n-1$).

5.6.4.2. Effet du distracteur présenté dans l'item précédent

Analyse de la vitesse

Pour traiter les **médianes des TR** comparant les conditions « Distracteurs dans $n-1$ » et « Sans Distracteur dans $n-1$ », le modèle linéaire était satisfaisant car la distribution des résidus était gaussienne ($W = .99, p = .2697$) comme l'illustre la Figure 75.

Pour l'**ET des TR**, les résidus ne suivaient pas la distribution normale d'après le test de Shapiro ($W = .58, p < .0001$). Les autres modèles envisagés comme dans l'Expérience 1 ne permettant pas un ajustement satisfaisant aux données (Figure 36), l'anova non-paramétrique de Scheirer-Ray-Hare a été employée.

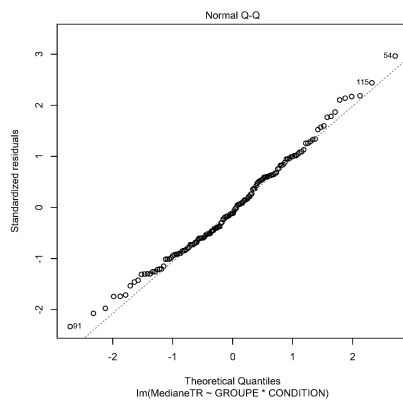


Figure 35. Répartition des résidus selon le modèle gaussien pour les médianes des temps de réponse des conditions « Distracteur dans $n-1$ » et « Sans Distracteurs dans $n-1$ » dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et de leurs contrôles.

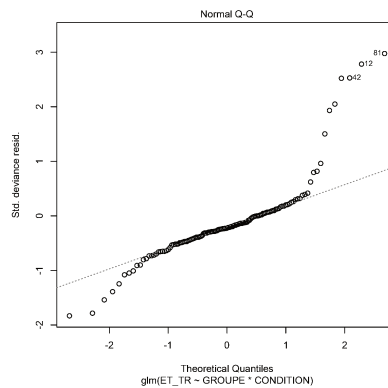


Figure 36. Répartition des résidus ici peu ajustés au modèle gaussien inverse pour les écart-types des temps de réponse des conditions « Distracteur dans $n-1$ » et « Sans Distracteurs dans $n-1$ » dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et de leurs contrôles.

Pour les **médianes des TR**, un effet principal du groupe était observé ($F(1) = 6.79, p = .0110$) car les réponses des TDAH étaient lentes par rapport à celles de leurs contrôles (Figure 37). Par ailleurs, les réponses aux items n étaient plus rapides lorsque l'essai ($n-1$) contenait un distracteur ($F(1) = 4.97, p = .0274$), et l'interaction Groupe \times Condition n'était pas significative ($F(1) = 1.77, p = .1852$).

Concernant l'**ET des TR**, le test de Scheirer-Ray-Hare n'a pas révélé d'effet principal du groupe ($H = 0.07, p = .7913$), de la condition ($H < 0.01, p = .9358$), ni d'interaction entre les deux ($H < 0.01, p = .9206$) comme l'illustre la *Figure 38*.

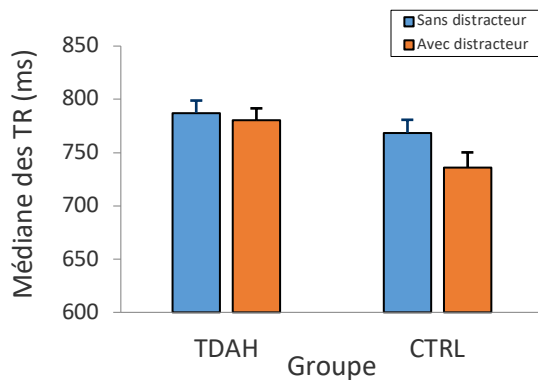


Figure 37. Moyenne des médianes des temps de réponses des conditions « Distracteur dans n-1 » et « Sans Distracteurs dans n-1 » pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

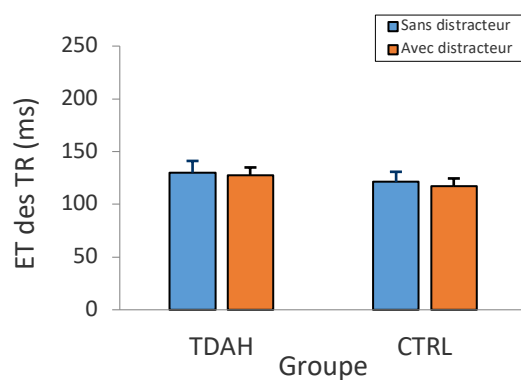


Figure 38. Moyenne des écart-types des temps de réponse des conditions « Distracteur dans n-1 » et « Sans Distracteurs dans n-1 » pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

Analyse de l'exactitude

Pour le **taux de FA**, le modèle linéaire était peu satisfaisant car la distribution des résidus n'était pas gaussienne ($W = .79, p < .0001$). L'ajustement le plus adapté était avec la fonction inverse gaussienne (Figure 39).

Le **taux d'omissions**, très faible, ne permettait pas non plus aux résidus de se rapprocher d'une distribution normale d'après le test de Shapiro ($W = .94, p < .0001$). Le modèle le plus satisfaisant était le modèle linéaire généralisé avec distribution Gamma (Figure 40).

Pour l'**indice de sensibilité (d')**, le modèle linéaire était également peu satisfaisant en raison de la distribution des résidus ($W = .98, p = .0184$). Aucun autre modèle envisagé, même celui de Gumbel, ne permettant de modéliser correctement les résidus (Figure 41), l'anova de Scheirer-Ray-Hare a été réalisée.

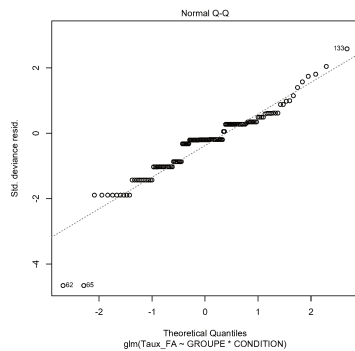


Figure 39. Répartition des résidus selon le modèle inverse gaussien pour les taux de fausses alarmes dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et des contrôles.

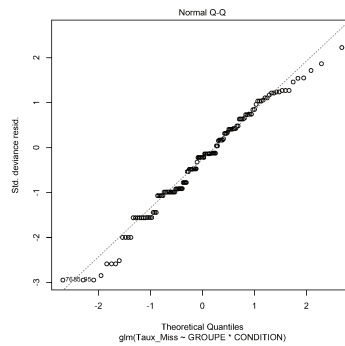


Figure 40. Répartition des résidus selon le modèle linéaire généralisé avec distribution Gamma pour les taux d'omissions dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et des contrôles.

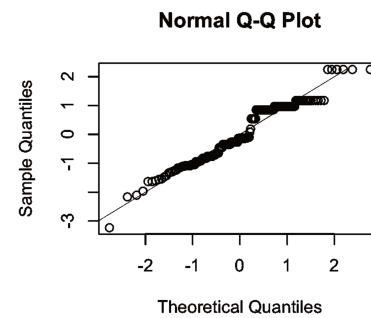


Figure 41. Répartition des résidus ici peu ajustés au le modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel pour l'indice d' dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et des contrôles.

L'analyse des **taux de FA** montrait un effet principal du groupe avec davantage de FA chez les TDAH que chez les contrôles ($\chi^2(1) = 6.79, p = .0101$). L'effet principal de la condition était également significatif ($\chi^2(1) = 4.97, p = .0274$) avec un taux de FA plus faible lorsque l'essai ($n-1$) comportait un distracteur, comme le montre la Figure 42. Il n'y avait pas d'interaction Groupe \times Condition ($\chi^2(2) = 1.77, p = .1852$).

Le **taux d'omissions** était plus important chez TDAH que chez leurs contrôles ($\chi^2(1) = 4.29, p = .0385$), comme l'illustre la Figure 43. Il ne variait en revanche pas significativement entre les conditions ($\chi^2(1) = 0.67, p = .4132$) et l'interaction Groupe \times Condition n'était pas significative ($\chi^2(1) = 0.06, p = .8108$).

Le **d'** était moins élevé chez les TDAH que chez les contrôles ($H = 12.21, p = .0005$), il était aussi significativement plus élevé lorsque l'essai ($n-1$) comportait un distracteur ($H = 24.20, p < .0001$), en l'absence d'interaction Groupe \times Condition ($H = 1.97, p = .1607$). Étant donné l'importance de ce phénomène par rapport à l'hypothèse, malgré l'absence d'interaction, les comparaisons de moyennes illustrées par la Figure 44 ont été faites. Il a ainsi été vérifié que le d' était plus élevé de façon significative après un essai $n-1$ comportant un distracteur plutôt qu'après un essai ($n-1$) sans distracteur chez les TDAH ($V = 536, p = .0005$) et chez les contrôles ($V = 669, p < .0001$).

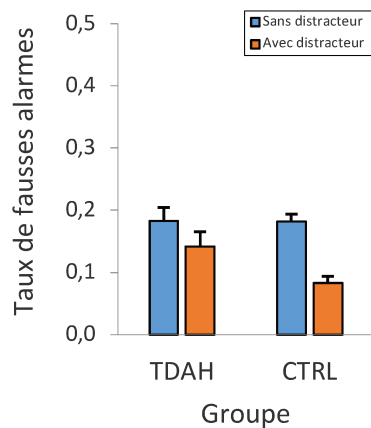


Figure 42 : Taux de fausses alarmes des conditions « Distracteur dans n-1 » et « Sans Distracteurs dans n-1 » pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

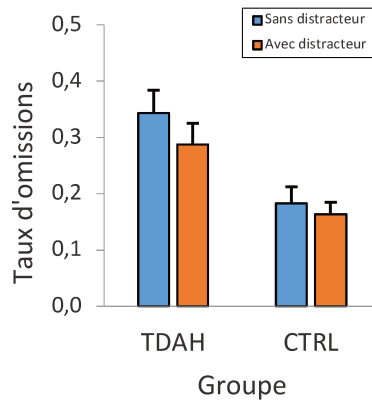


Figure 43. Taux d'omissions des conditions « Distracteur dans n-1 » et « Sans Distracteurs dans n-1 » pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

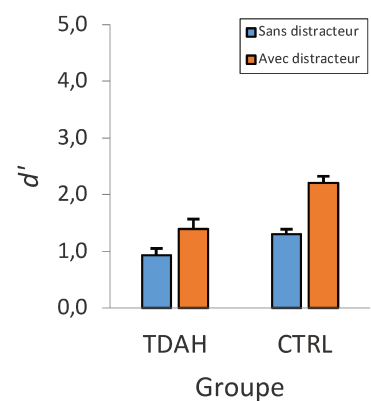


Figure 44. Sensibilité (d') des conditions « Distracteur dans n-1 » et « Sans Distracteurs dans n-1 » pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

5.6.4.3. Effet de distraction induite par un distracteur simultané

Analyse de la vitesse

Pour traiter les **médianes des TR** avec les conditions Avec Distracteur et Sans Distracteur, le modèle linéaire était satisfaisant car la distribution des résidus était gaussienne ($W = .99, p = .8535$) comme le montre la Figure 45.

Les résidus des **ET des TR** ne suivant pas la distribution normale ($W = .60, p < .0001$) et les autres modèles linéaires ne permettant pas d'ajustement correct, même avec un modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel (Figure 46), l'anova non-paramétrique de Scheirer-Ray-Hare a été réalisée.

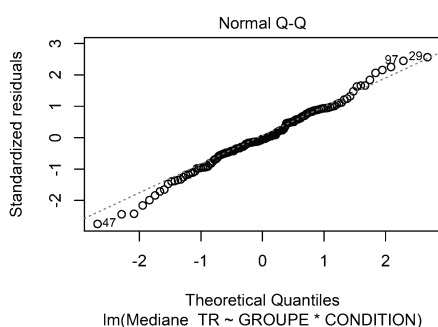


Figure 45. Répartition des résidus selon le modèle gaussien pour les médianes des temps de réponse des conditions avec et sans distracteurs dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et de leurs contrôles.

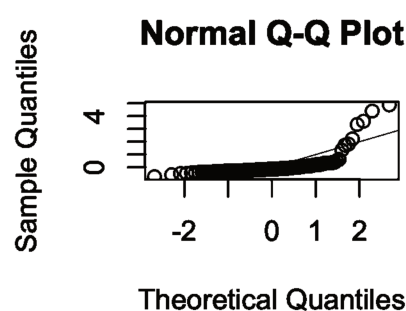


Figure 46. Répartition des résidus, ici peu ajustés au modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel, pour les écart-types des temps de réponse des conditions avec et sans distracteurs dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et de leurs contrôles.

L'analyse sur les **médianes des TR** a montré des réponses plus lentes chez les TDAH que chez leurs contrôles ($F(1) = 7.6812, p = .0063$). La vitesse ne différait pas entre les conditions avec et sans distracteur ($F(1) = 0.03, p = .8564$) et il n'y avait pas d'interaction Groupe \times Condition ($F(1) = 0.07, p = .7959$), comme l'illustre la Figure 47.

Les **ET des TR** (Figure 48) ne différaient ni entre les groupes ($H = 0.01, p = .9115$), ni entre les conditions ($H = 0.11, p = .7415$) et l'interaction Groupe \times Condition n'était pas significative ($H < 0.01, p = .9908$).

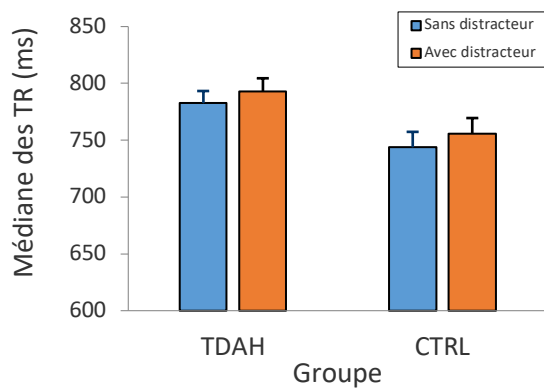


Figure 47. Moyenne des médianes des temps de réponses des conditions avec et sans distracteur pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

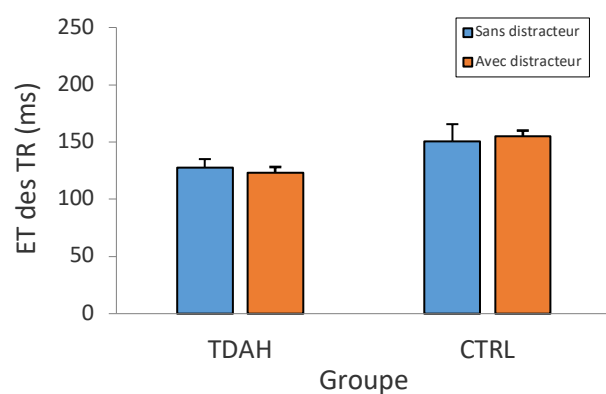


Figure 48. Moyenne des écart-types des temps de réponse des conditions avec et sans pour les TDAH et les contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

Analyse de l'exactitude

Pour le **taux de FA**, la distribution non gaussienne des résidus ($W = .76, p < .0001$) et leur médiocre ajustement aux autres modèles (voir Figure 49) conduisaient à se tourner vers l'anova non paramétrique de Scheirer-Ray-Hare.

Pour le **taux d'omissions**, la distribution des résidus était non gaussienne d'après le test de Shapiro ($W = .94, p < .0001$) et le modèle permettant le meilleur ajustement était le modèle linéaire généralisé avec distribution Gamma (Figure 50).

Pour l'**indice de sensibilité (d')**, le modèle linéaire n'était pas non plus satisfaisant en raison de la distribution non gaussienne des résidus ($W = .95, p < .0001$). Aucun autre modèle ne permettant un ajustement correct (Figure 51), le test de Scheirer-Ray-Hare a été réalisé.

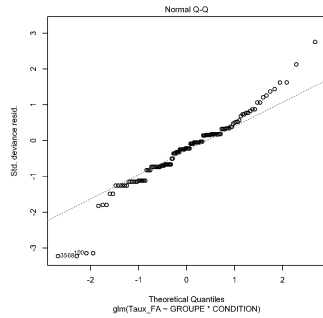


Figure 49. Répartition des résidus peu satisfaisante selon le modèle inverse gaussien pour les taux de fausses alarmes des conditions avec et sans distracteurs dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et de leurs contrôles.

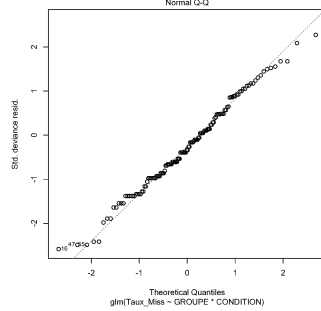


Figure 50. Répartition des résidus selon le modèle linéaire généralisé avec distribution Gamma des conditions avec et sans distracteurs dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et de leurs contrôles.

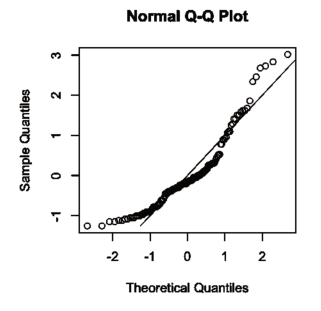


Figure 51. Répartition non satisfaisante des résidus selon le modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel des conditions avec et sans distracteurs dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et de leurs contrôles.

L'analyse des **taux de FA** montrait qu'ils étaient plus élevés chez les TDAH ($H = 3.58$, $p = .0586$), et que la présentation d'un distracteur simultanément augmentait le taux de FA ($H = 12.61$, $p = .0004$). L'interaction Groupe \times Condition n'était pas significative ($H = 1.33$, $p = .2485$) (voir Figure 52).

Le **taux d'omissions** était plus haut chez TDAH que chez les contrôles ($\chi^2(1) = 6.64$, $p = .0100$), comme l'illustre la Figure 53, mais ne différait pas entre les conditions ($\chi^2(1) = 0.03$, $p = .8703$) et l'interaction Groupe \times Condition n'était pas significative ($\chi^2(1) = 0.13$, $p = .7139$).

Le **d'** était moins élevé chez les TDAH que chez les contrôles ($H = 21.13$, $p < .0001$) et significativement plus faible en présence d'un distracteur ($H = 6.63$, $p < .0101$). Il n'y avait pas d'interaction Groupe \times Condition ($H = 0.08$, $p = .7766$) comme l'illustre la Figure 54. Étant donné l'importance de ces effets par rapport aux hypothèses, les comparaisons de moyennes ont tout de même été faites et ont vérifié l'effet significativement négatif du distracteur simultanément chez les TDAH ($V = 175$, $p = .0134$) comme chez les contrôles ($V = 93$, $p = .0001$).

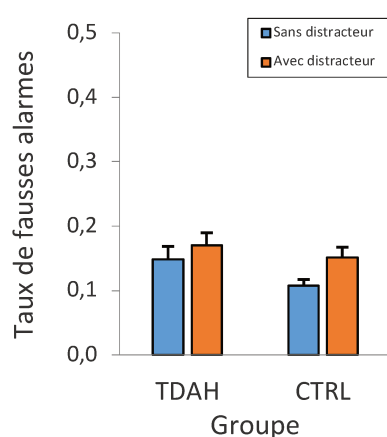


Figure 52 : Taux de fausses alarmes dans les conditions avec et sans distracteurs dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et de leurs contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

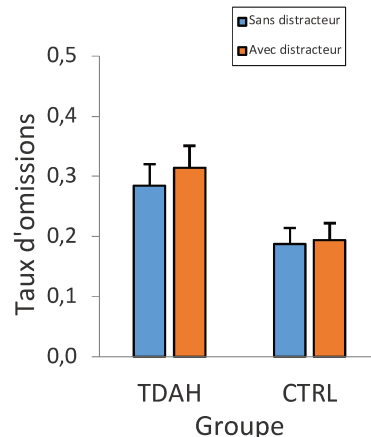


Figure 53. Taux d'omissions dans les conditions avec et sans distracteurs dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et de leurs contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

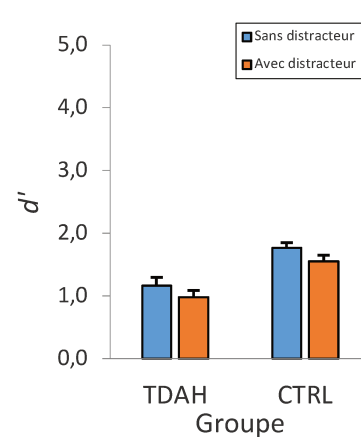


Figure 54. Sensibilité (d') dans les conditions avec et sans distracteurs dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et de leurs contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

5.6.4.4. Effet du contenu verbal ou non-verbal du distracteur simultané

Analyse de la vitesse

Pour traiter les **médianes des TR** dans les conditions avec distracteurs Bruit ou Parole, comparées à la condition sans distracteur (Silence), le modèle linéaire était satisfaisant car la distribution des résidus était gaussienne ($W = .99, p = .5713$) comme l'illustre la Figure 55.

Pour les **ET des TR**, les résidus ne suivant pas une distribution normale d'après le test de Shapiro ($W = .66, p < .0001$) et les autres modèles ne permettant pas d'ajustement satisfaisant (Figure 56), des anovas non-paramétriques de Scheirer-Ray-Hare ont été réalisées.

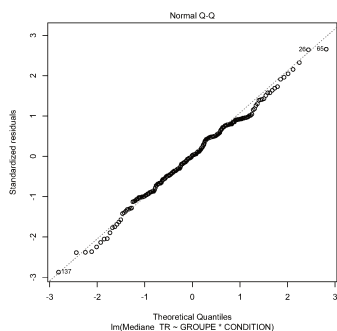


Figure 55. Répartition des résidus selon le modèle linéaire pour les médianes des temps de réponse en conditions Bruit, Parole et Silence dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et des contrôles.

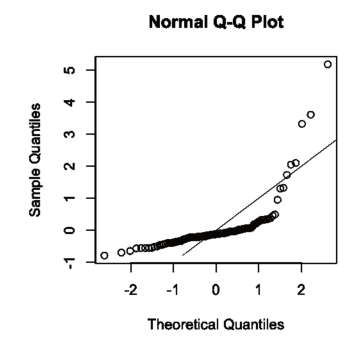


Figure 56. Répartition des résidus peu ajustée au modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel pour les écart-types des temps de réponse en conditions Bruit, Parole et Silence dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et des contrôles.

L'analyse des **médianes des TR** représentées en Figure 57 révélait une plus grande lenteur de réponse chez les TDAH que chez les contrôles ($F(1) = 15.23, p = .0001$) ainsi qu'un effet principal de la condition ($F(2) = 3.06, p = .0493$), mais pas d'interaction Groupe \times Condition ($F(1) = 0.63, p = .4278$).

Pour les **ET des TR**, la Figure 58 synthétise les données pour les trois épreuves.

Le test de Scheirer Ray Hare ne pouvant pas s'effectuer sur des facteurs à plus de deux modalités, une première anova portait sur les facteurs Groupe (TDAH, Contrôle) et Condition (Silence, Bruit). Elle n'a pas révélé d'effet principal du groupe ($H = 0.54, p = .4615$), de la condition ($H = 0.84, p = .3594$), ni d'interaction Groupe \times Condition ($H = 0.34, p = .5574$).

L'analyse sur le Groupe et les conditions Silence et Parole ne révélait pas d'effet principal du groupe ($H = 0.05, p = .8180$), ni de la condition ($H = 0.57, p = .4477$), ni d'interaction Groupe \times Condition ($H = 0.01, p = .9389$).

L'analyse sur le Groupe et les conditions Bruit et Parole n'a pas montré d'effet principal du groupe ($H = 0.52, p = .4686$), de la condition ($H = 0.04, p = .8330$) ni d'interaction entre ces facteurs ($H = 0.18, p = .6731$), témoignant d'une absence de différence entre les ET des TR en fonction de la nature verbale ou non du distracteur.

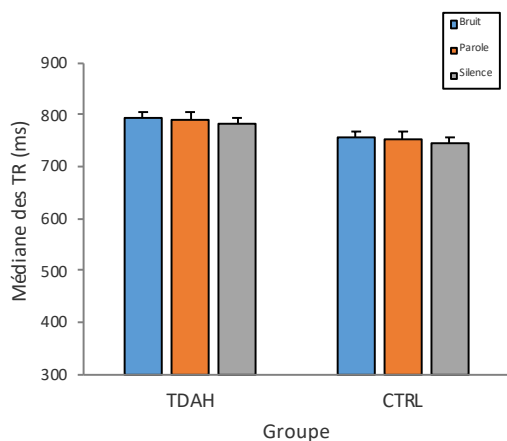


Figure 57. Moyenne des médianes des temps de réponses des conditions Bruit, Parole et Silence dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et de leurs contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

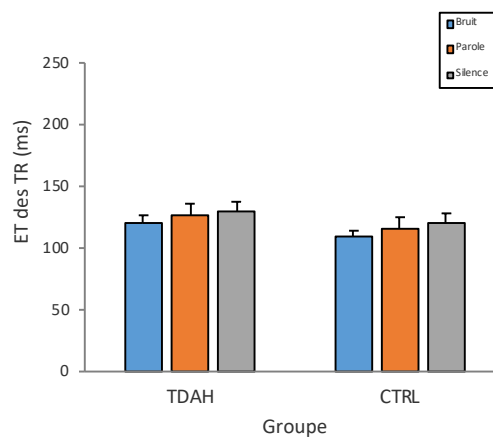


Figure 58. Moyenne des écart-types des temps de réponse des conditions Bruit, Parole et Silence dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et de leurs contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

Analyse de l'exactitude

Pour le **taux de FA**, en raison d'une distribution non gaussienne des résidus ($W = .79, p < .0001$), de difficultés à trouver un bon ajustement à un modèle, et d'un nombre élevé de valeurs égales à 0 (Figure 59), des anovas de Scheirer-Ray-Hare ont été réalisées.

Le **taux d'omissions** ne présentait pas une distribution gaussienne de ses résidus d'après le test de Shapiro ($W = .93, p < .0001$) mais l'ajustement avec la distribution Gamma était plus adapté (Figure 60) et permettait une analyse basée sur ce modèle.

Pour l'**indice de sensibilité (d')**, la distribution des résidus n'était pas gaussienne ($W = .95, p < .0001$) et elle ne s'ajustait à aucun modèle (Figure 61) ; l'anova de Scheirer-Ray-Hare a donc été réalisée.

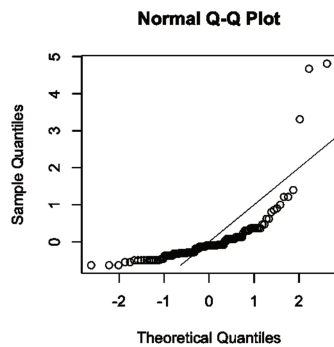


Figure 59. Répartition des résidus selon le modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel pour les taux de fausses alarmes des conditions Bruit, Parole et Silence dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et des contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

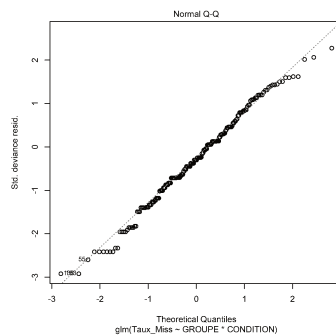


Figure 60. Répartition des résidus selon le modèle linéaire généralisé avec distribution Gamma des conditions Bruit, Parole et Silence dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et des contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

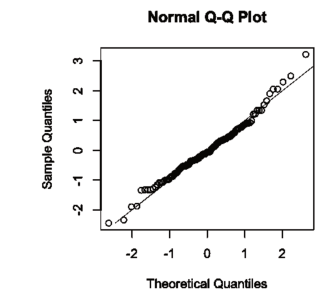


Figure 61. Répartition des résidus insuffisamment ajusté au modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel pour les conditions Bruit, Parole et Silence dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et des contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

L'anova non-paramétrique portant sur le **taux de FA** avec les facteurs Groupe et Condition (Bruit, Silence) (voir Figure 62) ne montrait pas d'effet du groupe ($H = 1.50, p = .2212$), mais un effet de la condition avec plus de FA en présence de bruit que dans le silence ($H = 33.88, p < .0001$). Il n'y avait pas d'interaction Groupe \times Condition ($H = 2.38, p = .1229$).

L'anova avec les facteurs Groupe et Condition (Parole, Silence) montrait plus de FA chez les TDAH que chez les contrôles ($H = 7.54, p < .0061$), mais pas d'effet de la condition ($H = 0.04, p = .8362$), ni d'interaction Groupe \times Condition ($H = 0.04, p = .8467$).

L'analyse avec les facteurs Groupe et Condition (Parole, Bruit) ne montrait pas d'effet du groupe ($H = 1.01, p = .3145$), mais un effet de la condition, avec moins de FA si le distracteur contenait de la parole plutôt que du bruit ($H = 25.86, p < .0001$). Il n'y avait pas d'interaction Groupe \times Condition ($H = 1.96, p = .1613$) et comme le montre la Figure 56, les FA étaient plus

nombreuses avec les distracteurs Bruit qu'avec les distracteurs Parole chez les TDAH ($V = 537$, $p = .0052$), comme chez leurs contrôles ($V = 583$, $p = .0005$).

Le **taux d'omissions** était plus haut dans le groupe TDAH que dans le groupe contrôle ($\chi^2(1) = 12.78$, $p = .0003$), mais ne différait pas entre les conditions ($\chi^2(2) = 0.87$, $p = .6457$) et l'interaction Groupe \times Condition n'était pas significative ($\chi^2(1) = 1.25$, $p = .2633$).

La Figure 64 illustre les d' pour chaque groupe et dans les conditions Bruit, Parole et Silence. L'anova non-paramétrique impliquant les conditions Silence et distracteur Bruit montrait un d' plus petit chez les TDAH que chez les contrôles ($H = 11.95$, $p < .0006$) et plus petit en cas de bruit que de silence ($H = 16.81$, $p < .0001$), sans interaction Groupe \times Condition ($H = 1.64$, $p = .2009$).

L'analyse impliquant les conditions Silence et distracteur Parole montrait un d' plus faible chez les TDAH que chez les contrôles ($H = 26.69$, $p < .0001$), mais pas d'effet de la condition ($H = 0.17$, $p = .6787$), ni d'interaction Groupe \times Condition ($H = 0.66$, $p = .4162$).

Enfin, l'analyse impliquant les deux conditions avec distracteurs (bruit ou parole) révélait un effet du groupe ($H = 14.96$, $p = .0001$) avec un d' plus petit chez les TDAH que chez les contrôles. Le d' était aussi plus petit en présence d'un distracteur Bruit que d'un distracteur Parole ($H = 13.50$, $p < .0003$), et il y avait une interaction Groupe \times Condition ($H = 3.73$, $p = .0534$). La Figure 64 montre que le d' était plus grand avec un distracteur Parole plutôt que Bruit chez les contrôles ($V = 65$, $p < .0001$) mais pas significativement chez les TDAH ($V = 250$, $p = .1287$). Par ailleurs, le d' des TDAH était significativement plus faible que celui des contrôles en présence d'un distracteur Parole ($W = 331.5$, $p = .0001$) mais pas en présence d'un Bruit ($W = 519.5$, $p = .0753$).

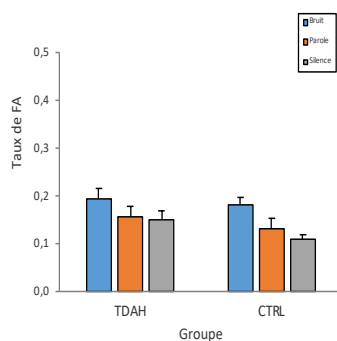


Figure 62 : Taux de fausses alarmes en conditions Bruit, Parole et Silence dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et des contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

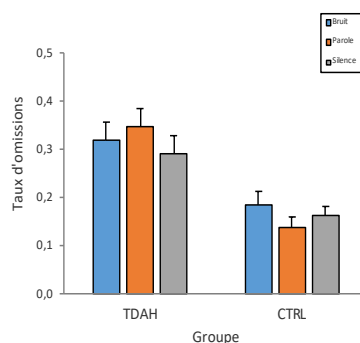


Figure 63. Taux d'omissions en conditions Bruit, Parole et Silence dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et des contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

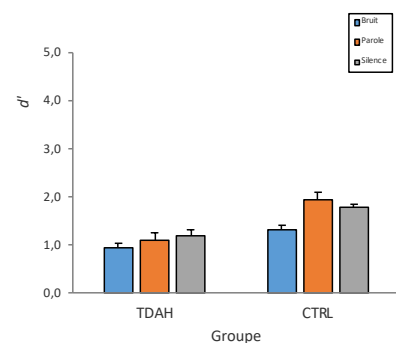


Figure 64. Sensibilité (d') en conditions Bruit, Parole et Silence dans l'Expérience 3 (Audistra) des TDAH et des contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

5.6.4.5. Effet d'un distracteur visuel sur une tâche visuelle (Distractibilité, TAP-m)

Analyse de la vitesse

Pour traiter les **médianes des TR** comparant les conditions « Distracteurs » et « Sans Distracteurs », le modèle linéaire était satisfaisant car la distribution des résidus était gaussienne ($W = .99, p = .4409$) comme l'illustre la *Figure 65*.

Pour l'**ET des TR**, les résidus ne suivaient pas la distribution normale d'après le test de Shapiro ($W = .78, p < .0001$). Un modèle inverse gaussien avait ici un meilleur ajustement aux données (*Figure 66*).

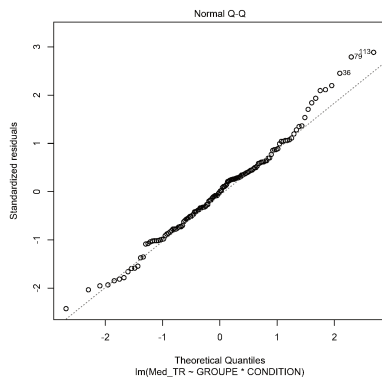


Figure 65. Répartition des résidus selon le modèle gaussien pour les médianes des temps de réponse des conditions « Distracteurs » et « Sans Distracteurs » à Distractibilité de la TAP-m des TDAH et de leurs contrôles.

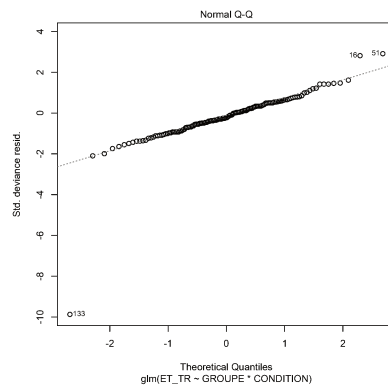


Figure 66. Répartition des résidus ici ajustés au modèle gaussien inverse pour les écart-types des temps de réponse des conditions « Distracteurs » et « Sans Distracteurs » à Distractibilité de la TAP-m des TDAH et de leurs contrôles.

Pour les **médianes des TR**, un effet principal du groupe était observé ($F(1) = 8.47, p = .0042$) car les réponses des TDAH étaient lentes par rapport à celles de leurs contrôles (*Figure 67*). Les réponses aux items avec distracteurs n'étaient statistiquement pas plus rapides que celles sans distracteurs ($F(1) = 9872, p = .03223$), et l'interaction Groupe \times Condition n'était pas significative ($F(1) = 0.01, p = .9459$).

Concernant l'**ET des TR**, les TDAH étaient globalement moins stables que leurs contrôles à cette épreuve ($\chi^2(1) = 21.28, p < .0001$). En revanche, il n'y avait pas de différence entre les conditions ($\chi^2(1) = 0.38, p = .5390$), ni d'interaction entre les deux ($\chi^2(1) = .2852, p = .5933$) comme l'illustre la *Figure 68*.

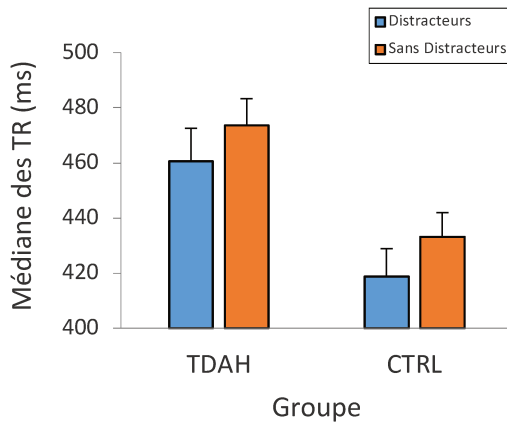


Figure 67. Moyenne des médianes des temps de réponses des conditions « Distracteurs » et « Sans Distracteurs » à Distractibilité de la TAP-m des TDAH et de leurs contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

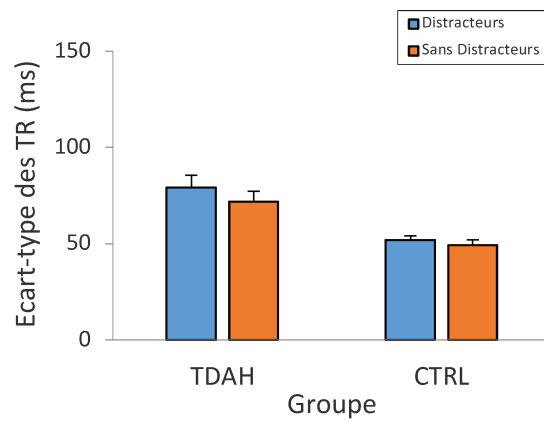


Figure 68. Moyenne des écart-types des temps de réponse des conditions « Distracteurs » et « Sans Distracteurs » à Distractibilité de la TAP-m des TDAH et de leurs contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

Analyse de l'exactitude

Pour le **taux de FA**, le modèle linéaire était peu satisfaisant car la distribution des résidus n'était pas gaussienne ($W = .79, p < .0001$). L'ajustement le plus adapté était avec la fonction gamma (Figure 69).

Le **taux d'omissions** ne permettait pas non plus aux résidus de se rapprocher d'une distribution normale d'après le test de Shapiro ($W = .38, p < .0001$). Le modèle le plus satisfaisant était le modèle linéaire généralisé avec distribution inverse gaussienne (Figure 70).

Pour l'**indice de sensibilité (d')**, le modèle linéaire était également peu satisfaisant en raison de la distribution des résidus ($W = .91, p = .0184$). Seul le modèle de Gumbel permettait de modéliser correctement les résidus (Figure 71).

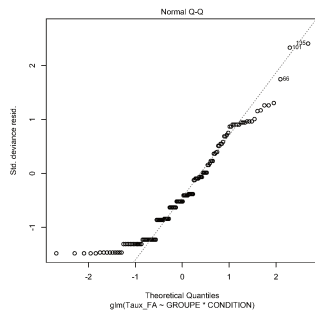


Figure 69. Répartition des résidus selon le modèle gamma pour les taux de fausses alarmes des conditions « Distracteurs » et « Sans Distracteurs » à Distractibilité de la TAP-m des TDAH et de leurs contrôles.

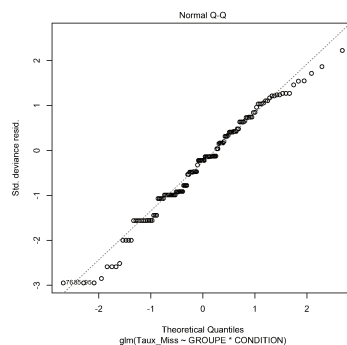


Figure 70. Répartition des résidus selon le modèle linéaire généralisé avec distribution inverse gaussienne des conditions « Distracteurs » et « Sans Distracteurs » à Distractibilité de la TAP-m des TDAH et de leurs contrôles.

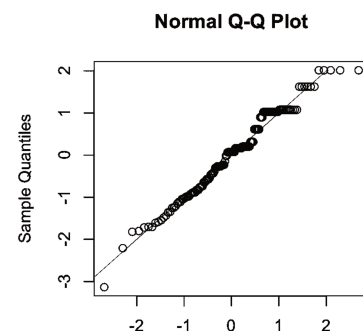


Figure 71. Répartition des résidus ajustés au le modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel pour l'indice de sensibilité (d') des conditions « Distracteurs » et « Sans Distracteurs » à Distractibilité de la TAP-m des TDAH et de leurs contrôles.

L'analyse des **taux de FA** montrait un effet principal du groupe tendanciel ($\chi^2(1) = 3.44$, $p = .0634$). L'effet principal de la condition n'était pas significatif ($\chi^2(1) = 0.33$, $p = .5667$) et il n'y avait pas d'interaction Groupe \times Condition ($\chi^2(1) = 0.17$, $p = .6811$).

Le **taux d'omissions** était plus important chez TDAH que chez leurs contrôles ($\chi^2(1) = 37.65$, $p < .0001$), comme l'illustre la Figure 73. Il ne variait en revanche pas significativement entre les conditions ($\chi^2(1) = 0.57$, $p = .4512$) mais l'interaction Groupe \times Condition était significative ($\chi^2(1) = 9.75$, $p = .0018$). L'analyse des contrastes a permis de préciser qu'elle s'expliquait par un taux d'omissions plus grand chez les TDAH que chez les contrôles dans la condition avec « Distracteurs » ($z = -3.14$, $p = .0079$), tout comme dans la condition « Sans Distracteurs » ($z = -3.16$, $p = .0079$). D'autre part, les TDAH avaient un taux d'omission plus élevé dans la condition « Distracteurs » ($z = 2.35$, $p = .0373$), ce qui n'était pas le cas de leurs contrôles ($z = 0.75$, $p = .4545$) comme l'illustre la Figure 73.

Pour le d' , le modèle de Gumbel ne permettait pas de révéler d'interaction Groupe \times Condition ($\chi^2(1) = 0.39$, $p = .5303$).

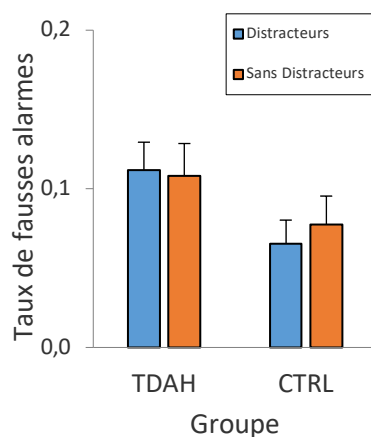


Figure 72 : Taux de fausses alarmes des conditions « Distracteurs » et « Sans Distracteurs » à Distractibilité de la TAP-m des TDAH et de leurs contrôles.

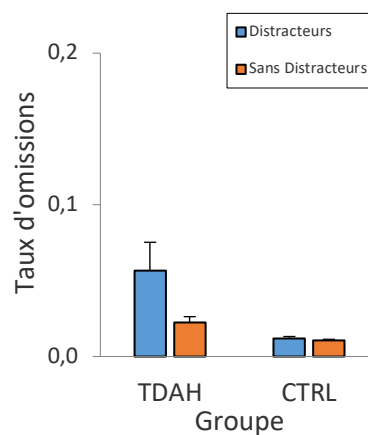


Figure 73. Taux d'omissions des conditions « Distracteurs » et « Sans Distracteurs » à Distractibilité de la TAP-m des TDAH et de leurs contrôles.

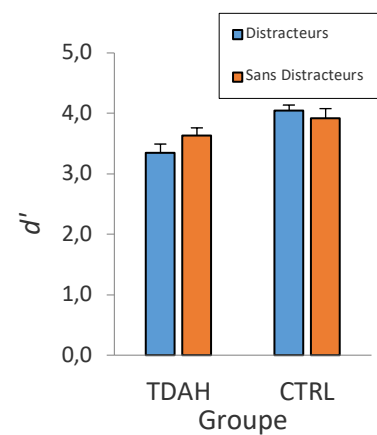


Figure 74. Sensibilité (d') des conditions « Distracteurs » et « Sans Distracteurs » à Distractibilité de la TAP-m des TDAH et de leurs contrôles.

5.6.4.6. Corrélations

L'étude des corrélations permettait d'ajouter qu'aucun lien n'atteignait le seuil de significativité entre l'âge et les variables dépendantes mesurées dans *Audistra* (TR, écart-type moyen des TR, FA, Omissions, d') que ce soit chez les contrôles (Tableau XVI) ou les TDAH (Tableau XVII).

Tableau XVI. Corrélations entre les scores obtenus à l'épreuve Audistra et à l'épreuve Distractibilité (TAP-m) ainsi que pour l'âge pour le groupe contrôle. Les corrélations significatives sont en bleu.

		Expérience 3 : Audistra									
		TR		Ecart-type des TR		Omissions		FA		d'	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Données épidémiologiques	Age	-0.0245	.8978	-0.0207	.9136	-0.0350	.8542	-0.1767	.3506	.0227	.9052
Distractibilité (TAP-M)	TR	.2165	.2504								
	Ecart-type des TR			-0.0586	.7584						
	Omissions					.1289	.4979				
	FA							.0313	.8695		
	d'									.0934	.6234

NA : Non applicable car l'écart-type des données est nul.

D'autre part, chez les patients, il n'y avait pas de lien entre ces variables dépendantes et les scores d'inattention et d'impulsivité/hyperactivité au DSM-5 (Tableau XVII).

Tableau XVII. Corrélations entre les scores obtenus à l'épreuve Audistra et à l'épreuve Distractibilité (TAP-m) ainsi que pour l'âge pour le groupe TDAH. Les corrélations significatives sont en bleu.

		Expérience 3 : Audistra									
		TR		Ecart-type des TR		Omissions		FA		d'	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Données épidémiologiques	Age	-0.0826	.6219	-0.1187	.4777	.1827	.271	-0.0363	.8287	-0.1847	.2669
Score au DSM-5	Inattention	.0141	.9333	-0.1130	.4995	-0.1790	.2823	.0200	.9051	.1630	.3281
	Impulsivité / Hyperactivité	.0100	.9523	.1359	.4160	.0043	.9795	.1615	.3326	-0.2203	.1838
Distractibilité (TAP-M)	TR	.2006	.2272								
	Ecart-type des TR			.1194	.4751						
	Omissions					.0229	.8915				
	FA							.1689	.3107		
	d'									.0467	.7805

NA : Non applicable car l'écart-type des données est nul.

5.6.5. Discussion

La persistance de la symptomatologie inattentive à l'âge adulte affecte négativement et durablement la qualité de vie des patients. Cette persistance pourrait concerner beaucoup d'adultes TDAH d'après les éléments recueillis dans les anamnèses. Elle devrait cependant être mesurée objectivement avec des outils adaptés aux adultes, en particulier dans une tâche suffisamment difficile et intéressante pour ne pas confondre déficit d'inhibition et baisse de motivation. Notre objectif était de construire une expérience remplissant ces conditions. Il était aussi question de tester la capacité à réduire (et donc à inhiber) les effets de capture attentionnelle provoquée par des distracteurs se rapprochant de ceux de la vie quotidienne, en distinguant les effets de deux types d'informations sonores parasites pour la tâche centrale : des bruits non-verbaux issus de l'environnement et la parole.

La gestion cognitive des informations non pertinentes (contrôle de la distractibilité) est, chez les personnes TDAH, souvent décrite comme particulièrement inefficace et difficilement maintenue sur de longues durées, que ce soit face à des distracteurs endogènes (tels que des pensées demandant un effort pour être repoussées) ou exogènes (mouvement ou bruits soudains, capturant automatiquement l'attention). La distractibilité endogène est classiquement évaluée par des questionnaires, tandis que la distractibilité exogène fait l'objet d'évaluations papier-crayon ou informatisées, qui manquent toutefois de sensibilité : les patients eux-mêmes les décrivent comme trop faciles. L'Expérience 3 visait donc à créer un test (*Audistra*) évaluant la fragilité du contrôle de la distractibilité induite par des stimuli exogènes dans un contexte de distraction inter-modal où les éléments parasites (présentés en modalité auditive) ne pouvaient être confondus avec la cible (présentée en modalité visuelle) : cela permettait d'éviter que le processus d'inhibition de réponse (distinct des mécanismes de suppression d'interférence visés par l'expérience) soit nécessaire. Nous souhaitons une épreuve rapide et assez sensible pour mettre à jour les difficultés de suppression d'interférence par des patients adultes, notamment atteints d'un TDAH, et dont la distractibilité peut être masquée par des stratégies de compensation dans des tâches trop courtes ou trop simples.

C'est pourquoi le premier point de discussion concernera la possibilité (et les difficultés) d'étudier la suppression d'interférence à partir d'une épreuve spécifiquement créée pour les adultes, *Audistra* (Expérience 3), chez qui la distractibilité est cliniquement handicapante mais pas toujours objectivement mise en évidence dans les performances aux épreuves standardisées, sans doute d'un niveau de complexité trop faible.

Le deuxième point sera d'ordre méthodologique : il s'agira de la spécificité de l'effet des distracteurs de nature sonore sur le traitement cognitif.

En troisième lieu, il s'agira de l'influence potentiellement bénéfique de l'intervention de distracteurs sur les performances globales dans un test. En effet, bien que, dans les expériences et les tests, ils soient destinés à perturber le participant dans la réalisation de la tâche centrale, les distracteurs améliorent parfois certains aspects des performances, d'après plusieurs études. Ces distracteurs seraient alors utilisés comme des indices, pertinents pour la tâche en cours. Ce fait conduit à des remarques méthodologiques, mais implique aussi des recommandations quant à l'interprétation clinique des effets des distracteurs dans les tests classiques.

Enfin, étant donné les limites remarquées à propos de l'Expérience 3, celle-ci n'a pas fait l'objet de calculs de validité car des biais méthodologiques persistent. Il s'agit donc d'une expérience considérée comme pilote, et avant tout source de réflexion pour la mise en place d'un test futur. Les difficultés rencontrées seront donc enfin discutées en vue de préciser les changements souhaitables pour accroître la sensibilité de l'épreuve à la distractibilité d'adultes TDAH, et de compléter un autre test déjà performant, mais destiné à des enfants (Bidet-Caulet, 2017).

5.6.5.1. Évaluer la suppression d'interférence chez les adultes TDAH

Le cas d'un test standardisé : épreuve Distractibilité de la TAP-m

Bien qu'une forte distractibilité soit observée dans de nombreuses pathologies psychiatriques, neurodéveloppementales ou neurodégénératives, les tests mis à disposition pour l'évaluer sont peu nombreux et la symptomatologie est d'ailleurs souvent étudiée essentiellement à travers l'anamnèse (Gualtieri & Johnson, 2005). La batterie de tests de la TAP-m - dont les tests servent de référence dans cette thèse - propose une épreuve pour mesurer la distractibilité induite par des stimuli visuels lors de la réalisation d'une tâche centrale dans la même modalité (épreuve appelée « Distractibilité »). Dans les résultats de notre recherche, cette épreuve a fait ressortir une interaction entre les facteurs Groupe et Distraction (avec, sans), ceci pour l'indice le plus révélateur d'une distractibilité pathologique : le taux d'omissions. Les analyses ont permis de préciser que les omissions augmentaient en présence de distracteurs uniquement dans le groupe de patients. Cet effet est un bon argument pour la sensibilité de ce test, pour les troubles de la suppression d'interférence.

L'épreuve Distractibilité de la TAP-m est donc un bon outil. Le souhait de proposer autre chose visait surtout à ne pas se limiter aux situations purement visuelles, pour se rapprocher de situations de la vie courante où les bruits nous perturbent. Il s'agissait aussi d'augmenter la

difficulté de la tâche centrale pour un test plus stimulant pour certains adultes, les patients TDAH ayant souvent besoin d'un défi pour rester mobilisés dans un test.

Vers une épreuve de niveau de difficulté plus élevé : Audistra

Le choix d'une tâche difficile rejoint ainsi une préoccupation constante dans cette thèse : celle des niveaux de difficulté appropriés à l'évaluation d'adultes TDAH par de nouvelles épreuves. Il s'agit de correspondre aux particularités motivationnelles de ces patients. En particulier pour l'inhibition de réponse et la suppression de distracteurs, il est souhaitable que les cliniciens disposent d'épreuves faciles et d'épreuves difficiles pour déterminer qui, des situations de traitement confortables (voire ennuyeuses) ou des situations cognitivement exigeantes, sont les plus à même de révéler les difficultés fondamentales des adultes TDAH, potentiellement masquées dans la vie quotidienne, difficilement accessibles à travers les questionnaires d'auto-évaluation et peu mis en évidence par les tests classiques.

Afin de progresser dans la compréhension de l'hétérogénéité des données au sujet de la distractibilité des adultes TDAH, l'hypothèse de deux profils de troubles du contrôle attentionnel a été posée dans cette thèse. Les uns pourraient manifester des déficits de suppression d'interférence seulement lorsque la situation impose de fortes demandes aux fonctions cognitives, alors que d'autres pourraient au contraire en souffrir si la situation les ennue, les motive peu et occasionne le détournement des ressources de traitement vers des pensées, des préoccupations, ou vers le premier élément nouveau dans l'environnement, aussi petit soit-il : une mouche, un léger courant d'air, l'écho d'une voix dans l'appartement voisin... Il existe une analogie entre l'hypothèse d'un profil d'adultes TDAH particulièrement vulnérables à la capture attentionnelle par des distracteurs lors de tâches simples, et certaines données expérimentales sur vieillissement. Les adultes âgés sont en effet plus perturbés que les plus jeunes par des distracteurs verbaux lors de l'apprentissage de phrases, mais cet effet de l'âge est particulièrement marqué lorsque la situation d'apprentissage est facile (Helfer & Freyman, 2008; Helfer & Vargo, 2009; Tun & Wingfield, 1999). L'autre point commun entre l'Expérience 3 et ces recherches sur le vieillissement, est que l'Expérience 3 propose elle aussi des distracteurs verbaux, dont l'effet est comparé à celui de distracteurs sonores non-verbaux.

Plusieurs moyens ont été utilisés pour que l'épreuve teste la distractibilité en contexte difficile. Tout d'abord, la tâche centrale était visuelle, comme dans le test *Distractibilité* de la TAP-m, mais plusieurs images (au lieu d'une seule) devaient être examinées pour prendre la décision. D'autre part, les distracteurs variaient à chaque essai. Il s'agissait de voix émettant un mot ou une courte phrase et de bruits environnementaux toujours nouveaux, maintenant un niveau de surprise élevé tout au long de l'épreuve.

Par ailleurs, nous avons veillé à éviter certains biais. Ainsi, présenter des distracteurs dans une modalité différente de celle sollicitée par les cibles évitait qu'ils soient considérés comme des candidats potentiels dans la résolution de la tâche principale. Cela évitait de mobiliser l'inhibition de réponse, processus non ciblé par le test. D'autre part, les images choisies dans notre tâche n'avaient pas de valence émotionnelle, contrairement à celles de la TAP-m (cible avec un visage joyeux ou triste) : notre choix visait à échapper aux biais émotionnels souvent décrits dans cette pathologie (Cremone, Lugo-Candelas, Harvey, McDermott, & Spencer, 2018; Richard-Lepouriel et al., 2016).

L'analyse des résultats de l'Expérience 3 montre que les patients TDAH ont des performances globalement moins bonnes que leurs contrôles, et ceci de façon encore plus marquée pour les omissions que pour les oublis, considérés comme les indicateurs privilégiés d'une distractibilité. Nous regrettons toutefois que les analyses n'aient pas mis en évidence de différence significative entre les conditions avec et sans distracteurs, comme c'est pourtant le cas dans l'épreuve de la TAP-m, et cela impose d'être prudent dans l'interprétation de ce que l'épreuve détecte. En d'autres termes, celle-ci évaluerait la distractibilité, d'après la nature de la variable dépendante la plus influencée par la pathologie attentionnelle des patients, mais la variable indépendante manipulée n'a pas joué le rôle attendu : les distracteurs n'ont pas suffisamment perturbé le traitement, pour l'ensemble des participants. Cette épreuve ne permet donc pas, en l'état, de tester avec spécificité un déficit du contrôle de la distraction chez des adultes TDAH. Elle parvient cependant à détecter chez eux une difficulté significativement plus présente que chez les contrôles, et qui se manifeste par une élévation de l'état de distraction (puisque'il y a augmentation des omissions de cibles). Ce n'est pas tout à fait la même chose que l'effet attendu. Etant donné que l'effet du facteur Distracteur (avec, sans) n'a pas plus influencé les patients que leurs contrôles, les limites de l'épreuve viennent probablement du contenu des distracteurs ou de la façon dont ils ont été présentés. Une réflexion doit porter sur ce sujet en vue d'améliorer l'épreuve. Pour l'instant, une qualité peut lui être reconnue : celle de proposer une situation expérimentale propice à l'émergence, chez les adultes TDAH, d'un état de distraction générale, qui les caractérise donc bien et constitue, il est possible de le confirmer, une vraie fragilité, mais qui peut être d'origine endogène. Il reste donc à modifier des aspects des distracteurs exogènes pour qu'ils soient à même de suffisamment capturer et détourner l'attention des adultes. Les distracteurs pourraient notamment se rapprocher davantage de situations écologiques où l'attention des patients décroche : bruits de téléphone, conversations ...

Les distracteurs utilisés dans le test standardisé de la TAP-m (épreuve Distractibilité) sont, sur ce plan, plus efficaces. La baisse de performances qu'ils entraînent à travers

l'augmentation des omissions ne traduit pas le même déficit que le fort taux général d'omissions dans l'ensemble de l'Expérience 3 (*Audistra*) : elle mesure vraiment la vulnérabilité à des distracteurs exogènes. Un argument en faveur de cela est l'absence de corrélation entre les taux d'omissions dans *Audistra* et dans le test Distractibilité de la TAP-m.

Plusieurs interprétations sont possibles pour l'absence d'effet négatif significatif des distracteurs dans *Audistra*. L'une tient à l'important niveau de difficulté de la tâche centrale. En voulant proposer une activité suffisamment complexe pour les adultes, et ne pas confondre ennui et distractibilité pathologique, nous avons peut-être conçu une tâche de comparaison visuelle si difficile que la quantité globale de ressources attentionnelles mobilisées est exceptionnellement élevée, et permet de déjouer tous les pièges de l'expérience, y compris en supprimant particulièrement bien l'attraction par les distracteurs exogènes. Cela nous apprend combien il est délicat de choisir le niveau de difficulté dans un test, car plusieurs contraintes sont pour cela contradictoires. Contrairement au test Distractibilité de la TAP-m, *Audistra* sollicite par exemple beaucoup la mémoire de travail et l'alerte. Les travaux de Maylor et Lavie (1998) ont par exemple montré que les adultes âgés sont plus perturbés par l'interférence que les plus jeunes seulement lorsque le poids perceptif de la tâche centrale est grand. Apparemment, les difficultés à réduire l'influence des distracteurs, dont les patients TDAH sont connus pour souffrir, sont d'une autre nature que celles que provoque le vieillissement, puisqu'une tâche difficile fait disparaître chez les adultes TDAH l'effet négatif des distracteurs, pourtant présent dans une épreuve plus facile (celle de la TAP-m).

Une autre interprétation renvoie aux modalités sensorielles. Les stimuli de la tâche centrale et les distracteurs étant présentés dans des modalités distinctes dans *Audistra*, l'impact négatif des distracteurs en est peut-être tout simplement réduit grâce à la relative indépendance des traitements visuo-attentionnels et audio-attentionnels.

Une dernière interprétation évoque le pouvoir attractif potentiellement différent de distracteurs visuels et sonores. Des informations non pertinentes visuelles capturent peut-être plus facilement l'attention que des distracteurs perçus auditivement. La difficulté à se désengager de l'attraction produite par des images (télévision, écrans, publicités visuelles...) est souvent évoquée comme frappante, pour tous. Les distracteurs sonores doivent peut-être avoir une intensité plus forte pour induire une détérioration des performances. Choisir des distracteurs sonores plutôt que visuels apportait une cohérence entre les expériences de la thèse, visant à mettre en place des outils de mesure de l'attention en cognition auditive, mais cela n'est pas forcément adapté pour tout type de mécanisme attentionnel, et le traitement de distracteurs exogènes fait peut-être exception.

Effet de la nature verbale ou non-verbale du distracteur

Dans l'Expérience 3, la perturbation imposée par les distracteurs était aussi manipulée à travers leur contenu verbal ou non verbal : il s'agissait de bruits de l'environnement ou de courtes phrases, souvent impératives et dont le contenu suggérait dans 50% des cas qu'elles s'adressaient personnellement au participant. Elles étaient produites dans une langue familière, ce qui est connu pour constituer des distracteurs très pénalisants, notamment chez les adultes âgés (Tun, O'Kane, & Wingfield, 2002). Dans *Audistra*, ce sont les bruits environnementaux qui perturbent le plus, car les participants sont globalement plus lents en leur présence que lorsqu'ils réalisent la tâche dans le silence ou en présence de paroles. Les contrôles ne se distinguent pas en cela des patients TDAH. De même, qu'ils soient TDAH ou non, les adultes ont également eu tendance à commettre plus de fausses alarmes en condition « bruit » qu'en conditions « silence » et « parole ». Cela traduit une augmentation des réactions impulsives en présence de bruits distracteurs, et cet effet négatif des distracteurs s'est avéré plus marqué chez les patients TDAH que chez leurs contrôles.

Ce résultat permet aussi de relativiser la décevante absence d'effet général des distracteurs sur les omissions dans l'Expérience 3. Lorsqu'il s'agit de bruits non-verbaux, les distracteurs exogènes capturent l'attention dans l'épreuve, et ceci encore plus chez les patients TDAH, mais cela ne se traduit pas par la manifestation comportementale attendue (augmentation des oublis de réponse) mais par un accroissement de l'impulsivité. Un tel phénomène n'est pas isolé, car une augmentation de l'impulsivité (et donc une difficulté en inhibition de réponse) a déjà été observée dans le cas d'une autre pathologie neurodéveloppementale chez des adultes (la dyslexie chez des étudiants) en présence de distracteurs, ceci dans l'épreuve Distractibilité de la TAP-m (R Abadie & Bedoin, 2016; Mazur-Palandre, Abadie, & Bedoin, 2016). Ce point est rarement mentionné, mais présente un intérêt clinique : les stimuli soudains et inopportuns dans l'environnement peuvent conduire, dans certaines pathologies, à moins bien traiter l'information visuelle, et à produire des gestes automatisés constituant des réponses inadaptées, voire dangereuses dans certains contextes (e.g., conduite sur la route, manipulation de certains appareils ou instruments).

L'effet spécifique de la distraction au bruit plutôt qu'aux phrases pourrait être dû au fait que la tâche étant très complexe à réaliser et imposant de fortes demandes aux ressources attentionnelles, les participants n'ont pas les ressources suffisantes pour traiter un contenu complexe comme des phrases tandis que les bruits choisis (caractéristiques d'animaux ou de sons urbains) sont plus aisément identifiés et perturbent davantage le traitement. Ce contenu, souvent plus accrocheur que la tâche elle-même, pourrait donc être traité de manière

irrépressible par les adultes et particulièrement les patients TDAH, dont la motivation à réaliser la tâche varie de manière importante.

Audistra et la mesure de la sensibilité à des indices exogènes pertinents.

Dans l'Expérience 3, un résultat annexe est conforme à des effets bien décrits par Bidet-Caulet (2017). La présence d'un distracteur n'est pas toujours source de distractibilité. On observe dans notre échantillon une tendance commune à être plus rapide et plus exact dans les réponses lorsque l'essai précédant était accompagné d'un distracteur. Ce phénomène a déjà été observé dans la littérature et témoignerait d'un effet alertant exercé par le distracteur, au profit de la tâche centrale. Nous serions globalement plus rapides pour répondre, ferions moins d'erreurs et aurions une sensibilité à la déviance (d') accrue dans ce type de contexte plutôt que pour traiter des items non précédés d'un distracteur. La présence de cet effet dans l'Expérience 3, chez les patients comme chez les contrôles, rassure à propos des qualités globales de l'épreuve et encourage à imaginer une version capable d'évaluer, en plus, la sensibilité à l'interférence par des distracteurs exogènes auditifs.

5.6.5.2. Limites et perspectives

Évaluer la distractibilité des patients adultes TDAH : un défi pas si simple.

Cette expérience devait tenter de répondre à la demande croissante des praticiens d'une évaluation de la distractibilité de patients adultes à la fois suffisamment écologique, rapide et informatisée pour être réalisée en routine clinique. L'épreuve *Audistra* ne peut répondre à cette demande pour le moment en raison de plusieurs biais. Il semblerait que la difficulté générale imposée par la tâche soit pour l'instant mal ajustée. Cependant, en utilisant seulement des stimuli non-verbaux, l'obtention d'un phénomène de capture attentionnelle exogène, d'ailleurs plus forte chez les TDAH, est plus certaine et encourageante. Enfin, il est possible d'améliorer l'effet de distraction en manipulant le délai entre le distracteur et la cible : les deux sont simultanés dans *Audistra*, mais la survenue d'un distracteur légèrement plus précoce pourrait produire un effet négatif plus net.

Des épreuves développées parallèlement dans DyCog (Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, CNRS et INSERM) se sont avérées plus sensibles sur les plans comportementaux mais également électrophysiologiques chez des adultes sans pathologie (Bidet-Caulet, 2017) ; une thèse porte actuellement sur la création d'une épreuve mesurant la distractibilité d'enfants TDAH en présence de distracteurs auditifs durant une tâche comportant des indices visuels et des cibles auditives (thèse de Roxane Hoyer, en préparation).

5.7. Expérience 4 : Évaluer la vigilance en modalité auditive (Vigi)

5.7.1. Principe de l'expérience

L'**Expérience 4 (Vigi)** est une épreuve de vigilance en audition reprenant le principe du *Continuous Performance Task*. Son organisation est inverse de celle du Go/Nogo puisque la proportion de cibles est cette fois rare (20% contre 80% de déviants). Les épreuves se singularisent également par leur longueur (généralement entre 15 et 30 minutes) pour vraiment nécessiter la vigilance. Il est demandé au participant de maintenir en mémoire les objectifs de la tâche, d'orienter son attention vers la cible et de ne pas se laisser distraire par les stimuli déviants, ceci pendant longtemps et pour réaliser une tâche facile et peu stimulante.

Initialement mis au point pour évaluer les difficultés de maintien de l'attention chez des patients adultes traumatisés crâniens très déficitaires (Beck, Bransome, Mirsky, Rosvold, & Sarason, 1956), ce principe d'expérience est désormais utilisé comme test de référence dans de nombreuses pathologies perturbant l'attention et notamment la vigilance (Riccio, Reynolds, Lowe, & Moore, 2002), par exemple en cas de TDAH chez l'enfant (Avisar & Shalev, 2011; Epstein et al., 2003; Gansler et al., 1998; Riccio et al., 2002; Tucha et al., 2017, 2009; Zepf et al., 2017) dont les performances déclinent au fil de l'épreuve, avec une augmentation des FA et de la variabilité des TR. Les études menées avec ce paradigme chez les adultes TDAH sont plus rares et la persistance d'un déficit de vigilance chez les TDAH adultes n'est pas admise de façon consensuelle (Epstein et al., 2003; Epstein, Johnson, Varia, & Conners, 2001; Tucha et al., 2008).

Les épreuves de vigilance sont souvent en modalité visuelle (Riccio et al., 2002). L'utilisation de stimuli auditifs tels que des bruits (Bishop & Norbury, 2005; McArthur & Bishop, 2004), des syllabes ou des mots confère pourtant aux tests une meilleure sensibilité aux troubles de la vigilance, notamment en cas de pathologies du langage (Ebert & Kohnert, 2011; Stavrinou, Iliadou, Edwards, Sirimanna, & Bamiou, 2018). Peu d'études se sont intéressées à la vigilance d'adultes TDAH sans traitement médicamenteux dans cette modalité.

L'Expérience 4 est une version abrégée de l'épreuve ATSOU, mise au point au laboratoire DDL et utilisée avec succès en révélant les difficultés de maintien de l'attention chez des adolescents traumatisés crâniens (Raphaëlle Abadie & Guinet, 2013), des enfants et adolescents épileptiques (Marcastel, 2012) ainsi que des adolescents et adultes TDAH (Marcastel, 2014).

5.7.2. Hypothèses

L'Expérience 4 (*Vigi*) crée des conditions visant à évaluer la vigilance dans une tâche ennuyeuse : elle s'étend sur une longue durée, pendant laquelle les cibles nécessitant une réponse sont rares et posent peu de difficulté de détection sur le plan perceptif. Comme *NogoBref*, cette expérience est auditive afin de répondre aux demandes croissantes de tests dans cette modalité.

L'hypothèse est que les difficultés de vigilance persistent chez les TDAH à l'âge adulte. Ces difficultés devraient être majorées dans les cas de présentations cliniques inattentive et mixte du TDAH. Les performances en fin d'épreuve (7,5 à 15 minutes après son début) devraient donc être moins bonnes que les performances dans les 7,5 premières minutes, cette différence étant plus marquée chez les adultes TDAH que chez leurs contrôles.

Enfin, les qualités diagnostiques de l'épreuve *Vigi* observées dans cette recherche devraient être suffisantes pour inciter à approfondir la validation psychométrique du test qu'elle pourrait ainsi devenir.

5.7.3. Méthode

5.7.3.1. Participants et matériel

L'Expérience 4 a été proposée à tous les participants de l'Expérience 1 (*NogoBref*). Suite à la corruption de cinq fichiers de données, l'analyse a été réalisée sur seulement 41 adultes TDAH (21 femmes, 20 hommes ; âge moyen = 30.6 ans, DS = 10.7) ainsi que leurs contrôles appariés en âge et en sexe (21 femmes, 20 hommes ; âge moyen = 30.5 ans, DS = 10.5).

Le matériel était le même que celui utilisé dans l'Expérience 1 (voir section 5.4.3.1).

5.7.3.2. Stimuli

Les stimuli étaient les mêmes que ceux de l'Expérience 1 où chaque item présentait un stimulus sonore verbal de structure VCV (voyelles : toujours /y/) prononcé par une femme adulte francophone parlant un français standard. En revanche, le standard /yty/ auquel il fallait répondre n'était diffusé que dans 17% des cas (condition Go), et le déviant /ypy/ était présenté dans 83% des cas (condition Nogo). L'amplitude maximale des stimuli était normalisée.

5.7.3.3. Procédure

L'expérience comportait 446 items dont 89 standards pour lesquels il fallait appuyer sur la touche de réponse et 357 déviants pour lesquels il ne fallait pas répondre. La procédure était donc inverse de celle de l'Expérience 1 (*NogoBref*) puisque les cibles à détecter étaient rares (17% contre 83% de déviants). Le participant devait appuyer vite et fort lorsqu'il entendait /yty/, mais la rareté de cette cible rendait la tâche très ennuyeuse comme doivent l'être les tests destinés à faire apparaître des défauts de vigilance. Un stimulus était présenté toutes les deux secondes, que le participant réponde ou non, intervalle long contribuant aussi à rendre la situation ennuyeuse. L'épreuve durait 20 minutes, autre condition importante pour que la vigilance soit vraiment nécessaire.

5.7.4. Résultats

5.7.4.1. Analyse des données

Les analyses portaient sur les taux d'omission, les taux de FA et les d' , ainsi que sur des indices de vitesse (médiane des TR et ET des TR). En plus de l'effet du facteur inter-individuel Groupe (TDAH, contrôles), il s'agissait d'évaluer si les performances étaient influencées par le facteur intra-individuel Durée de passation (Début de l'épreuve = 10 premières minutes du test ; Fin de l'épreuve = 10 minutes suivantes).

5.7.4.2. Analyse de la vitesse

Pour traiter les **médianes des TR** comparant les conditions Début et Fin de l'épreuve, le modèle linéaire n'était pas satisfaisant car la distribution des résidus n'était pas gaussienne ($W = .97, p = .0028$). Parmi les alternatives envisagées, le modèle gamma a été retenu car il s'ajustait mieux à la distribution des résidus (voir Figure 75).

Pour l'**ET des TR**, les résidus ne suivaient pas une distribution normale d'après le test de Shapiro ($W = .82, p < .0001$). Le modèle gaussien inverse permettait de réaliser le meilleur ajustement aux données (Figure 76).

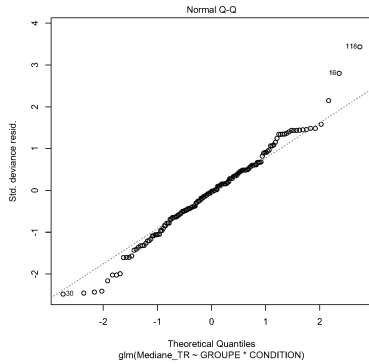


Figure 75. Répartition des résidus selon le modèle linéaire généralisé avec distribution Gamma pour les médianes des temps de réponse des conditions Début et Fin de l'épreuve » dans l'Expérience 4 (Vigi) des TDAH et de leurs contrôles.

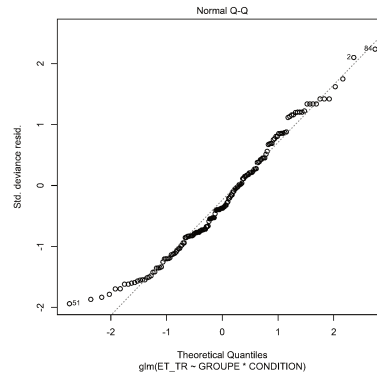


Figure 76. Répartition des résidus selon le modèle gaussien inverse pour les écart-types des temps de réponse des conditions Début et Fin dans l'Expérience 4 (Vigi) des TDAH et de leurs contrôles.

Pour les **médianes des TR**, l'analyse n'a pas révélé d'effet principal du groupe ($\chi^2(1) = 2.07, p = .1506$), ni de la durée ($\chi^2(1) = 1.37, p = .2420$), et les deux facteurs n'interagissaient pas ($\chi^2(1) = 0.01, p = .9633$) (Figure 77).

L'**ET des TR** était par contre significativement plus grand chez les TDAH que chez les contrôles ($\chi^2(1) = 14.86, p = .0001$) comme l'illustre la Figure 78. L'effet de la condition n'atteignait pas le seuil de significativité ($\chi^2(1) = 2.58, p = .1084$), et il n'y avait pas d'interaction Groupe \times Durée ($\chi^2(1) = 1.41, p = .2343$).

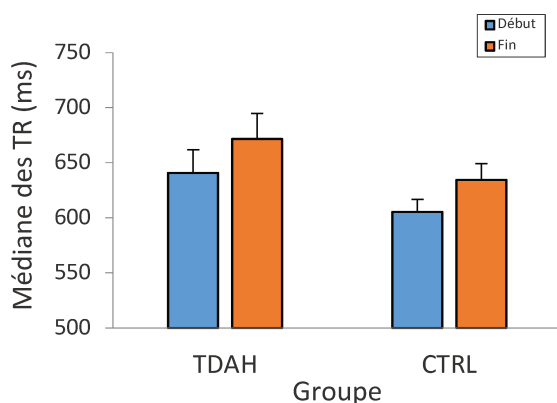


Figure 77. Moyenne des médianes des temps de réponses dans les conditions Début et Fin de l'Expérience dans l'Expérience 4 (Vigi) des TDAH et de leurs contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

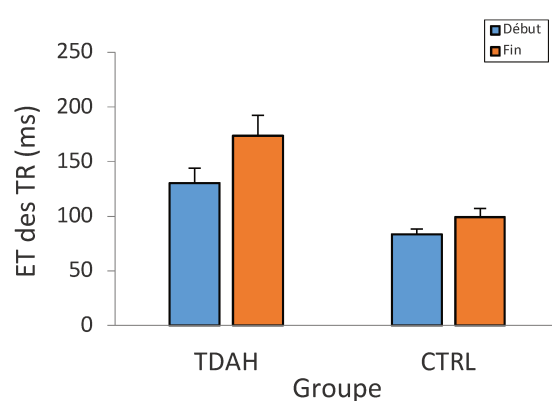


Figure 78. Moyenne des écart-types des temps de réponse des conditions Début et Fin de l'Expérience dans l'Expérience 4 (Vigi) des TDAH et de leurs contrôles. Barres d'erreurs = erreur-type.

5.7.4.3. Analyse de l'exactitude

Pour le **taux de FA**, le modèle linéaire était peu satisfaisant, la distribution des résidus n'étant pas gaussienne ($W = .48, p < .0001$). Les autres modèles ne permettant pas d'ajustement satisfaisant (Figure 79), l'anova non-paramétrique de Scheirer-Ray-Hare a été effectuée.

Le **taux d'omissions**, très faible, ne permettait pas non plus aux résidus de se rapprocher d'une distribution normale d'après le test de Shapiro ($W = .53, p < .0001$) ni d'un autre modèle classique (Figure 80) et une anova non-paramétrique de Scheirer-Ray-Hare a été réalisée.

Pour l'**indice de sensibilité (d')**, le modèle linéaire était peu satisfaisant en raison de la distribution des résidus ($W = .76, p < .0001$). Même le modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel ne permettait pas d'ajustement correct (Figure 81) et l'anova de Scheirer-Ray-Hare a donc été conduite.

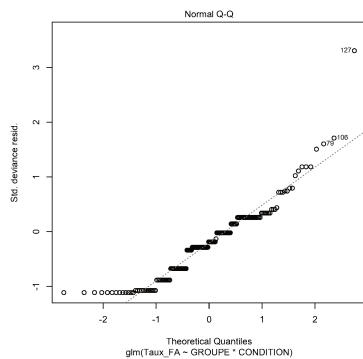


Figure 79. Répartition des résidus ici peu ajustés au modèle inverse gaussien pour les taux de fausses alarmes des conditions Début et Fin de l'épreuve dans l'Expérience 4 (Vigi) des TDAH et de leurs contrôles.

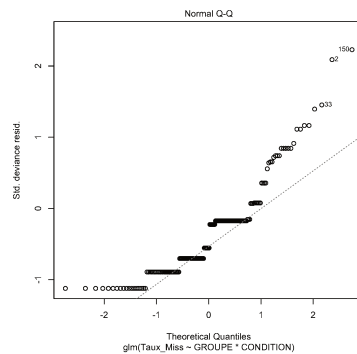


Figure 80. Répartition des résidus ici peu ajusté selon le modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel pour les taux d'omissions des conditions Début et Fin dans l'Expérience 4 (Vigi) des TDAH et de leurs contrôles.

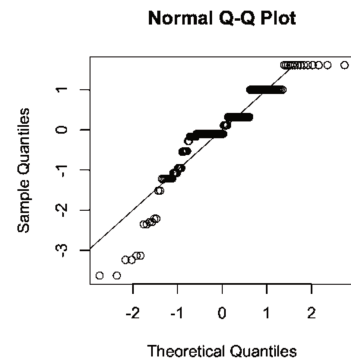


Figure 81. Répartition des résidus ici peu ajustés au le modèle linéaire généralisé avec distribution de Gumbel pour l'indice d' des conditions Début et Fin dans l'Expérience 4 (Vigi) des TDAH et de leurs contrôles.

L'analyse sur le **taux de FA** montrait un effet principal du groupe avec davantage de FA chez les TDAH que chez les contrôles ($H = 6.29, p < .0122$). L'effet principal de la condition était significatif ($H = 11.92, p < .0006$) avec plus de FA en fin qu'en début d'épreuve, comme le montre la Figure 82. Il n'y avait pas d'interaction Groupe \times Condition ($H = 0.03, p = .8727$).

Le **taux d'omissions** était nettement plus important chez TDAH que chez les contrôles ($H = 11.40, p < .0008$), comme le montre la Figure 83. Il variait également entre les conditions ($H = 10.58, p = .0011$) avec davantage d'omissions en fin d'épreuve, mais l'interaction Groupe \times Condition n'était pas significative ($H = 0.30, p = .5850$).

Le d' était moins élevé chez les TDAH que chez les contrôles ($H = 13.06, p = .0003$), et significativement plus élevé en début qu'en fin d'épreuve ($H = 16.39, p < .0001$), sans qu'il y ait d'interaction Groupe \times Condition ($H = 0.19, p = .6614$) (Figure 84).

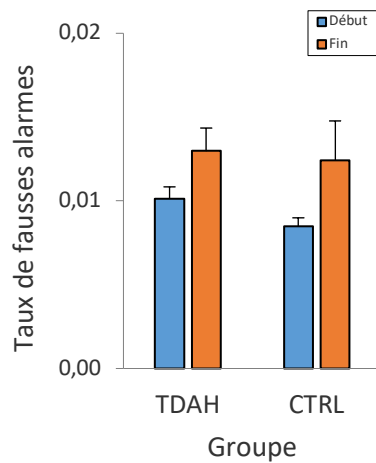


Figure 82 : Taux de fausses alarmes des TDAH et des contrôles dans les conditions Début et Fin de l'Expérience 4 (Vigi). Barres d'erreurs = erreur-type.

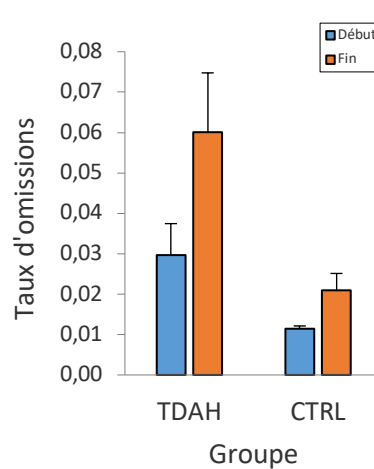


Figure 83. Taux d'omissions des TDAH et des contrôles dans les conditions Début et Fin de l'Expérience 4 (Vigi). Barres d'erreurs = erreur-type.

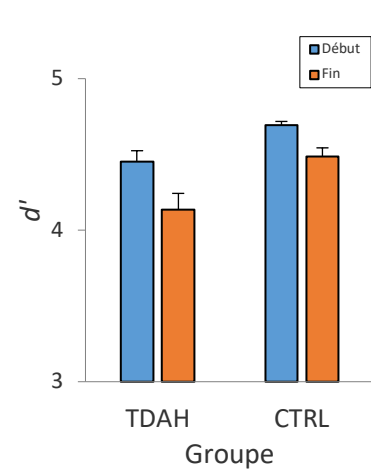


Figure 84. Sensibilité (d') des TDAH et des contrôles dans les conditions Début et Fin de l'Expérience 4 (Vigi). Barres d'erreurs = erreur-type.

Des analyses complémentaires s'intéressaient à la proportion des participants dont les performances étaient moins bonnes dans la deuxième partie que dans la première partie de l'épreuve et qui étaient donc gênés par sa longueur. L'analyse portait d'abord sur le taux d'omissions, mesure classique dans les tests de vigilance. A partir d'une répartition des participants dans les catégories « gêné », « pas gêné » et « aidé par la longueur de l'épreuve » dans chaque groupe (contrôles, tous TDAH, et TDAH avec telle ou telle présentation), le calcul d'un écart centré réduit tenant compte du nombre de participants dans les groupes permettait de comparer les proportions de participants gênés par la longueur pour des groupes indépendants et de tailles différentes. Un écart centré réduit > 1.96 désignait une différence significative.

D'après la Figure 85, la proportion de personnes gênées par la longueur de l'épreuve (en orange sur la figure) était plus forte dans chaque type de TDAH que chez les contrôles. Seuls 29% des contrôles voyaient leur taux d'omissions accru par la longueur de l'épreuve, alors qu'une proportion significativement supérieure (51%) de l'ensemble des TDAH étaient dans ce cas (écart centré réduit = 4.37). C'est parmi les adultes TDAH avec présentation Mixte que se trouvait la plus forte proportion de personnes perturbées par la longueur de l'épreuve (61%), puis venait le groupe de TDAH avec présentation Inattentive (50% des cas), tandis que seulement un tiers des participants en étaient affectés dans le groupe avec présentation hyperactive/impulsive et le groupe en rémission. Pour ces deux groupes, la répartition des trois

types de réactions envisagées face à la durée de l'épreuve était assez proche de celle des contrôles. Parmi les TDAH avec présentation Mixte, 11% amélioraient leur focalisation sur la tâche en deuxième partie d'épreuve, sans doute en lien avec leur inattention puisqu'une petite proportion de TDAH avec présentation Inattentive étaient aussi dans ce cas. Ce phénomène est marginal mais intéressant, suggérant que certains adultes TDAH considérés comme inattentifs ont certes du mal à maintenir l'attention sur une tâche ennuyeuse, mais sont en mesure de la stabiliser s'ils ont vraiment le temps de s'habituer à la tâche. Les difficultés de stabilisation de l'attention sont donc complexes et méritent d'être évaluées finement pour mettre aussi en valeur les points forts des patients et connaître les situations qui les handicapent le moins.

Ces observations sont mises en relief par le peu de différence au contraire observée entre les TDAH et les contrôles pour la proportion de personnes dont les FA augmentaient avec la durée de l'épreuve (respectivement 29% et 17%, écart centré réduit = 1.31, différence non significative). Les analyses conduites sur le d' révélaient un profil similaire (21% de contrôles et 17% de TDAH perturbés par la durée, écart centré réduit = 0.56, différence non significative).

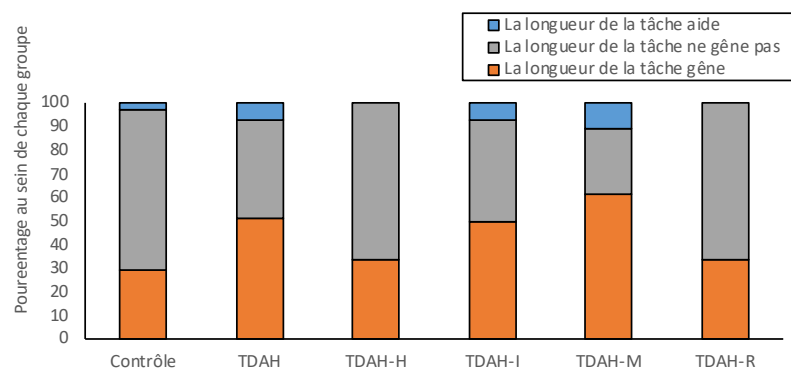


Figure 85. Proportion de participants gênés, non-gênés et aidés par la longueur de l'épreuve, sur la base de la différence entre les omissions au début et à la fin de l'épreuve.

5.7.4.4. Corrélations

L'étude des corrélations permettait d'ajouter qu'aucun lien n'atteignait le seuil de significativité entre l'âge et les variables dépendantes mesurées dans *Vigi* (TR, écart-type moyen des TR, FA, Omissions, d') que ce soit chez les contrôles (Tableau XVIII) ou les TDAH (Tableau XIX).

Tableau XVIII. Corrélations entre les scores obtenus à l'épreuve *Vigi* et aux épreuves *NogoBref* et *Flexibilité (TAP-m)* ainsi que pour l'âge pour le groupe contrôle. Les corrélations significatives sont en bleu.

		Expérience 4 : <i>Vigi</i>									
		TR		Ecart-type des TR		Omissions		FA		<i>d'</i>	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Données épidémiologiques	Age	.1602	.3170	.1476	.3570	.0878	.5850	.1573	.3259	-0.2521	.1119
NogoBref	TR	.1985	.2135								
	Ecart-type des TR			.1443	.3669						
	Omissions					NA	NA				
	FA							-0.0724	.6527		
	<i>d'</i>									-0.1318	.4115
Flexibilité (TAP-M)	TR	.0373	.8169								
	Ecart-type des TR			.1006	.5313						
	Omissions					NA	NA				
	FA							-0.0421	.7939		
	<i>d'</i>									.1107	.4907

NA : Non applicable car l'écart-type des données est nul.

D'autre part, chez les patients, il n'y avait pas de lien entre ces variables dépendantes et les scores d'inattention et d'impulsivité/hyperactivité au DSM-5 (Tableau XIX).

Tableau XIX : Corrélations entre les scores obtenus à l'épreuve *Vigi* et aux épreuves *NogoBref* et *Flexibilité (TAP-m)* ainsi que pour l'âge pour le groupe TDAH. Les corrélations significatives sont en bleu.

		Expérience 4 : <i>Vigi</i>									
		TR		Ecart-type des TR		Omissions		FA		<i>d'</i>	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Données épidémiologiques	Age	-0.0872	.5877	-0.1938	.2246	-0.1426	.3736	.1087	.4986	.0561	.7277
Score au DSM-5	Inattention	-.1363	.3956	.1216	.4488	.1285	.4231	.1303	.4168	-0.1368	.3939
	Impulsivité / Hyperactivité	.0226	.8884	.0809	.6149	.1412	.3785	.1080	.5016	-0.1513	.3449
NogoBref	TR	.1511	.3458								
	Ecart-type des TR			.3080	.0501						
	Omissions					.1070	.5056				
	FA							.2014	.2068		
	<i>d'</i>									.0729	.6505
Flexibilité (TAP-M)	TR	-0.036	.8285								
	Ecart-type des TR			.0652	.7014						
	Omissions					NA	NA				
	FA							-0.299	.8606		
	<i>d'</i>									.0490	.7732

NA : Non applicable car l'écart-type des données est nul.

Concernant les relations entre *Vigi* et les autres épreuves, chez les TDAH, seul l'ET de TR dans *Vigi* était modestement corrélé à l'ET des TR dans *NogoBref* comme l'illustre la Figure 86 ($r = .31, p = .0501$). Chez les contrôles, aucune corrélation n'était significative (Tableau XVIII).

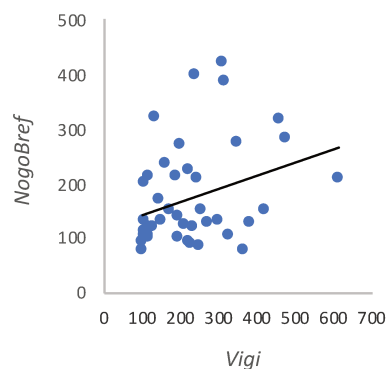


Figure 86. Nuage de points représentant la corrélation entre l'ET des TR du groupe TDAH à l'épreuve *Vigi* (en abscisse) et à l'ET des TR à *NogoBref* (en ordonnée). La barre noire représente la droite de régression.

1.1.1.1 Qualités diagnostiques de l'épreuve *Vigi*

Les courbes ROC ont été tracées sur le même principe que pour l'Expérience 1 et sont représentées en Figure 87.

Une analyse conduite sur les 7,5 premières minutes de l'expérience et une autre sur les 7,5 minutes restantes toutefois, cela n'a pas permis de révéler de différences véritables entre les seuils correspondant aux valeurs de sensibilité et de spécificité, les résultats n'ont donc pas été présentés ici.

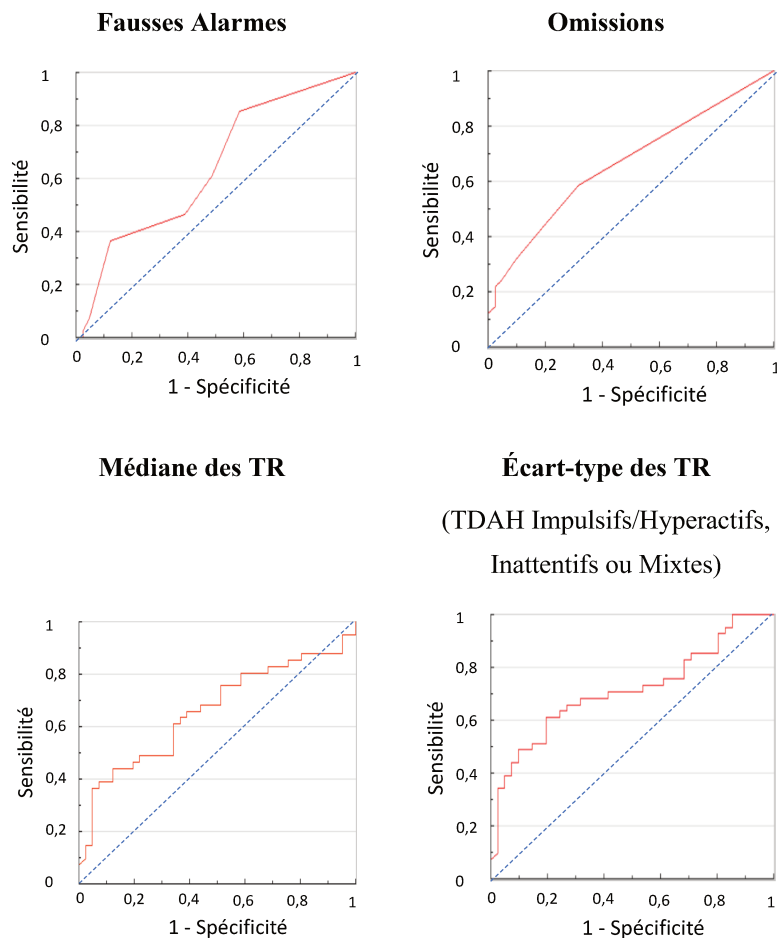


Figure 87. Courbes ROC (Receiver Operator Characteristic) des participants sains, TDAH Impulsifs/Hyperactifs ou Mixtes pour les fausses alarmes, les omissions, les temps de réponses, et l'écart-type des temps de réponse dans l'épreuve *Vigi*.

L'aire sous la courbe (AUC) était de .64 pour les FA, de .66 pour les omissions, de .66 pour les TR, et de .71 pour l'ET des TR.

Les *cut-off* déterminés selon le meilleur équilibre entre sensibilité et spécificité (i.e., seuil optimal) ont conduit à des valeurs-seuils pour lesquelles la précision du diagnostic était acceptable pour les FA, d'après l'indice de Youden, avec alors une sensibilité élevée : 0% de FA (sensibilité = 85.37%, spécificité = 41%, précision : J de Youden = .63). La précision était

par contre faible pour diagnostiquer une pathologie à partir du pourcentage d'omission : 0% d'omissions (sensibilité = 58.54%, spécificité = 68.29%, précision : J de Youden = .27), de la vitesse de réponse, > 676 ms pour les TR (sensibilité = 43.90%, spécificité = 87.80%, précision : J de Youden = .32), et de l'ET des TR, > 190 ms pour (sensibilité = 60.98%, spécificité = 80.49%, précision : J de Youden = .41).

Le Tableau XX présente ces *cut-off* ainsi que ceux calculés pour la plus grande spécificité ou la plus grande sensibilité possible.

Tableau XX. Valeurs-seuils pour 4 mesures (taux de fausses alarmes, d'omission, temps de réponse, écart-type des temps de réponse) et valeur associée J de Youden selon trois critères : spécificité maximale, spécificité et sensibilité aussi équilibrées que possible, ou sensibilité maximale. La valeur de l'aire sous la courbe ROC (AUC) donne une indication de la capacité générale de l'épreuve Vigi à discriminer les adultes TDAH et les adultes neurotypiques.

	Seuil	Spécificité	Sensibilité	AUC	J (Youden)
Taux de FA					
<i>Spécificité maximale</i>	1%	95%	7%	.64	.02
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	0%	41%	85%	.64	.63
<i>Sensibilité maximale</i>	0%	41%	7%	.64	.63
Taux d'omissions					
<i>Spécificité maximale</i>	1%	100%	12%	.66	.12
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	0%	68%	59%	.66	.27
<i>Sensibilité maximale</i>	0%	68%	59%	.66	.26
Temps de réponse					
<i>Spécificité maximale</i>	831 ms	100%	7%	.66	.07
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	676 ms	88%	44%	.66	.32
<i>Sensibilité maximale</i>	452 ms	20%	88%	.66	.02
Écart-type des temps de réponse					
<i>Spécificité maximale</i>	420 ms	100%	7%	.71	.07
<i>Équilibre spécificité/sensibilité</i>	190 ms	80%	61%	.71	.41
<i>Sensibilité maximale</i>	90 ms	15%	100%	.71	.15

5.7.5. Discussion

L'Expérience 4 (*Vigi*) a été réalisée afin de proposer une évaluation du déficit de vigilance chez des adultes présentant un TDAH, au moyen d'une épreuve de CPT en modalité auditive. Cette épreuve reprenait les stimuli utilisés dans l'Expérience 1 (*NogoBref*) mais la proportion des cibles était ici de 20% (contrairement à 80% dans *NogoBref*) et la durée de 14 minutes. La tâche imposait donc au participant de maintenir son attention sur une tâche plutôt routinière, longue et ennuyeuse. L'enjeu était de pouvoir offrir une épreuve utilisable en clinique, réalisée en audition et suffisamment sensible pour révéler la vulnérabilité de patients TDAH dans les situations imposant un maintien de la vigilance. Une comparaison entre leurs performances en début d'épreuve et en fin d'épreuve permettait d'affiner le déclin temporel de leur attention.

Les résultats de cette expérience peuvent donc être discutés au sujet de ce qu'ils nous apprennent sur les troubles de la vigilance en cas de TDAH chez l'adulte. Par ailleurs, comme pour les Expériences 1 et 2, la validité de l'épreuve a été évaluée et peut donc aussi être discutée afin d'estimer sa pertinence diagnostique et commenter sa place parmi les tests en neuropsychologie.

5.7.5.1. Persistance du déficit de vigilance à l'âge adulte en cas de TDAH

Dans l'Expérience 4 (*Vigi*), la tâche recrutait la vigilance en imposant aux participants de rester attentifs pendant 14 minutes – durée classique et requise pour tester cette compétence – à la perception de la cible /yty/ présente dans 20% des cas et de ne pas appuyer pour le déviant (/ypy/, 80% des cas). Ce principe d'expérience est classique, le choix de la modalité auditive l'est moins. La vigilance est classiquement testée au moyen d'épreuves de CPT surtout proposées en vision. Elles révèlent globalement une proportion d'erreurs anormalement importante et une attention particulièrement labile avec le temps chez les enfants TDAH (Avisar & Shalev, 2011; Epstein et al., 2003; Gansler et al., 1998; Riccio et al., 2002; Tucha et al., 2017, 2009; Zepf et al., 2017), alors que ce n'est pas toujours le cas chez les adultes TDAH (Tucha et al., 2008).

Dans l'épreuve proposée ici en audition, les analyses ont montré que les performances des patients TDAH étaient globalement moins bonnes que celles de leurs contrôles mais que, pour le détecter, il ne fallait pas se limiter à la mesure de la vitesse de réponse, comme il est classique de le faire pour des épreuves faciles chez l'adulte dont les taux d'erreurs souffrent souvent d'un effet plancher dans les tests. Pour la moyenne des 41 adultes TDAH, rien de particulier n'est en effet apparu dans l'analyse des TR. Un déficit significatif était par contre évident pour un

autre aspect de la gestion de la vitesse de réponse, l'écart-type des TR, qui était anormalement grand. Cette mesure s'est déjà avérée très sensible à la pathologie des adultes TDAH dans les Expériences 1 (*NogoBref*) et 2 (*InhibiSwitch*) qui évaluaient l'inhibition de réponse. Il s'agit, semble-t-il, d'une VD très pertinente dans l'évaluation du TDAH, non seulement chez les enfants mais aussi les adultes. Reflet de l'inconstance de l'attention, elle évalue ici de façon objective un symptôme dont les patients eux-mêmes se plaignent : ils disent qu'ils « décrochent » vite dans leur travail, ou même dans la réalisation d'une activité plaisante, ponctués de moments vécus comme des absences. Sur le plan clinique, cette variabilité intra-individuelle des réponses est le marqueur d'une difficulté de maintien de l'attention (Castellanos et al., 2002; Marchetta, Hurks, De Sonnevile, Krabbendam, & Jolles, 2008). Elle peut être en partie responsable de la grande fatigabilité ressentie par les patients lorsqu'ils se trouvent face à une tâche longue. Elle pourrait aussi participer à leur tendance à la procrastination en raison des importants efforts qu'ils doivent fournir pour réaliser certaines activités dont ils anticipent la réalisation ennuyeuse avec anxiété.

Par ailleurs, dans l'épreuve *Vigi*, les taux de FA et d'omissions distinguaient aussi les patients des contrôles de façon significative, et il n'y avait pas d'effet plancher. Cela confirme un déficit encore peu décrit dans la littérature chez les adultes TDAH : ils présentent, dans leur ensemble, de faibles capacités de vigilance, trouble qui les perturbe fortement puisqu'il les conduit à des erreurs.

Le taux d'omissions, ici anormalement élevé chez les adultes TDAH, est classiquement interprété comme le reflet d'une certaine inattention, qui était attendue dans le cadre d'une longue épreuve de vigilance. Leur tendance à commettre plus de fausses alarmes (FA) que les contrôles est par contre plus inattendue. Ils ont produit beaucoup de réponses à de simples déviants, révélant une certaine impulsivité. Bien que peu étudié dans les épreuves de vigilance, cet indicateur est intéressant, car il pourrait révéler une impatience pathologique. Les expériences de vigilance conduites chez les enfants TDAH présentent généralement les résultats sur l'exactitude sans étudier précisément les FA. Il est possible que l'impatience se traduise particulièrement par ce type d'altération du comportement chez les adultes TDAH.

Les patients présentent en tout cas, de manière générale, davantage de difficultés que leurs contrôles pour maintenir de bonnes performances générales dans cette épreuve, indépendamment de sa durée. L'Expérience 4 (*Vigi*) est donc une épreuve de CPT auditif capable de mettre en évidence, pour un groupe de patients TDAH, les indices typiques d'une fragilité attentionnelle moins mise en avant que l'impulsivité ou l'inattention dans la description de cette pathologie.

Effet de la longueur excessive du maintien d'une activité chez les adultes TDAH

Les effets de la pathologie observés dans cette expérience ont incité à affiner l'analyse pour mieux comprendre le décours temporel des difficultés lors de l'épreuve.

L'analyse des données a montré une baisse globale de l'exactitude des réponses (taux de FA, taux d'omissions et *d'*) dans la seconde partie de l'épreuve (7,5 dernières minutes) par rapport aux performances dans la première partie (7,5 premières minutes). Cet effet de l'étape du test y compris chez les adultes non-TDAH est inédit, car dans les études utilisant le CPT en vision, un effet plancher est observé pour les réponses des contrôles (aucune omission) (Tucha et al., 2017). Le degré de difficulté générale de l'épreuve choisi dans *Vigi* semble donc propice à la mise en évidence de l'émergence d'une certaine inattention avec le temps, même chez des personnes ne présentant a priori pas de pathologie attentionnelle. Le fait que les adultes TDAH ne soient pas plus perturbés que les contrôles par la longueur de la tâche est surprenant, mais pourrait être lié à leur maturité, permettant une meilleure gestion de leurs émotions et de leur motivation, responsable de ce qui apparaît comme une qualité chez des personnes dont l'impatience est pathologique. L'hypothèse d'une interaction peut être faite, au contraire, dans une poursuite de l'étude conduite cette fois avec des enfants ou des adolescents TDAH.

Une analyse complémentaire portait sur l'effet spécifique de la longueur sur les omissions. Si plus de la moitié des patients TDAH présentaient une inattention plus marquée en seconde partie d'épreuve plutôt qu'en première partie, l'analyse, selon les présentations cliniques, révélait que plus de 60% des patients avec une présentation mixte et 51% de ceux avec présentation inattentive étaient en difficulté en seconde partie d'épreuve, contre seulement 10% des patients avec présentation hyperactive-impulsive. Ce sont donc les patients présentant sur le plan clinique des difficultés de maintien de l'attention et une forte tendance à la distractibilité qui sont le plus gênés par la longueur de la tâche.

L'absence de corrélation entre le taux d'omissions et le score obtenu à l'examen clinique pour la présentation inattentive (DSM-5) peut paraître étonnante pour ce test. Il serait toutefois hâtif de concevoir les problèmes de vigilance et de maintien de l'attention comme assimilable à la distractibilité. Les données vont dans le sens d'une certaine indépendance de ces compétences. L'explication tient sans doute aussi au fait que la distractibilité est la dimension la plus évaluée dans le score d'inattention du DSM-5 et il est alors compréhensible qu'il n'y ait pas de corrélation avec les performances comportementales dans le test de vigilance.

5.7.5.2. Vers un test clinique

Cette expérience a été menée afin d'évoluer vers un test suffisamment long et monotone pour détecter les difficultés de maintien de la vigilance, même lorsque des compensations (traitements médicamenteux, stratégies adaptatives, aménagements, ...) ont été mises en place. Comme pour les épreuves *NogoBref* et *InhibiSwitch*, les qualités diagnostiques de *Vigi* ont été évaluées par le biais des courbes ROC.

Détecter avec sensibilité et spécificité le manque de vigilance en utilisant *Vigi*

D'après la forme des courbes ROC pour *Vigi*, l'écart-type (ET) des TR est la mesure dotée de la meilleure valeur prédictive dans cette épreuve (.71), suivie par la médiane des TR, le taux d'omissions (.66), et le taux de FA (.64). L'ET des TR dans *Vigi* présente donc une aire sous la courbe conforme à ce qui est attendu d'un test, comme cela était aussi le cas dans les Expériences 1 (*NogoBref*) et 2 (*InhibiSwitch*). La valeur prédictive des autres mesures est plus médiocre. Chez les patients TDAH, cet ET des TR dans *Vigi* est par ailleurs corrélé à l'ET des TR dans *NogoBref*. Une bonne stabilité attentionnelle à l'épreuve de Go/Nogo va donc de pair avec une bonne stabilité dans l'épreuve de vigilance. L'ET des TR est donc un indicateur pertinent qui, même dans la courte épreuve *NogoBref*, donne des informations sur le maintien de l'attention des participants en accord avec celles fournies par l'épreuve *Vigi*, plus directement destinée à évaluer ce type de compétence, mais plus longue.

De plus, lorsqu'un équilibre entre spécificité et sensibilité était respecté, le test détectait globalement bien le manque de stabilité attentionnelle des adultes TDAH (61% du groupe) et ceci avec une forte spécificité (80%). En revanche, la détection de l'impulsivité, de la distractibilité ou de la lenteur ne se faisait qu'avec de faibles taux de sensibilité et spécificité, à moins que l'une de ces deux qualités ne soit pas prise en compte. Ainsi, l'ET des TR est un indicateur de pathologie attentionnelle plus performant dans cette épreuve de maintien de l'attention que le taux de FA, le taux d'omissions et la médiane des TR.

La faible détection de la pathologie au moyen des VD évaluant l'exactitude des réponses (FA, omissions) peut poser questions, puisque *Vigi* a un paradigme expérimental proche de celui de *NogoBref*, épreuve où l'exactitude permettait de détecter des performances pathologiques de manière sensible et spécifique. Cette différence est étonnante car *NogoBref* et *Vigi* diffèrent uniquement par la proportion standards / déviants et par la durée de l'épreuve : la tâche (détection) et les stimuli sont les mêmes ce qui écarte les interprétations évoquant une différence perceptive entre les stimuli. Une hypothèse envisagée est que l'évaluation de la vigilance est moins facile que celle de l'inhibition de réponse en modalité auditive, et une

épreuve plus longue serait peut-être plus révélatrice de troubles de la vigilance à travers les erreurs. Une durée de 14 minutes pour le test reste en effet relativement courte par rapport à celles d'expériences traitant de la vigilance. Une épreuve plus longue serait mieux à même de révéler les fragilités de vigilance. Toutefois, d'après une expérience pilote que nous avons réalisée auprès de 8 adultes TDAH, il n'était pas envisageable de proposer aux patients une batterie de tests dépassant deux heures, et notre épreuve expérimentale de vigilance est restée de ce fait assez courte.

5.7.5.3. Limites et perspectives

L'Expérience 4 (*Vigi*) a été élaborée afin de proposer une nouvelle épreuve neuropsychologique permettant de tester les capacités de vigilance d'adultes TDAH. Les premiers résultats sont encourageants et incitent à poursuivre le développement du test que pourrait devenir cette épreuve expérimentale. En raison du temps qu'ils passaient déjà au Laboratoire pour les expériences comportementales et en EEG, il n'était pas envisageable de tester les participants avec l'épreuve Vigilance de la TAP-m (20 minutes), qui aurait pourtant été utile sur le plan méthodologique. L'absence de comparaison avec une épreuve standardisée est une des principales limites de cette étude. Une étude complémentaire sera donc conduite en proposant l'épreuve de vigilance de la TAP-m, l'épreuve d'attention soutenue de la TAP-m, ainsi qu'un entretien semi-dirigé et des questionnaires comportementaux (CADDRA, WURS, HAD) permettant d'approfondir l'étude des liens (et de la relative spécificité) entre attention soutenue, vigilance et difficultés cliniques décrites par les patients.

Traditionnellement, on considère que les performances obtenues en début d'épreuve révèlent les capacités d'alerte et que la fin de l'épreuve reflète le maintien de la vigilance. Une analyse complémentaire des qualités diagnostiques de l'épreuve pourrait être réalisée sur l'ET des TR uniquement dans la seconde partie de l'épreuve *Vigi*. Constituer des normes en prenant en compte exclusivement cette partie des données pourrait augmenter les chances d'aboutir à la production d'un test sensible.

Outre la proposition d'un nouveau test de vigilance en modalité auditive, l'objectif était d'enrichir les moyens de détecter des troubles de maintien attentionnel, afin de justifier la proposition de recommandations adaptées aux des patients TDAH adultes. En effet, bien que les capacités de maintien de l'attention augmentent progressivement avec l'âge et donc avec l'accroissement des contraintes sur le plan scolaire (tâches de plus en plus longues et complexes) pour les enfants sans pathologie (Lin, Hsiao, & Chen, 1999), ce n'est pas le cas pour les enfants TDAH (Barkley, 1997a). Ces enfants présentent souvent de faibles

performances académiques, un taux de redoublement élevé et des difficultés à mener leurs études dans les temps (Frazier, Youngstrom, Glutting, & Watkins, 2007). À l'âge adulte, un faible épanouissement académique puis professionnel est également décrit (American Psychiatric Association, 2013). Ces difficultés, bien que n'étant pas uniquement imputables à une attention labile, peuvent en partie s'expliquer par le faible maintien de leur attention qui les pénalise dans les examens écrits, et peut aussi donner d'eux-mêmes, souvent bien injustement, l'image d'étudiants peu motivés, ce qui nuit certainement à leur intégration et à leur évaluation. Il leur est difficile d'avoir des performances comparables aux personnes sans TDAH sans qu'une grande fatigue ou une tendance à l'erreur survienne. Cela peut constituer un facteur de risque pour certains comportements ou styles de vie atypiques, potentiellement dangereux pour eux-mêmes ou leur entourage. C'est pourquoi des outils adaptés à l'évaluation fine de leurs capacités de maintien de l'attention sont pertinents : ils donneraient aux cliniciens des arguments pour proposer des recommandations ou une prise en charge adaptée afin de favoriser l'épanouissement des patients sur les plans personnel, académique et social.

6. Étude 2 : Corrélats électrophysiologiques de l'impulsivité chez les adultes TDAH

6.1. Principe de l'expérience 5 : *Nogodit*

L'Expérience 5 (*Nogodit*) visait à enregistrer les variations d'amplitude des ondes N1, P2, N2 et P3 en ERP lors de la réalisation d'une tâche de Go/Nogo sur une série de stimuli standards ponctuée de rares déviants, en utilisant des stimuli auditifs pour explorer les possibilités de recueillir les variations électrophysiologiques typiques de l'inhibition de réponse dans une modalité sensorielle pour laquelle cette démarche est rare. L'expérience reprenait le principe de l'épreuve *NogoBref* (Expérience 1). En plus de la capacité de ce dispositif expérimental à permettre d'observer les corrélats électrophysiologiques de plusieurs mécanismes impliqués dans le processus d'inhibition, il s'agissait d'évaluer sa sensibilité à la pathologie en comparant la modulation des ondes cérébrales en cas d'inhibition de réponse réussie chez des adultes TDAH et chez leurs contrôles. Afin de s'assurer d'une réaction cérébrale pré-attentionnelle typique (MMN) dans les deux groupes d'adultes à la présentation des rares déviants dans la série de stimuli standards, en dehors d'un effort attentionnel et conscient, la deuxième partie de l'expérience proposait l'écoute passive de la même série de stimuli, alors que l'attention était détournée vers un film muet.

6.2. Hypothèses

Bien que des études récentes en EEG s'accordent à dire que les processus cognitifs impliqués dans les tâches de Go/Nogo sur des stimuli auditifs et visuels sont similaires (Wegmann, Brand, Snagowski, & Schiebener, 2017), la modalité auditive est encore faiblement représentée dans les tests psychométriques évaluant les capacités d'inhibition de réponses. La raison évoquée est la difficulté à observer les corrélats électrophysiologiques (ERP) classiques de l'inhibition de réponse (notamment l'accroissement d'amplitude de la N2 en condition Nogo) si les stimuli sont perçus auditivement. Les épreuves de Go/Nogo auditifs manqueraient donc de validité pour tester l'inhibition de réponse. Pourtant, cette faiblesse pourrait être due à des biais méthodologiques. L'hypothèse est ici que, lorsque ces biais sont écartés en vue de favoriser la mise en jeu d'un véritable processus d'inhibition de réponse, il est possible de recueillir chez des adultes sans pathologie les indices ERP typiques de l'inhibition de réponse, et d'observer une cohérence intra-individuelle entre leurs performances à cette épreuve et leurs performances dans un test d'inhibition de réponse classique et normé en vision.

Les potentiels évoqués (ERP) relevés pendant la réalisation de l'Expérience 5 (*Nogodit*) par des adultes sans pathologie devraient aussi refléter l'implication de divers mécanismes d'inhibition contribuant à la réalisation du processus d'inhibition de réponse (Braver, 2012) avec, en condition Nogo, 1) la diminution d'amplitude de l'onde P2 reflétant le *sensory-gating*, 2) l'accroissement d'amplitude de l'onde N2 reflétant le mode d'inhibition proactif et/ou la gestion réussie d'un conflit, 3) l'augmentation d'amplitude de l'onde P3 reflétant essentiellement une inhibition réalisée de façon réactive.

Chez les adultes TDAH, une répartition atypique de l'implication de ces trois mécanismes devrait se caractériser par une faible diminution de l'amplitude de l'onde N2 par rapport aux contrôles, associée à une forte amplitude de l'onde P3. L'inhibition de réponse serait alors réalisée d'une manière déséquilibrée par rapport aux contrôles puisqu'elle s'opérerait principalement sur un mode réactif.

Ces multiples perturbations observées pourraient également, sur le plan comportemental, cacher des profils de déficits distincts, un mode d'inhibition étant particulièrement déficitaire mais compensé par l'autre chez les adultes TDAH.

6.1. Méthode

6.1.1. Participants

L'Expérience 5 a été proposée à 40 adultes TDAH (21 femmes, 19 hommes ; âge moyen = 30.6 ans, DS = 10.5) ainsi que leurs contrôles appariés en âge et en sexe (21 femmes, 19 hommes ; âge moyen = 29.3 ans, DS = 10.6).

6.1.2. Procédure d'analyse des EEG

6.1.2.1. Enregistrements électrophysiologiques

L'enregistrement EEG et ERP a été réalisé par le biais du système d'acquisition Active-Two de Biosemi comprenant 32 électrodes (Electro-Cap International, INC. Ohio USA) selon le système international 10-20 et 7 électrodes actives externes placées sur le visage : 4 autour des yeux afin d'enregistrer les clignements et mouvements oculaires sur les deux axes (2 *Vertical Electro-OculoGraphy* (VEOG) pour les électro-oculogrammes verticaux ; 2 *HEOG* pour les électro-oculogrammes horizontaux), une électrode sur le nez, et 2 électrodes sur les mastoïdes droite et gauche. Le signal était enregistré avec une bande passante de 0,1 à 100 Hz, la fréquence d'échantillonnage était de 512 Hz et la résolution de l'amplitude de 24 bits. L'expérience a été

programmée avec le logiciel Presentation® (Version 14.9, www.neurobs.com). La présentation des stimuli était synchronisée avec le système d'acquisition ActiView de Biosemi (Version 5.36, (06-02-2006) FR). Les signaux EEG ont été analysés avec le module ERPLAB (version 1.0.0.42 ; Delorme et Makeig, 2004) de la toolbox EEGLAB (version 9.0.2.3b) développée pour le logiciel Matlab (version 8.0.1.604 (R2013b)).

Les enregistrements individuels ont été filtrés de sorte que la bande passante du signal soit de 0,1 à 30 Hz. Les tracés ont été segmentés en époques de 200 ms à 800 ms à partir du début du stimulus en prenant comme ligne de base la fenêtre temporelle précédant le stimulus (-200 à 0 ms). Un rejet automatique des artéfacts a été effectué sur les époques en considérant comme artéfact tout tracé dont l'amplitude dépassait $\pm 100 \mu\text{V}$. Le signal EEG correspondant aux stimuli Go apparaissant tout de suite après un stimulus Nogo, ou correspondant à une erreur (fausse alarme ou omission) a été éliminé. Les tracés individuels ont ensuite été référencés aux mastoïdes.

6.1.2.2. Analyse des données EEG

Les époques recouvraient 1000 ms : 200 ms de ligne de base précédant le début du stimulus sonore suivies de 800 ms post-stimulus. Les époques contenant des activités dépassant $\pm 100 \mu\text{V}$ ont été exclues. De plus, les époques ont été inspectées une à une pour chaque participant afin d'écarter manuellement celles dont le signal était brouillé et qui n'avaient pas toujours été exclues par le filtrage automatique.

Les grandes moyennes des ERPs, l'une pour la condition Go, l'autre pour la condition Nogo, ont été calculées et tracées pour définir la fenêtre temporelle appropriée à la mesure de chaque onde étudiée, en se basant aussi sur les latences utilisées dans la littérature : N1 (100-170) ms, P2 (180-210 ms), N2 (200-290 ms), P3 (300-420 ms).

L'analyse des composantes N2 et P3 a été particulièrement approfondie car elles sont connues depuis longtemps pour être affectées par les conditions expérimentales en Go/Nogo (Eimer, 1993 ; Jodo & Kayama, 1992). Une hypothèse subsidiaire sur la P2 incitait à analyser aussi ses variations. L'analyse de la N1 était réalisée à titre plus exploratoire.

Comme les principales hypothèses portaient sur des différences électrophysiologiques entre les conditions Go et Nogo, selon le groupe, une soustraction (Nogo – Go) a été effectuée pour les ondes N1, P2, N2 et P3, afin de compléter les éléments de réflexion par des analyses de variance sur l'amplitude moyenne, l'amplitude du pic et la latence du pic des $N1_{\text{diff}}$, $P2_{\text{diff}}$, $N2_{\text{diff}}$ et $P3_{\text{diff}}$ ainsi calculées. L'amplitude de la N2 en condition Nogo est réputée pour sa faiblesse en cas de trouble de l'IR, même lorsque celle-ci est réalisée, et le choix de travailler

sur les différences permettait aussi d'anticiper le fait que l'amplitude de la N2 reste parfois positive en condition Nogo, tout en étant plus faible qu'en condition Go (Bokura, Yamaguchi, & Kobayashi, 2005). Présenter les données sous forme de différences rend alors les phénomènes sous-jacents plus clairs. Les données obtenues dans cette expérience n'ont toutefois pas présenté cette particularité, la N2 moyenne étant négative pour les contrôles comme pour les patients, dans toutes les positions, en condition Nogo.

Des analyses de la variance à mesures répétées ont été d'abord réalisées sur trois variables dépendantes (l'amplitude de l'onde, l'amplitude de son pic, la latence de ce pic), avec les facteurs intra-individuels Position pour grouper les données sur l'axe sagittal (Frontal = F3, Fz, F4 ; Fronto-central = FC1, FC2 ; Central = C3, Cz, C4 ; Centro-Pariétal = CP1, CP2 ; Pariétal = P3, Pz, P4) et Condition (Go, Nogo), ainsi que le facteur inter-individuel Groupe (TDAH, contrôles), ceci séparément pour les ondes N1, P2, N2 et P3. La différence (Nogo moins Go) pour effectuer Des analyses de variance à mesures répétées ont aussi été calculées sur les $N1_{diff}$, $P2_{diff}$, $N2_{diff}$ et $P3_{diff}$, avec le facteur intra-individuel Position et le facteur inter-individuel Groupe (TDAH, contrôles).

6.1.3. Stimuli

Le participant réalisait une tâche de Go/Nogo sur une série de 400 items présentés auditivement et répartis en quatre blocs de 100. Chaque item était un stimulus auditif verbal de structure VCV, les voyelles étant toujours /y/. Les fichiers-sons étaient ceux de l'Expérience 1. Chaque bloc comportait 80 cibles (le standard /yty/) et 20 déviants (/ysy/) qui se distinguaient seulement par le mode d'articulation de la consonne. Cette différence phonétique est particulièrement facile à détecter et génère des ondes N2 et surtout P3 particulièrement amples en situation de Go/Nogo (Bedoin et al., 2013b), ce qui permettait d'attendre une bonne sensibilité de l'expérience sur le plan électrophysiologique. Les stimuli ont été enregistrés à partir d'une voix de femme parlant un français standard. Ils étaient diffusés dans un casque audio à un niveau d'écoute dont le confort était vérifié pour chaque participant et leur amplitude maximale était normalisée. Le nombre d'items standards précédant un déviant variait de trois à huit de manière à éviter toute anticipation efficace.

6.1.4. Procédure

Le participant était informé qu'il allait entendre des sons dans le casque audio (un stimulus toutes les deux secondes) et qu'il devrait appuyer sur la touche de réponse vite et fort à chaque écoute du stimulus cible /yty/ (condition Go). Il devait en revanche se retenir d'appuyer pour

les déviants (condition Nogo). Une pause, avec ouverture de la salle d'enregistrement, intervenait entre chaque bloc de 100 items. L'épreuve complète durait 20 minutes.

6.2. Résultats

6.2.1. Onde N2

6.2.1.1. Analyse de l'amplitude de l'onde N2

La comparaison de l'amplitude moyenne dans la fenêtre temporelle de la N2 (200-290 ms) à zéro, au moyen de tests t de Student, montrait en condition Go la même configuration de résultats chez les contrôles et les TDAH : l'amplitude ne se distinguait de zéro sur aucune position (Tableau XXI).

Tableau XXI. Résultats des comparaisons entre zéro et l'amplitude moyenne dans la fenêtre de la N2 (200-290 ms) par des tests t de Student appariés bilatéraux. L'étoile indique une différence significative avec zéro, et donc la présence d'une N2 ($p < .05$).

		POSITION				
		Frontale	Fronto-centrale	Centrale	Centro-pariétale	Pariétale
Contrôles	Go	$t = 0.46, p = .652$	$t = 0.54, p = .590$	$t = 0.76, p = .455$	$t = 1.32, p = .197$	$t = 1.58, p = .125$
	Nogo	$t = -3.41, p = .002^*$	$t = -2.82, p = .009^*$	$t = -2.58, p = .015^*$	$t = -2.07, p = .047^*$	$t = -1.80, p = .083$
TDAH	Go	$t = 0.75, p = .461$	$t = -0.24, p = .814$	$t = -0.38, p = .702$	$t = -1.01, p = .319$	$t = -0.46, p = .648$
	Nogo	$t = 2.05, p = .047^*$	$t = 1.02, p = .313$	$t = 1.58, p = .121$	$t = 1.43, p = .160$	$t = 2.29, p = .028^*$

En condition Nogo, une onde négative se distinguait de zéro, mais avec une topographie différente selon le groupe. Chez les contrôles, cette N2 était recueillie essentiellement sur les électrodes en positions frontale et fronto-centrale, et elle régressait progressivement dans les positions postérieures, comme l'illustre la Figure 90, restant significativement différente de zéro en positions centrale et centro-pariétale, mais pas en position pariétale.

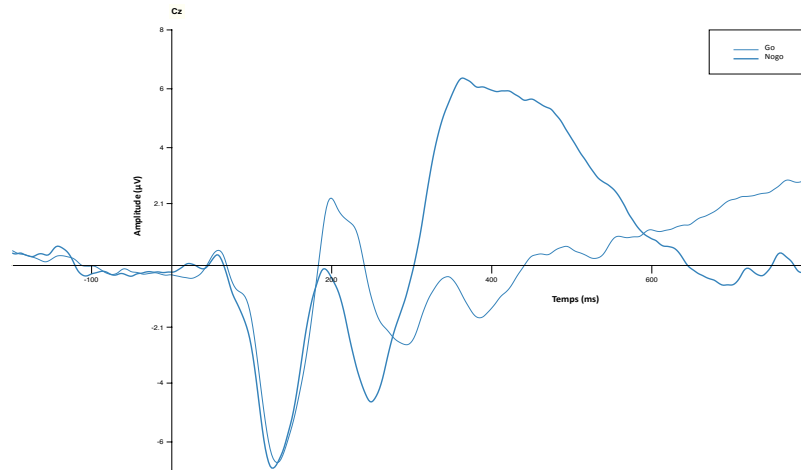


Figure 88. Différence d'amplitude moyenne (μV) des ondes P2, N2 et P3 entre les conditions Go et Nogo sur l'électrode Cz, chez les 40 adultes contrôles.

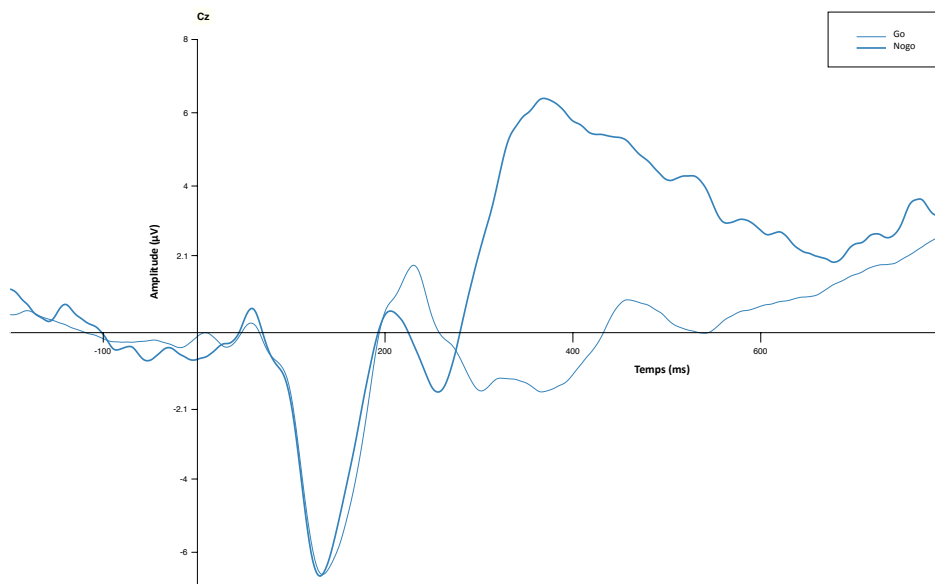


Figure 89. Différence d'amplitude moyenne (μV) des ondes P2, N2 et P3 entre les conditions Go et Nogo sur l'électrode Cz, chez les 40 adultes avec TDAH.

Chez les TDAH, la N2 en condition Nogo se distinguait tout juste significativement de zéro en position frontale ($t(39) = 2.05, p = .047$), le Tableau XXI montre qu'elle ne l'était plus dans les positions plus postérieures (fronto-centrale, centrale et centro-pariétale) alors que c'était le cas chez les contrôles, et elle était significative chez les TDAH là où elle ne l'était pas chez les contrôles : en position pariétale ($t(39) = 2.29, p = .028$). La Figure 90 permet de

résumer en décrivant chez les TDAH une N2 d'amplitude anormalement faible et ne présentant pas l'accentuation classique en régions frontale et fronto-centrale.

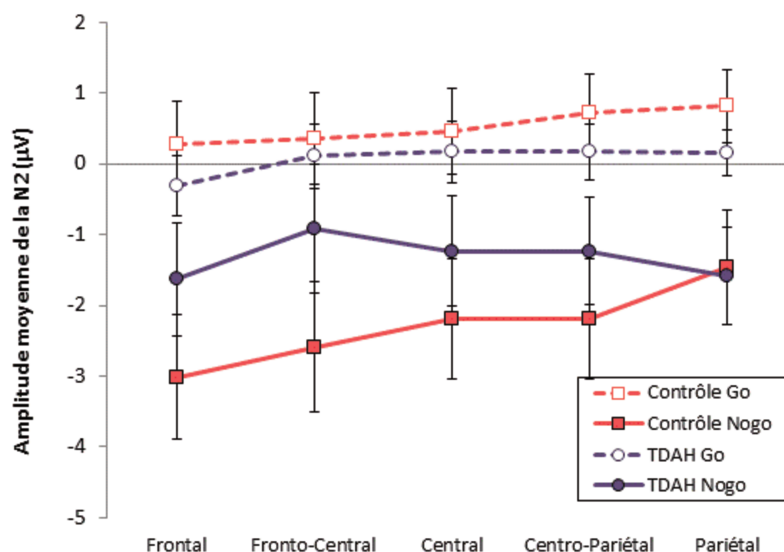


Figure 90. Amplitude moyenne dans la fenêtre 200-290 ms après le stimulus correspondant à la N2, selon le groupe de participants (contrôle, TDAH), la condition (Go, Nogo) et la position des électrodes. Les barres d'erreurs représentent l'erreur-type.

Le deuxième type d'analyse portait sur la $N2_{diff}$ (Nogo – Go). L'analyse sur l'amplitude du pic de la $N2_{diff}$ faisait ressortir un seul effet principal, de taille moyenne : celui du groupe ($F(1, 68) = 4.75, p < .0329, \eta_p^2 = .07$). Le pic de la $N2_{diff}$ était en effet moins négatif chez les patients que chez les contrôles, phénomène généralisé aux cinq positions testées d'après l'absence d'interaction Groupe \times Position ($F(4, 272) = 1.95, p = .8593$) illustrée par la Figure 91.

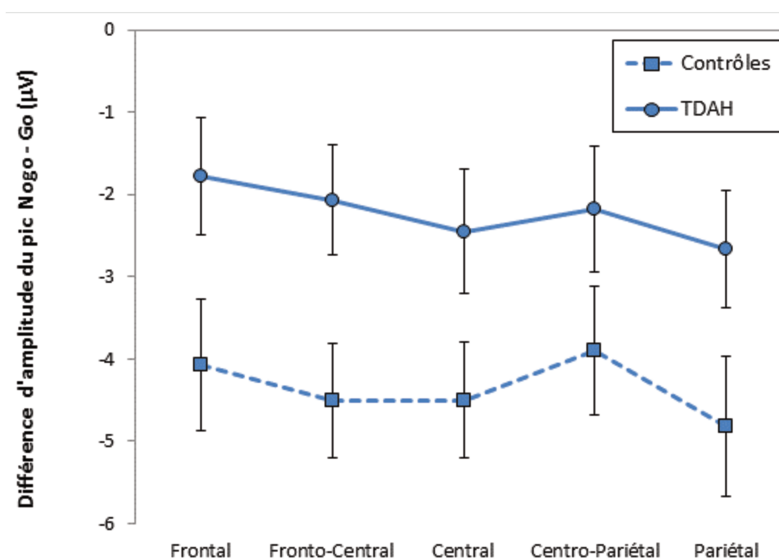


Figure 91. Amplitude du pic de la $N2_{diff}$, calculée comme la différence Nogo – Go, selon le groupe de participants et la position des électrodes. Les barres d'erreurs représentent l'erreur-type.

L'analyse de l'amplitude moyenne de la $N2_{diff}$ (et non de son seul pic) dans la fenêtre 200-290 ms apportait des résultats plus nuancés, avec l'interaction Groupe \times Position ($F(4, 272) = 3.24, p < .0127, \eta_p^2 = .05$). Celle-ci s'expliquait essentiellement par une $N2_{diff}$ significativement plus ample chez les contrôles que chez les patients seulement en position frontale ($t(67.26) = -2.04, p < .0456$), confirmant l'antériorisation de la N2 en condition Nogo seulement chez les contrôles. La Figure 92 montre les groupes se distinguant moins entre eux pour la $N2_{diff}$ en position fronto-centrale (différence non significative, $t(67.95) = -1.87, p < .0654$) et ceci progressivement de moins en moins vers les positions postérieures. En résumé, l'accentuation de la $N2_{diff}$ sur l'axe sagittal avait une topographie opposée entre les groupes : elle s'accroissait progressivement des positions postérieures aux positions antérieures chez les contrôles, mais dans le sens inverse chez les TDAH. Les patients étaient donc atypiques par la faiblesse de leur $N2_{diff}$ en position frontale, mais aussi par le fait que leurs $N2_{diff}$ était maximale sur les électrodes pariétales.

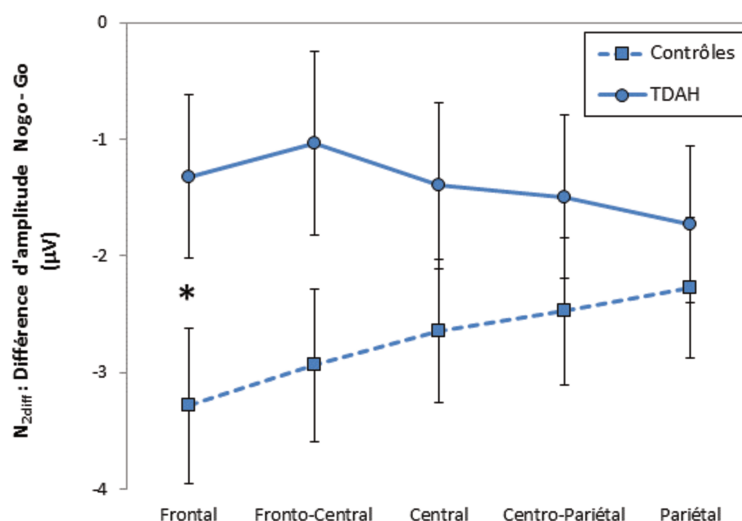


Figure 92. Amplitude moyenne de la $N2_{diff}$, calculée comme la différence Nogo – Go dans la fenêtre 200-290 ms après le stimulus, selon le groupe de participants et la position des électrodes. Les barres d'erreurs représentent l'erreur-type.

Après cette vision d'ensemble que permettait l'analyse de la $N2_{diff}$, l'amplitude moyenne de la N2 a été traitée en séparant les conditions Go et Nogo pour préciser l'origine de la différence de configuration des effets chez les patients et les contrôles. Sur l'ensemble des participants, l'amplitude enregistrée dans la fenêtre de la N2 était négative en condition Nogo (moyenne = -1.68) et significativement différente de celle relevée en condition Go (moyenne = +0.28) ($F(1, 68) = 17.95, p < .0001, \eta_p^2 = .21$), confirmant la possibilité d'observer le corrélat électrophysiologique le plus caractéristique du processus d'inhibition de réponse avec une épreuve de Go/Nogo bien que les stimuli soient auditifs. L'effet principal de la Position était

significatif ($F(1, 68) = 3.22, p < .0133, \eta_p^2 = .05$), et celui du Groupe ne l'était pas ($F(1, 68) < 1$), mais l'interaction Groupe \times Condition \times Position était significative ($F(1, 68) = 3.24, p < .0127, \eta_p^2 = .05$). Elle signalait des effets complexes de la condition, variant avec la position des électrodes, mais différemment selon le groupe.

La Figure 90 montre que, dans la fenêtre temporelle de la N2, l'amplitude moyenne n'était négative en condition Go ni chez les contrôles ni chez les TDAH, les deux groupes ne se distinguant pas sur ce point. Ils se distinguaient par contre en condition Nogo. La N2 des contrôles était alors suffisamment négative pour créer une différence significative avec la condition Go en chaque position : Frontale ($t(29) = 4.92, p < .0001$), Fronto-centrale ($t(29) = 4.49, p < .0002$), Centrale ($t(29) = 4.31, p < .0002$), Centro-pariétale ($t(29) = 3.93, p < .0005$) et Pariétale ($t(29) = 3.76, p < .0008$). Cette différence augmentait grâce à l'accroissement régulier de l'amplitude de la N2 en Nogo sur l'axe postérieur-antérieur. Ce n'était pas le cas chez les patients. Leur N2 en condition Nogo avait une amplitude suffisante pour se distinguer significativement de la condition Go seulement en positions postérieures – Centro-pariétale ($t(39) = 2.15, p < .0379$) et Pariétale ($t(39) = 2.63, p < .0122$) – en non en positions Frontale ($t(39) = 1.89, p = .0660$) et Fronto-centrale ($t(39) = 1.32, p = .1932$), la différence approchant le seuil de significativité en position intermédiaire, Centrale ($t(39) = 2.00, p = .0528$).

En bref, l'ensemble des analyses montrait de façon cohérente que les groupes se différençaient sur deux points : la N2 augmentait davantage chez les contrôles que chez les patients en condition Nogo, et cette augmentation de la N2 accompagnant l'inhibition de réponse croissait des positions postérieures aux positions antérieures chez les contrôles, mais de façon atypique des positions antérieures aux positions postérieures chez les patients TDAH.

6.2.1.2. Analyse de la latence

La latence du pic de la N2 variait avec la position ($F(4,272) = 4.05, p < .0033$) : elle était plus courte en position pariétale (245 ms) qu'en positions centrale (251 ms) et frontale (253 ms), et la Figure 93 montre que cette plus grande précocité en allant des positions antérieures vers les positions postérieures se manifestait de façon particulièrement linéaire en condition Nogo, ceci pour les deux groupes (voir les courbes des deux groupes pratiquement superposées en condition Nogo, Figure 93). Par ailleurs, le pic de la N2 n'était pas significativement plus précoce en condition Nogo qu'en condition Go ($F(1,68) = 2.88, p < .0940$) et il n'y avait pas d'interaction. En résumé, la N2 en condition Nogo survenait avec la même latence dans les deux groupes, et elle était plus courte sur les positions postérieures.

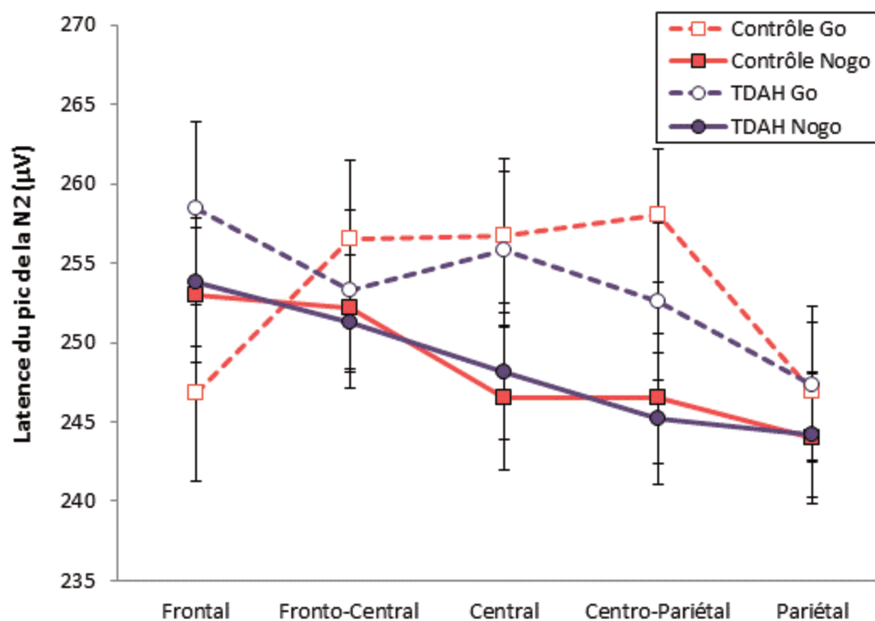


Figure 93. Latence du pic de la N2, selon le groupe de participants (contrôle, TDAH), la condition (Go, Nogo) et la position des électrodes. Les barres d'erreurs représentent l'erreur-type.

6.2.2. Onde P3

6.2.2.1. Analyse de l'amplitude

L'amplitude de la P3 était plus grande en condition Nogo qu'en condition Go, permettant de visualiser la $P3_{diff}$ sur la Figure 94 et d'aborder les effets de façon globale. Cette $P3_{diff}$ variait avec la position ($F(4,272) = 14.41, p < .0001$), croissant régulièrement des positions postérieures vers la position Fronto-Centrale où elle était maximale, avec cependant une réduction en position Frontale pour les contrôles et les patients.

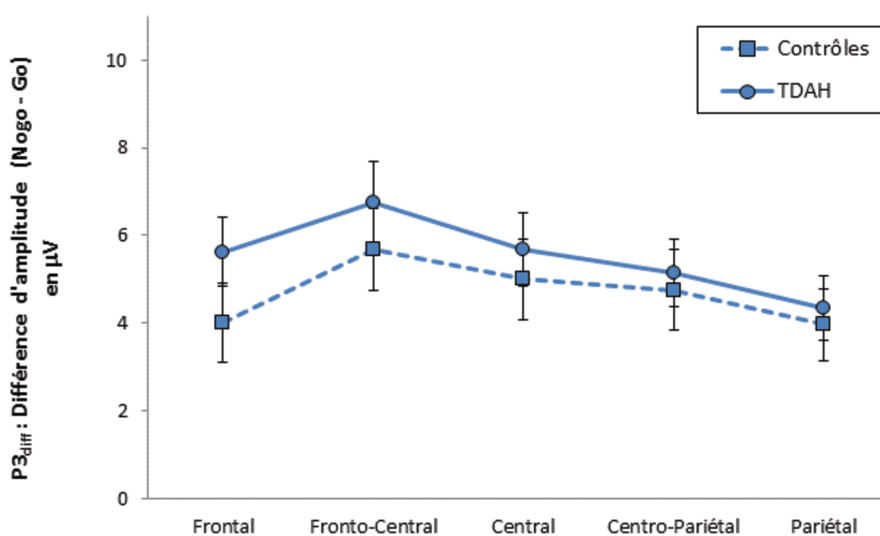


Figure 94. Amplitude moyenne de la $P3_{diff}$, calculée comme la différence Nogo - Go dans la fenêtre 300-420 ms après le stimulus, selon le groupe de participants et la position des électrodes. Les barres d'erreurs représentent l'erreur-type.

L'analyse sur l'amplitude du pic pour la $P3_{diff}$ confirmait cette configuration avec l'effet principal de la Position ($F(4,272) = 16.66, p < .0001$), et l'interaction Groupe \times Position était cette fois significative ($F(4,272) = 3.06, p < .0173$). La Figure 95 montre que cette interaction s'explique par une $P3_{diff}$ plus grande chez les patients que chez les contrôles en positions Frontale ($t(67.22) = -1.28, p = .2047$) et Fronto-centrale, même si ces comparaisons n'atteignent pas le seuil de significativité.

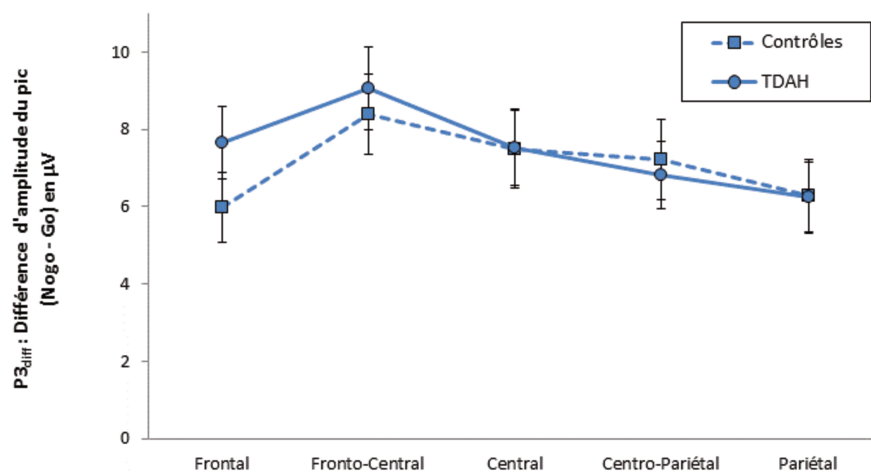


Figure 95. Amplitude du pic de la $P3_{diff}$, calculée comme la différence Nogo - Go, selon le groupe de participants et la position des électrodes. Les barres d'erreurs représentent l'erreur-type.

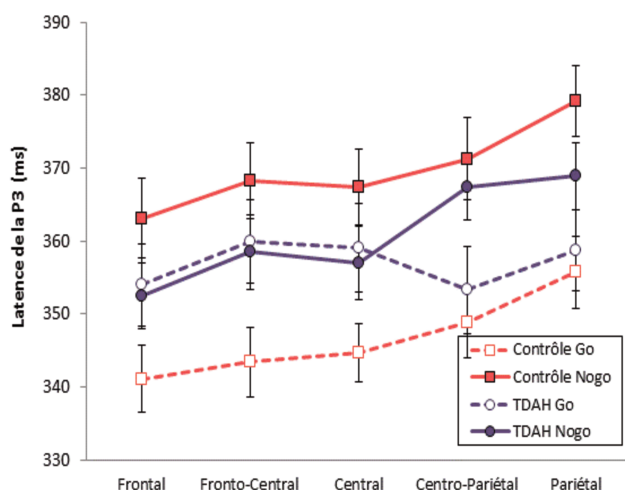
6.2.2.2. Analyse de la latence

La latence de la P3 variait quant à elle avec la position ($F(2,272) = 6.34, p < .0001$) : elle était d'autant plus précoce que la position était antérieure (Figure 7a). Par ailleurs, la P3 était plus tardive en condition Nogo ($F(1,68) = 12.80, p < .0007$) qu'en condition Go et l'interaction Condition \times Groupe ($F(1,68) = 7.90, p < .0065$), illustrée en Figure 96b, montrait que ce retard était significatif chez les contrôles ($t(29) = -4.91, p < .0004$), mais pas chez les TDAH ($t(39) = -0.81, p = .4208$). La Figure 96a précise que la P3 était significativement plus tardive en Nogo qu'en Go dans toutes les positions chez les contrôles, mais seulement en position centro-pariétale chez les patients ($t(39) = -2.44, p < .0193$).

Cette interaction Condition \times Groupe pouvait aussi se lire autrement. Elle indiquait que, par rapport au groupe contrôle, la pathologie TDAH s'accompagnait d'une modulation de la latence de la P3 dans des sens opposés pour les conditions avec et sans inhibition de réponse (Nogo vs. Go). La Figure 96b montre en effet que la P3 en condition Nogo tendait à être plus précoce chez les patients que chez les contrôles ($t(60.66) = 1.48, p = .1432$), alors qu'en

condition Go elle tendait à être plus tardive chez les patients que chez les contrôles ($t(64.41) = -1.82, p = .0734$). Ces phénomènes opposés sont aussi visibles sur la Figure 96a et on lit que, malgré l'absence d'interaction Condition \times Groupe \times Position, la P3 en condition Nogo était plus précoce chez les patients que les contrôles de façon assez homogène, et en condition Go elle était significativement retardée chez les patients par rapport aux contrôles seulement en positions Fronto-Centrale ($t(67.88) = -2.23, p < .0293$) et Centrale ($t(64.14) = -2.00, p < .0499$).

a.



b.

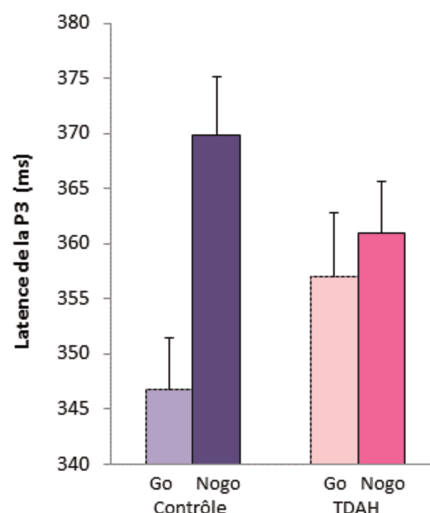


Figure 96. Latence du pic de la P3, selon le groupe de participants (contrôle, TDAH) et la condition (Go, Nogo) selon la position des électrodes (a) ou moyenné sur l'ensemble des électrodes (b). Les barres d'erreurs représentent l'erreur-type.

Ces effets ont aussi été traités à partir de l'analyse de la $P3_{diff}$ (latence Nogo – latence Go). Celle-ci était positive car la P3 était plus tardive en condition Nogo qu'en condition Go. Elle montrait l'effet principal du groupe ($F(1,68) = 7.90, p < .0065$), la latence de la $P3_{diff}$ étant plus grande chez les contrôles que chez les patients. L'observation de la Figure 97 enseigne que cette différence entre les groupes était significative en positions Frontale ($t(66.62) = 2.62, p < .0109$), Fronto-Centrale ($t(67.62) = 2.88, p < .0054$) et Centrale ($t(67.97) = 2.62, p < .0052$), mais l'interaction Groupe \times Position n'étant pas significative ($F(4,272) = 1.48, p = .2093$), l'interprétation de ces comparaisons était délicate.

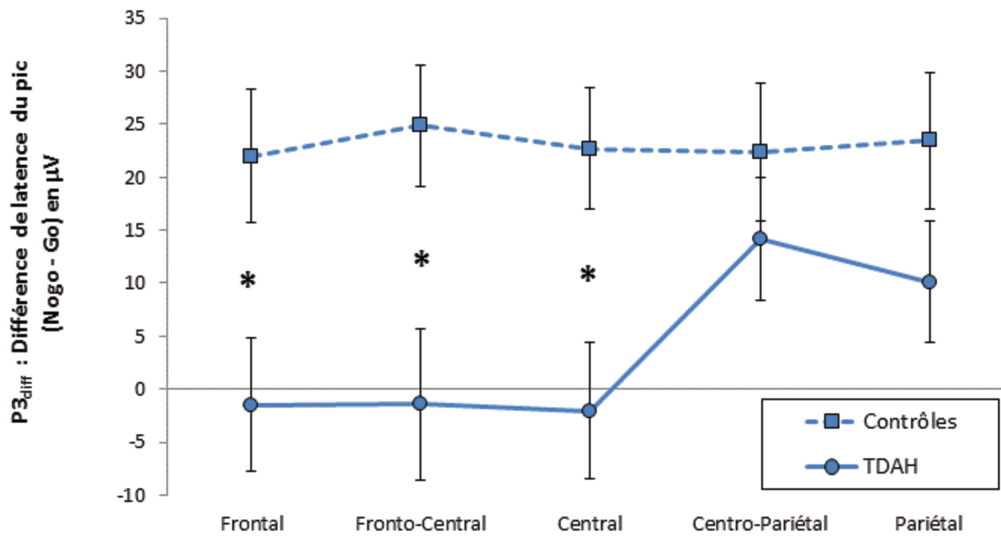


Figure 97. Latence du pic de la $P3_{diff}$, selon le groupe de participants (contrôle, TDAH), la condition (Go, Nogo) et la position des électrodes. Les barres d'erreurs représentent l'erreur-type et les astérisques représentent les différences significatives entre les deux groupes.

6.2.3. Onde P2

6.2.3.1. Analyse de l'amplitude

L'amplitude moyenne de la P2 était plus petite chez les patients que chez les contrôles ($F(1, 68) = 4.78, p < .0322$). Elle variait aussi selon l'électrode ($F(2, 136) = 8.89, p < .0003$) et était maximale en Cz, et en cela significativement supérieure à Fz ($t(69) = 4.94, p < .0001$) mais pas significativement supérieure à Pz ($t(69) = 1.55, p = .1268$). Il n'y avait pas d'effet principal de la condition ($F(1, 68) = 2.79, p = .0995$), mais ce facteur interagissait avec le facteur Electrode ($F(2, 136) = 4.24, p < .0163$) et l'interaction Groupe \times Condition \times Electrode ($F(2, 136) = 4.24, p < .0163$) était également significative.

Illustrée en Figure 98, cette interaction s'expliquait par une amplitude plus grande de la P2 en condition Go qu'en condition Nogo chez les contrôles sur Cz ($t(29) = 2.12, p < .0430$) et Pz ($t(29) = 2.38, p < .0244$) mais pas sur Fz ($t(29) = 1.73, p = .0951$), alors qu'aucun effet significatif de la condition n'était relevé chez les patients, que ce soit sur Fz ($t(39) = -0.79, p = .4321$), Cz ($t(39) = 0.01, p = .9912$) ou Pz ($t(39) = 1.63, p = .1111$). En d'autres termes, une diminution d'amplitude de la P2 en condition Nogo par rapport à la condition Go était observée seulement chez les contrôles, ceci seulement en Cz et Pz.

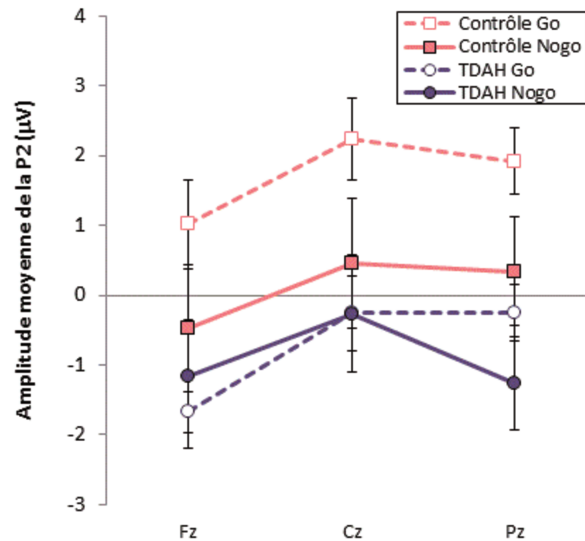


Figure 98. Amplitude moyenne de la P2, selon le groupe de participants (contrôle, TDAH), la condition (Go, Nogo) et la position des électrodes. Les barres d'erreurs représentent l'erreur-type.

La Figure 98 permet de préciser que l'absence d'effet de la condition chez les patients s'expliquait surtout par leur P2 d'amplitude anormalement faible en condition Go par rapport à celle des contrôles sur Fz ($t(60.57) = 3.26, p < .0019$), Cz ($t(64.63) = 3.12, p < .0027$) et Pz ($t(61.95) = 3.48, p < .0010$). Ces faiblesses étaient remarquables car il n'y avait pas, par ailleurs, de différence significative entre les groupes en condition Nogo, en Fz ($t(29) = 1.73, p = .0950$), Cz ($t(63.89) = 0.57, p = .5706$) et Pz ($t(62.07) = 1.56, p = .1237$).

La très faible amplitude de la P2 chez les patients en condition Go ne pouvait être interprétée comme une absence de P2, car un pic positif était présent dans la fenêtre temporelle de la P2, surtout sur Cz. L'analyse de l'amplitude du pic confirmait qu'il était toutefois moins positif chez les patients que chez les contrôles ($F(1, 68) = 4.98, p < .0289$). L'amplitude du pic subissait l'effet principal de l'électrode confirmant la configuration observée sur l'amplitude moyenne ($F(2, 136) = 8.56, p < .0004$) avec un maximum à Cz, en cela supérieur à Fz ($t(69) = 4.78, p < .0001$) et à Pz ($t(69) = 2.71, p < .0086$).

6.2.3.2. Analyse de la latence

La latence du pic de la P2 était plus précoce en condition Nogo qu'en condition Go ($F(1, 68) = 15.27, p < .0003$), plus tardive chez les patients que chez les contrôles ($F(1, 68) = 1.03, p < .0015$), et modulée par la position de l'électrode car plus précoce sur Pz que sur Cz ($t(69) = 2.52, p < .0142$) ou Fz ($t(69) = 2.22, p < .0297$), sans différence entre Cz et Fz ($t(69) = 0.04, p = .9705$), comme le montre la Figure 99. Il n'y avait pas d'interaction.

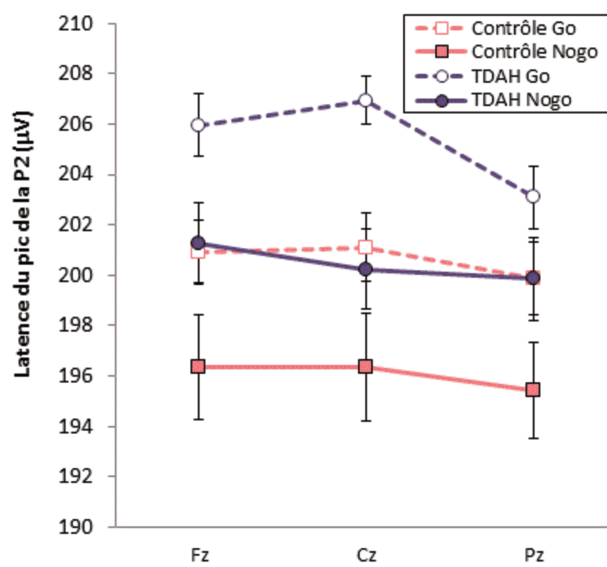


Figure 99. Latence du pic de la P2, selon le groupe de participants (contrôle, TDAH), la condition (Go, Nogo) et la position des électrodes. Les barres d'erreurs représentent l'erreur-type.

6.3. Discussion

L'Expérience 5 était une épreuve de Go/Nogo auditif impliquant la discrimination de syllabes standard et déviantes ne différant que par le trait phonologique de mode d'articulation, cette différence proposant le niveau de difficulté le plus adapté à la mesure des ERPs associés à l'inhibition de réponse (Bedoin et al., 2013b). Nous faisons l'hypothèse d'une réalisation atypique de l'inhibition de réponse chez les adultes TDAH par rapport aux contrôles, avec quatre types d'anomalies : a) une onde P3 de trop faible amplitude reflétant un trouble d'inhibition réactive, b) une N2 très faible ou absente reflétant un déficit d'inhibition proactive ; c) une onde lente tardive dominant le tracé empêchant, chez certains adultes TDAH, l'enregistrement d'une P3 ; d) une amplitude anormalement élevée de la P2 témoignant d'un défaut de filtrage sensoriel.

6.3.1. Particularités des mécanismes inhibiteurs précoces des adultes TDAH

6.3.1.1. Sensory-gating et P2-gating dans une épreuve de Go/Nogo

Il existe très peu d'études sur les mécanismes précoces impliqués dans l'inhibition de réponse chez des patients TDAH à partir d'une épreuve de Go/Nogo. Ces mécanismes sont reflétés par les modulations des ondes P50, N1 et P2. Comparées aux variations des ondes P50 et N1, celles de la P2 constitueraient le reflet le plus fiable du *sensory-gating* (Fuerst, Gallinat, & Boutros, 2007; Rentzsch et al., 2008; Smith, Boutros, & Schwarzkopf, 1994). Dans l'Expérience 5, seule l'onde P2 a été analysée, les autres étant peu lisibles sur les tracés. L'analyse de la littérature montre aussi que les perturbations du *sensory-gating* sont surtout étudiées chez des patients psychotiques (van Tricht et al., 2015). De plus, lorsqu'il s'agit d'inhibition, cette onde est généralement étudiée dans des épreuves passives de perception de paires de stimuli identiques (S1-S2), et rarement des tâches de Go/Nogo, hormis dans certains travaux (Benikos et al., 2013; Gajewski & Falkenstein, 2013; Johnstone et al., 2013; Susan J. Thomas, Gonsalvez, & Johnstone, 2016). L'Expérience présentée ici avait donc la particularité de s'intéresser au *sensory-gating* dans une autre catégorie de patients – des adultes TDAH - et avec une épreuve de Go/Nogo.

Dans une paire de stimuli où S1 et S2 sont présentés successivement, la diminution d'amplitude de la P2 est interprétée comme le reflet d'un mécanisme précoce, mais déjà attentionnel, de *sensory-gating*. Une ample P2 correspondait en effet à une analyse approfondie

du stimulus, alors que sa diminution traduirait un retrait des ressources de traitement, permettant de les préserver pour la suite. Cela empêcherait d'adresser à des niveaux de traitement plus élaborés une information sans grand intérêt puisque identique à la précédente. Dans les épreuves de Go/Nogo, les quelques études rapportant les effets sur l'onde P2 interprètent sa diminution d'amplitude comme un fait positif : le système cognitif détecterait très tôt la présence d'une déviance perceptive et interromprait dès lors l'analyse perceptive, dont l'approfondissement serait inutile : le *sensory-gating* intervient alors dans une situation où il faut répondre ou inhiber volontairement la réponse, alors que les expériences de double-clics enregistrent les réactions cérébrales en situation d'écoute passive, l'attention étant même focalisée sur autre chose, généralement un film.

Il est possible d'imaginer que le *sensory-gating* dans la condition Nogo est bénéfique pour deux raisons. La première est que les ressources cognitives sont peut-être alors plus disponibles pour réaliser des traitements élaborés, relevant des fonctions exécutives, telles que la gestion du conflit entre « répondre » et « ne pas répondre », et la prise en compte de représentations pertinentes pour la tâche (connaissance des règles à suivre, représentations des stimuli associés à la réponse et au retrait de la réponse, représentation des chances que le stimulus a d'être une cible ou un déviant à partir des proportions de cibles et de déviants déjà identifiés...), autant de traitements qui, lorsqu'ils peuvent être réalisés de façon prioritaire et dans de bonnes conditions, contribuent à une inhibition de réponse réalisée sur un mode réfléchi. L'autre apport du *sensory-gating* au processus général conduisant à une inhibition réussie est sans doute de constituer une réponse cognitive interprétée à plus haut niveau comme l'indice d'un changement à opérer dans la réaction aux stimuli, car le stimulus qui vient de se produire n'a pas déclenché l'analyse habituelle. Ce deuxième apport est envisageable dans une tâche active et où la faible proportion de stimuli Nogo rompt l'habitude, comme la tâche proposée dans l'Expérience 1.

6.3.1.2. Une P2 enregistrée en Go/Nogo présentant des caractéristiques classiques.

Dans l'Expérience 5, l'onde P2 est bien présente et ses caractéristiques sont classiques. Son amplitude maximale est centro-pariétale comme d'autres études le décrivent (Barry et al., 2007; Borchard, Barry, & De Blasio, 2015), son pic est particulièrement positif en position centrale, ici en Cz, et sa latence est plus précoce en Pz qu'en Cz et Fz, l'ensemble suggérant une topographie centro-pariétale. Certaines études avec le paradigme de paires de clics rapportent les caractéristiques de l'onde P2 seulement pour Cz (Lijffijt et al., 2009; van Tricht et al., 2015). Dans les épreuves de Go/Nogo, la P2 avait déjà été décrite comme dominante en position

centrale, plus ample qu'en positions frontale ou pariétale même lorsque l'amplitude était mesurée à partir de moyennes impliquant l'électrode médiane, une électrode à droite et une autre à gauche (Johnstone et al., 2007). Se limiter aux électrodes médianes (Fz, Cz et Pz) est courant dans l'étude de la P2 et se justifie dans l'Expérience 5 par l'observation de son amplitude significativement plus grande sur les électrodes médianes que sur les électrodes latéralisées (Barry et al., 2007; Johnstone et al., 2007), y compris chez des enfants TDAH non traités par méthylphénidate (Lawrence et al., 2005).

Par ailleurs, quelques études ont montré que l'amplitude de la P2 diminue en condition Nogo (Benikos et al., 2013; Gajewski & Falkenstein, 2013; Liu, Cao, Chen, & Wang, 2017), ce qui est le cas dans notre groupe d'adultes contrôles, et les données confirment donc ce phénomène encore peu documenté.

6.3.1.3. Particularités de l'onde P2 des adultes TDAH : faiblesse atypique en condition Go.

Les résultats de l'Expérience 5 en Go/Nogo ont montré une onde P2 modulée chez l'adulte à la fois par la pathologie TDAH et par la condition expérimentale, ceci de façon plus ou moins intense selon la position des électrodes médianes sur l'axe sagittal.

La P2 existe bien chez les adultes TDAH, la Figure 12 témoigne de son pic, mais cette onde est globalement moins ample chez les patients que chez les contrôles. L'aspect le plus important est que cette faiblesse s'explique essentiellement par une amplitude anormalement petite en condition Go chez les patients sur Fz, Cz et Pz. Cet affaiblissement de la P2 en cas de TDAH est beaucoup plus discret – et non significative – en condition Nogo quelle que soit l'électrode. La particularité des patients consiste donc surtout en une P2 anormalement faible en condition Go.

Observés hâtivement, les résultats auraient pu donner lieu à une autre interprétation. Comme l'étude de la MMN ou des ondes N2 et P3, les résultats auraient pu être avant tout présentés sous la forme d'une $P2_{diff}$, mettant l'accent sur la taille du *sensory-gating*, sans prendre garde à ce qui détermine sa taille : non seulement sa diminution en condition Nogo, mais aussi son amplitude en condition Go. Les Figures 11 et 12 permettent de se rendre compte que la $P2_{diff}$ aurait été de taille anormalement faible chez les patients, et en rester là aurait masqué l'origine du phénomène : l'important est que l'étroitesse de cette différence en cas de TDAH s'explique surtout par la faible amplitude de la P2 en condition Go, et très peu par une P2 anormalement ample en Nogo. En condition Go, l'amplitude moyenne dans la fenêtre temporelle de la P2 n'est positive sur aucune des trois électrodes analysées, et il est alors

difficile pour les patients de réduire cette amplitude pour produire un *sensory-gating* en présence d'un déviant (Nogo).

6.3.1.4. Particularités du P2-gating des adultes TDAH : faible et seulement postérieur.

Un seul élément suggère une modulation également atypique de la P2 chez les patients en condition Nogo : le pic (et non la moyenne d'amplitude) de la P2 est positif chez les patients en condition Go sur Cz et Pz, alors qu'en condition Nogo il tend à diminuer en région postérieure (Pz), reproduisant de manière atténuée le *sensory-gating* attendu. Cependant cette diminution du pic de la P2 en Nogo est non seulement très faible, mais aussi atypique dans la position où elle est enregistrée : sur Pz et non sur Cz. Le pic de la P2 reste d'ailleurs positif en Nogo sur l'électrode Cz. Cette observation se base sur l'issue d'une interaction Groupe × Condition × Electrode non-significative et l'interprétation est formulée avec prudence, mais il semble que le mécanisme de *sensory-gating* ne soit pas inexistant chez les adultes TDAH, et il s'exprime de façon très faible et restreinte à la position postérieure.

6.3.1.5. Faible amplitude de la P2-Go comme indice de pathologies.

L'amplitude anormalement faible de la P2 chez les adultes TDAH est un phénomène répertorié dans d'autres pathologies. Une faible différence de P2 entre les conditions S1 et S2 dans les épreuves de paires de clics serait, d'après une étude sur des jumeaux, une caractéristique particulièrement héritable génétiquement, et les auteurs parlent à son sujet d'un endophénotype utile pour de futures études génétiques sur les troubles du *sensory-gating* dans la psychopathologie (Anokhin, Vedeniapin, Heath, Korzyukov, & Boutros, 2007). L'anomalie observée dans l'Expérience 5, essentiellement due à une faible amplitude en condition Go est analogue à des observations faites dans d'autres pathologies, mais pas dans toutes.

Grâce au suivi longitudinal de personnes présentant un risque élevé de vivre des épisodes psychotiques, une recherche apporte des informations sur les potentiels évoqués auditifs dans une épreuve de paires de clics (S1-S2) chez toutes ces personnes avant qu'aucun épisode psychotique n'ait eu lieu, et immédiatement après un premier épisode psychotique vécu par 18 participants. Ces manifestations électrophysiologiques sont comparées à celles des participants à risque également testés une deuxième fois, mais n'ayant pas eu d'épisode psychotique (van Tricht et al., 2015). Seuls les patients ayant vécu un tel épisode ont présenté, lors du deuxième enregistrement, une P2 anormalement faible associée à S1 (analogue à la

condition Go) et une diminution de la $P2_{diff}$ davantage explicable par la faiblesse de la P2 en réponse à S1 que par l'absence de sa diminution en réponse à S2 (analogue à la condition Nogo). Malheureusement, cette défaillance de la P2 associée à S1 ne peut servir d'indicateur pour les risques de décompensation clinique, car avant que les participants n'aient eu un épisode psychotique cette défaillance ne différait pas entre ceux qui ont ensuite vécu un tel épisode et ceux qui n'en n'ont pas eu. La faiblesse du *sensory-gating* due à une faible P2 en condition Go indiquerait donc surtout qu'un patient à risque de psychose a déjà vécu un épisode psychotique.

En dehors de la psychose, des patients avec un trouble obsessionnel compulsif (TOC) ont été testés, et ceci avec une épreuve de Go/Nogo, comme dans notre Expérience 5 (Susan J. Thomas et al., 2016). L'amplitude de leur P2 en condition Go s'est avérée significativement plus faible que chez les contrôles sans pathologie, mais aussi plus faible que chez des patients atteints d'autres pathologies telles que des attaques de panique ou d'un trouble anxieux. Les patients avec un TOC, ceux ayant déjà vécu un épisode psychotique, et nos patients TDAH adultes se caractérisent donc par la faiblesse de leur *sensory-gating* davantage expliqué par un déficit de réponse perceptive à une nouvelle stimulation sensorielle que par un intense déficit d'inhibition précoce. Toujours en dehors de la psychose, et même de la pathologie, la P2 en condition Go est moins ample et les réponses anormalement rapides chez les adultes si l'épreuve de Go/Nogo est réalisée immédiatement après un stress (réalisation d'un exercice d'arithmétique difficile, plutôt que facile) (Qi, Gao, & Liu, 2017). Le stress réduirait donc la quantité de ressources attentionnelles allouées à une tâche. Ce n'est pas le cas de toute source d'excitation car, au contraire, la P2 en condition Go est anormalement ample chez les adultes consommateurs de plusieurs drogues s'il y a parmi elles l'ectasie (Roberts et al., 2013), ainsi que chez des adultes ayant consommé du café plutôt qu'un placebo et chez qui aucun effet de la caféine ne se produit sur la P2 en condition Nogo (Barry et al., 2007). Notons enfin qu'il existe des pathologies dans lesquelles les difficultés dans une tâche d'inhibition de réponse ne se traduisent pas une P2 trop ample, et non trop faible, ce qui met en valeur la particularité observée chez les adultes TDAH. Une P2 anormalement ample en condition Go fait par exemple partie des anomalies enregistrées dans une épreuve auditive de Go/Nogo chez des enfants atteints de troubles dû à l'alcoolisme fœtal (Steinmann et al., 2011) et dont les déficits dans cette tâche d'inhibition de réponse n'apparaissent pas si seules les performances sont évaluées.

Sur ce plan, les adultes TDAH de notre expérience rejoignent donc les patients ayant vécu un épisode psychotique, celles atteintes d'un TOC, et les adultes sans pathologie venant de subir un stress. L'analyse de la P2 dans l'épreuve de Go/Nogo indique en effet chez eux

l'absence du corrélat électrophysiologique d'un *sensory-gating*, mais ceci essentiellement à cause d'une P2 d'amplitude anormalement faible après les stimuli cibles (Go) plutôt qu'à cause d'un déficit d'inhibition précoce de l'analyse perceptive des stimuli déviants (Nogo). L'onde P2 anormalement faible à l'écoute du stimulus S1 dans une paire de stimuli identiques, ou d'un stimulus Go, traduit donc chez ces patients un traitement trop superficiel de l'information auditive, étant donné ce que cette onde est censée refléter (Lijffijt et al., 2009). Les difficultés des patients TDAH sont classiquement décrites en termes de déficit d'inhibition. Cependant, l'Expérience 5 révèle chez eux une autre anomalie, sous-jacente au déficit d'inhibition/filtrage précoce. Dans la fenêtre temporelle de l'onde P2, l'anomalie présentée par les adultes TDAH est surtout de ne pas produire de réaction cérébrale signalant une différence entre l'approfondissement du traitement qui sera à faire pour les stimuli sonores selon qu'ils risquent de nécessiter une réponse ou non. Les déviants n'émergent donc pas à ce niveau précoce, mais déjà attentionnel, du traitement perceptif (Benikos et al., 2013; Sklar & Nixon, 2014), aucun signal précoce n'est alors adressé aux traitements de plus haut niveau à ce sujet, ce qui diminue les chances de traiter les stimuli de façon différente selon leur statut. Chez les adultes TDAH, la distribution des ressources attentionnelles pour le traitement des stimuli auditifs est faible quel que soit leur contenu.

Étant donné que la P2 serait générée par le cortex auditif associatif et le cortex frontal (Faugere et al., 2013), il est difficile de savoir si la faiblesse de la P2 chez les adultes TDAH pour écouter des stimuli qui nécessitent un traitement relativement approfondi en écoute passive (S1 dans les expériences de double clics) ou pour décider de déclencher une réponse motrice (stimuli Go) est attribuable à un dysfonctionnement de l'une ou l'autre des aires de ce réseau cérébral. Il s'agit en tout cas du reflet d'un défaut de régulation top-down des ressources de traitement allouées au monde sonore (Näätänen, 1992), entraînant une distribution équivalente de l'attention pour la poursuite de l'analyse des stimuli selon leur pertinence. L'Expérience 5 nous apprend que le mécanisme précoce déterminant la distribution des ressources attentionnelles devant permettre de mieux traiter les stimuli sonores déclenche la libération de ces ressources de façon indifférenciée pour les stimuli pertinents ou non, mais aussi qu'il en distribue anormalement peu. Les mécanismes auditifs de plus haut niveau intervenant ensuite sont certainement atypiques et moins performants en partie à cause de cela. Selon Stock, Popescu, Neuhaus, & Beste (2016), l'inhibition dans les tâches de Go/Nogo est souvent centrée sur la mesure de l'onde N2, mais celle-ci se produirait trop tardivement pour refléter la cascade de traitements apportant au participant les informations utiles à un comportement adapté, alors que l'observation de la P2 associée à la condition Go peut informer sur des mécanismes de

distribution de l'attention plus précoces. L'étude de la P2 dans l'Expérience 5 visait à apporter des éléments à ce propos, et sur leurs particularités dans le cas des adultes TDAH.

6.3.1.6. Particularités de la P2-Go selon les pathologies

L'observation précise de ce qui se produit dans la fenêtre temporelle de la P2 pour les deux types de stimuli fait aussi ressortir des différences entre pathologies, ce qui est intéressant en termes cliniques. Par exemple, en condition Go, une P2 anormalement faible est décrite sur les électrodes postérieures chez les patients atteints d'un TOC, ce qui n'est pas le cas chez les adultes TDAH.

La configuration des résultats des adultes TDAH est plus proche de ce qui est observé en cas de schizophrénie. Des recherches ont en effet décrit un *sensory-gating* faible dans cette pathologie psychiatrique, surtout si l'usage de drogues est au premier plan dans le profil du patient (Nash N. Boutros, Korzyukov, Oliwa, Struve, & Jansen, 2004). Les signes apparents d'une absence de *sensory-gating* sont interprétés avec prudence chez ces patients, de deux façons. Dans la schizophrénie, l'absence de diminution de la P2 au stimulus S2 par rapport au stimulus S1 dans les expériences de paires de clics pourrait bien sûr traduire un déficit d'habituation à des stimuli auditifs répétés (Adler et al., 1990; Clementz et al., 1997). Mais cette absence de diminution de la P2 au stimulus S2 s'expliquerait surtout par un déficit de l'enregistrement sensoriel lors de S1 (Nash N. Boutros et al., 2004; Brockhaus-Dumke et al., 2008; Johannesen et al., 2005; van Tricht et al., 2010, 2015). Une P2 anormalement faible après le premier stimulus d'une paire de clics est d'ailleurs confirmée chez des patients à haut risque de schizophrénie à cause du syndrome de délétion (22q11DS) (Tomescu et al., 2015). Cette dernière interprétation est cohérente avec les résultats analysés chez les adultes TDAH de notre expérience, sans que cela exclue totalement, nous l'avons vu en position centrale, une petite défaillance de leur *sensory-gating* à cause d'un déficit d'inhibition précoce.

Sur le plan des latences, la P2 des adultes TDAH de l'Expérience 5 se singularise de celle des adultes contrôles par survenue plus tardive en conditions Go et Nogo. La latence de la P2 augmente pour les conditions Go et Nogo lorsque la tâche devient plus difficile (Gajewski & Falkenstein, 2013; Susan Jennifer Thomas, Gonsalvez, & Johnstone, 2009), ce qui suggère la difficulté des adultes TDAH à réaliser l'expérience de Go/Nogo. Avec l'augmentation en âge entre 10, 20 et 35 ans, et donc avec la maturité cognitive, la latence de la P2 comme celle des ondes N2 et P3 diminue dans une épreuve de Go/Nogo auditive (Johnstone, Pleffer, Barry, Clarke, & Smith, 2005) et la latence anormalement longue de la P2 n'est donc pas un aspect positif. Elle s'allonge d'ailleurs avec le vieillissement chez les adultes sans pathologie, même

si leur vitesse de réponse en Go/Nogo n'augmente pas (Barry, De Blasio, & Cave, 2016). Le retard du pic de la P2 semble un indice assez subtil de pathologie observé par exemple chez des enfants souffrant de troubles causés par l'alcoolisme fœtal et dont les performances ne suffisent pas à révéler les particularités en discrimination de stimuli et en inhibition de réponse (Gerhold et al., 2017). Cet allongement de la latence de la P2 n'est pas lié à un état d'excitation global comme il serait possible de l'attendre en cas de TDAH, puisque, tout en ayant un effet amplificateur sur cette onde en condition Go, la caféine ne ralentit pas sa latence (Barry et al., 2007). Les patients atteints de sclérose en plaque présentent aussi une augmentation de latence de la P2 (Covey, Shucard, & Shucard, 2016). Elle va en principe de pair avec un ralentissement des TR (Gajewski & Falkenstein, 2013) et avec une augmentation des fausses alarmes (Thomas, Gonsalvez, & Johnstone, 2014) ce qui est le cas d'après les données comportementales des TDAH dans l'Expérience 1.

6.3.1.7. Déficits sous-jacents révélés par les anomalies de la P2-Go chez les adultes TDAH.

La faible amplitude de la P2 chez les adultes TDAH en condition Go, ou chez des patients psychotiques en condition S1 indiquerait une analyse anormalement superficielle du stimulus Go, traitement qui recouvrirait des processus attentionnels précoces incluant l'identification du stimulus et la comparaison entre ce qui est prédit (l'attente d'un standard) et la représentation du stimulus en cours (Steele et al., 2014). Ce traitement central reflété par la P2 recouvrirait la discrimination et la classification du stimulus (Lindholm & Koriath, 1985). Dans une expérience visuelle où le stimulus Go apparaît sur une image qui représente parfois quelque chose de dangereux, la P2 est particulièrement ample et de latence tardive chez des personnes sans pathologie, sans doute parce que la potentialité d'un danger requiert un traitement plus détaillé de l'information (Liu et al., 2017), ce qui est un bon argument pour soutenir qu'une P2 de faible amplitude traduit au contraire un traitement perceptif peu approfondi. Une P2 trop faible serait donc défavorable à la précision de l'identification.

Pour en connaître les raisons, trois anomalies ont été évoquées. Étant donné qu'une P2 anormalement faible n'est pas spécifique au TDAH puisqu'on la décrit aussi en cas de psychoses, de TOC (Thomas, Gonsalvez, & Johnstone, 2016) ou de crises de panique (Wang et al., 2003), cette particularité pourrait être due à une anomalie plus générale. Van Tricht et al. (2015) parlent à ce propos d'un déficit de l'enregistrement de S1 dans l'épreuve de paires de clics, ajoutant une dimension mnésique aux traitements cognitifs reflétés par la P2, et donc aussi potentiellement déficitaires chez les adultes TDAH. Une faible P2 en condition Go pourrait aussi traduire un déficit de vigilance, d'*arousal* (i.e., éveil) (Dowman, 2004), et là encore la

faible vigilance est un phénomène décrit en cas de TDAH. La latence de la P2, que ce soit en condition Go ou Nogo, est significativement plus grande dans notre groupe d'adultes TDAH que chez leurs contrôles. Enfin, la taille de l'onde P2 serait liée à l'activité de la sérotonine (Hegerl, Gallinat, & Juckel, 2001), et sa faiblesse pourrait résulter, fondamentalement, de perturbations de la sérotonine dans le traitement de l'information et le maintien d'un niveau d'arousal (éveil) adapté. Cette perturbation sérotoninergique a été mis en lien dans le TDAH avec une faible activité de l'allèle 5-HTTLPR (impliquée dans le transport de la sérotonine) et pourrait en partie expliquer l'intensité des symptômes (Brinksma et al., 2017).

6.3.2. Particularités de l'inhibition réfléchie des adultes TDAH

Des travaux conduits auprès d'enfants TDAH avec des épreuves de Go/Nogo ont fait apparaître des différences entre leurs potentiels évoqués et ceux d'enfants contrôles pour des composantes précoces comme l'onde P2, mais aussi des composantes tardives comme la N2 et la P3 (Smith, Johnstone, & Barry, 2004). L'analyse des données dans l'Expérience 5 a fait ressortir des particularités pour ces dernières chez des patients TDAH adultes, et apportent des arguments aux hypothèses énoncées.

6.3.2.1. Une N2-Nogo correcte pour sa précocité

Sur le plan de la latence de la N2, les deux groupes se distinguaient peu. La latence de la N2-Nogo était tout à fait superposable entre les deux groupes et avait la même distribution topographique : d'autant plus précoce que la position était postérieure. D'autres travaux ont montré qu'un retard de la N2-Nogo peut être provoqué, par exemple, par la fatigue mentale artificiellement induite par un harassant travail de conduite automobile réalisé avant l'expérience (Guo et al., 2018). Bien que la pathologie TDAH soit souvent associée à la description d'une grande fatigue chez les patients, celle-ci ne provoque pas de retard du déroulement du mécanisme relativement précoce reflété par la N2-Nogo dans le processus d'inhibition. Qu'il s'agisse de gestion du conflit ou d'un mécanisme lui-même plus directement inhibiteur, proactif et non-moteur, ce qui est reflété par la N2-Nogo était réalisé par les patients à une vitesse normale, sans retard comme aurait pu l'expliquer une certaine fatigue chronique, et sans accélération comme aurait pu l'expliquer la précipitation dont font preuve ces patients sur le plan comportemental.

L'effet de la condition était faible sur la latence dans cette expérience. La N2-Go était un peu plus tardive que la N2-Nogo dans les deux groupes, mais de façon très atténuée et non

significative. Cette tendance pointait dans le même sens que celle décrite chez des personnes sans pathologie, dès 1987 (Mäntysalo & Näätänen, 1987).

6.3.2.2. Une N2-Nogo anormalement faible

Si elle n'était pas retardée, la N2-Nogo des adultes TDAH était en revanche d'amplitude anormalement faible, particulièrement sur les électrodes antérieures, alors que la N2 est en général nettement plus négative en condition Nogo qu'en condition Go (Eimer, 1993; van Boxtel et al., 2001). Il s'agirait d'une N2b, car liée à l'attention et au choix volontaire (Patel & Azzam, 2005). Une N2-Nogo si faible reflèterait une inhibition réalisée avec peu d'investissement de ressources dans la situation (Falkenstein et al., 1999; Jodo & Kayama, 1992). La N2 associée à l'IR est en effet petite chez les adultes commettant beaucoup de fausses alarmes (Falkenstein, Hoormann, & Hohnsbein, 1999) et chez ceux dont l'impulsivité conduit à la violence (C.-Y. Chen et al., 2005).

La trop petite amplitude de la N2-Nogo chez les patients est conforme à l'hypothèse posée dans cette thèse à propos des adultes TDAH et réplique un effet déjà observé dans cette pathologie, mais chez des enfants (Pliszka, Liotti, & Woldorff, 2000). Cette faiblesse de la N2-Nogo est cependant plus rarement étudiée à partir d'expériences de Go/Nogo que de Stop-Signal, elle l'est encore moins si les stimuli sont auditifs et s'il s'agit d'adultes (voir néanmoins Barry et al., 2009).

Une N2-Nogo de faible amplitude n'est cependant pas spécifique au TDAH. Bien que celle faiblesse ne soit pas systématique en cas d'addiction puisqu'elle n'apparaît pas chez les consommateurs de cannabis (Maij, van de Wetering, & Franken, 2017), elle est décrite en cas de dépendance au tabac (Luijten et al., 2011). Elle est aussi observée dans la maladie de Parkinson (Bokura, Yamaguchi, & Kobayashi, 2005) et en cas de tumeur sur l'hypophyse (Cao et al., 2017). L'étude de Kaiser et al. (2003) auprès de patients dépressifs a aussi rapporté une réduction de l'amplitude de la N2-Nogo, alors que la P3-Nogo était d'amplitude normale.

6.3.2.3. Un déséquilibre des modes d'inhibition réfléchi et réactif

Chez les adultes TDAH, notre hypothèse était un peu différente de cette dernière observation. Il était attendu que la réduction de la N2-Nogo aille de pair avec une P3-Nogo non seulement intacte, mais aussi particulièrement forte, traduisant chez les adultes TDAH l'instauration d'un mode d'inhibition qualitativement très particulier. Cela irait dans le sens d'une N2 et d'une P3 témoignant de modes d'inhibition différents. Le mode d'inhibition réactif reflété par la P3-Nogo était supposé particulièrement investi par les adultes TDAH pour

maintenir un niveau de performances correct. Les données confirment cette hypothèse, en montrant une P3-Nogo plus ample chez les adultes TDAH que chez les contrôles sur la position où, justement, leur N2-Nogo est significativement plus faible que celle des contrôles : la position frontale. Nous reviendrons sur ce résultat à propos de la P3.

La deuxième particularité de la N2-Nogo chez les adultes TDAH était sa distribution atypique sur l'axe sagittal. Cette observation permet d'aller au-delà de la faible amplitude de cette onde observée en condition Nogo, faiblesse peu spécifique aux patients TDAH. Chez les contrôles, la N2-Nogo était maximale en position frontale et encore très ample en position fronto-centrale : elle répliquait en cela des données classiques (Eimer, 1993) ou récentes (Tarantino, Vindigni, Bassetto, Pavan, & Vallesi, 2017). Cette répartition spatiale propre à la condition Nogo correspond à une antériorisation de la N2. Classiquement rapportée chez les personnes sans pathologie, elle refléterait un mécanisme d'inhibition frontal (Falkenstein et al., 1999; Kopp, Mattler, Goertz, & Rist, 1996), la source étant fronto-centrale d'après des données en imagerie cérébrale (Bokura, Yamaguchi, & Kobayashi, 2001). Les données de Johnstone et al. (2007) chez des enfants sans pathologie montrent que l'amplitude de la N2-Nogo frontale est corrélée à la réussite de l'inhibition de réponse, et elle témoigne donc bien, telle qu'enregistrée en cette position, d'un mécanisme déterminant pour l'inhibition de réponse, qu'il s'agisse de gestion de conflit, ou d'un mécanisme plus directement inhibiteur et proactif. Chez les adultes contrôles de l'Expérience 5, la N2-Nogo était bien maximale en position antérieure et s'atténuait progressivement en passant vers les positions postérieures jusqu'à ne plus être significative en position pariétale. Par contre, chez nos adultes TDAH, la N2-Nogo s'accroissait légèrement en position frontale, mais anormalement peu (la N2-Nogo se distinguait alors tout juste de zéro). Cette anomalie en position frontale a également été observée sur le plan neurophysiologique car en cas de TDAH le cortex frontal n'exercerait pas correctement sa modulation sur les aires sous-corticales, notamment le striatum, dont la désinhibition réduirait la régulation du fonctionnement moteur (Solanto, 2002). C'est d'ailleurs seulement dans cette position très antérieure que la $N2_{diff}$ était significativement plus faible chez les patients que chez les contrôles. Ce déficit d'amplitude de la N2-Nogo confirme que les adultes TDAH, bien que relativement performants dans l'épreuve de Go/Nogo, n'effectuent pas l'inhibition de réponse d'une manière standard.

6.3.2.4. Un déséquilibre antérieur-postérieur de l'onde N2-Nogo

L'idée d'un fonctionnement inhibiteur qualitativement atypique chez les adultes TDAH est renforcée par une autre anomalie observée sur le plan topographique. Chez les TDAH, la N2-Nogo était significativement différente de zéro en position pariétale, position où la N2-

Nogo des contrôles s'était au contraire tellement amoindrie qu'elle n'était plus différente de zéro. Comparée à leur N2-Go, la N2-Nogo des patients était significativement plus négative seulement en positions centro-pariétale et pariétale.

Cette position postérieure de la N2-Nogo rappelle celle qui a été observée dans deux études chez des enfants, qu'ils soient TDAH ou non (Johnstone et al., 2009; Spronk, Jonkman, & Kemner, 2008). Tout se passe comme si, chez les adultes TDAH, le mécanisme reflété par la N2-Nogo était réalisé sur la base d'activations cérébrales peu typiques pour des adultes et qui demeurent dominantes chez eux, en raison de leur pathologie, et malgré leur maturité. L'implication des aires frontales semble insuffisante et le recrutement de régions postérieures pourrait refléter une alternative exploitée par ces patients. Le réseau normalement impliqué dans la génération de la N2-Nogo n'implique pas que des régions frontales et préfrontales, mais aussi, entre autres, pré-SMA et des aires pariétales inférieures de façon bilatérale (Simmonds, Pekar, & Mostofsky, 2008). La N2-Nogo est même apparue comme particulièrement négative sur l'électrode Pz dans une étude chez des adultes sans pathologie (Melynyte, Ruksenas, & Griskova-Bulanova, 2017). Il s'agissait d'une expérience de Go/Nogo auditif, comme ici, mais dans laquelle les items Go étaient en même proportion que les items Nogo. Une $N2_{diff}$ n'est alors apparue chez les adultes qu'en position pariétale. La proportion des deux types d'items est sans doute déterminante pour la réalisation de l'inhibition de réponse, car une N2 postérieure a aussi été décrite dans des expériences de Go/Nogo ainsi conçues (Folstein & Van Petten, 2008). Préserver une plus grande proportion d'items Go semble important pour assurer l'automatisation de la réponse, et donc la nécessité d'un processus d'inhibition plutôt que de simple classification des items. Il est possible que la faible association de la N2-Nogo aux électrodes frontales et fronto-centrales chez nos adultes TDAH et chez les adultes non-TDAH testés par Melynyte et al. (2017) dans une épreuve nécessitant peu l'inhibition de réponse s'explique par le faible investissement des ressources de traitement, dans les deux cas, dans un mécanisme d'inhibition réfléchi et proactif.

6.3.3. Particularités de l'inhibition réactive des adultes TDAH

6.3.3.1. Une onde P3-Nogo excessivement élevée

Pour les participants de l'Expérience 5, l'onde P3 était modulée de façon différente par la pathologie selon la condition : lorsqu'une réponse était donnée, en condition Go, elle était plus tardive chez les TDAH que chez les contrôles, alors que l'inverse s'est produit lorsqu'une IR était réalisée en condition Nogo. Cela constitue un argument supplémentaire pour le fait que le TDAH chez les adultes n'est pas étranger à une particularité de l'IR, et défend aussi l'idée d'une

P3 reflétant des mécanismes différents en conditions Go et Nogo, ceux-ci étant sans doute directement liés à l'inhibition, qui serait ici réactive. Elle correspondrait à une interruption du programme moteur réalisée d'urgence suite à un changement brusque perçu dans l'environnement, sans que celui-ci soit anticipé. Cette inhibition ne dépend pas des attentes ou des connaissances de la situation, mais plutôt des capacités de détection d'indices perceptifs de déviance dans le stimulus et de la résolution rapide du conflit une fois celui-ci repéré (Stuphorn & Emeric, 2012). Cette inhibition impliquerait elle aussi le cortex préfrontal, mais dans un réseau différent de celui qui sous-tend l'inhibition proactive.

Par ailleurs, l'amplitude de la P3, marqueur privilégié de ce mode d'inhibition, est plus forte en Nogo qu'en Go. Cela donnait lieu à une P3_{diff}, et celle-ci s'est avérée plus élevée chez les patients que chez les contrôles en positions frontale et fronto-centrale. Une augmentation conséquente de la P3 en condition Nogo chez les adultes TDAH est un aspect positif à relever au sujet de leur IR, car elle témoigne généralement d'une inhibition réussie. En effet, l'amplitude de cette onde augmente lorsqu'une drogue améliore les performances en condition Nogo, et au contraire diminue lorsqu'une drogue la détériore (Spronk et al., 2016). De même, l'amplitude de la P3-Nogo est faible chez des personnes sans pathologie commettant beaucoup de FA dans ce type d'épreuve (Ruchow et al., 2008; Shen, Lee, & Chen, 2014).

6.3.3.2. Singularité de la P3-Nogo des TDAH par rapport à d'autres pathologies de l'inhibition

Il existe pourtant des pathologies dans lesquelles le contrôle de l'inhibition est détérioré, comme dans les cas de TDAH, mais dans lesquelles la P3-Nogo est au contraire faible. C'est par exemple le cas chez les personnes avec une personnalité borderline (Ruchow et al., 2008) ainsi que dans le cas d'addictions comme chez les consommateurs d'ecstasy (Gamma, Brandeis, Brandeis, & Vollenweider, 2005). C'est le cas aussi chez les personnes atteintes d'une tumeur de l'hypophyse (Cao et al., 2017) ou de la maladie de Parkinson (Bokura et al., 2005), elles aussi déficitaires en IR, et pour qui la P3-Nogo est non seulement petite, mais aussi retardée. Chez les enfants sans pathologie, la P3-Nogo est moins ample que la P3-Go (Johnstone et al., 2005). Ce n'est pas le cas chez les adultes TDAH, dont la P3-Nogo est très ample et particulièrement précoce. Cela suggère que leur IR ne se caractérise pas seulement par de fréquents échecs, mais par un mode de réalisation très particulier, qui n'est pas assimilable à une immaturité du contrôle de l'inhibition et de ses supports neuronaux, et qu'ils ne partagent pas avec tout patient atteint de difficultés de contrôle de l'inhibition.

D'après les résultats, la singularité des adultes TDAH est de réaliser cette IR en mobilisant davantage les mécanismes associés à la P3-Nogo que ceux qui sont associés à la N2-Nogo. Dans l'Expérience 5, la précocité de leur P3-Nogo par rapport à celle des contrôles est d'ailleurs cohérente avec cela. Les résultats ont même fait apparaître que le classique retard de la P3-Nogo par rapport à la P3-Go (Eimer, 1993; Tarantino et al., 2017) est bien enregistré chez les contrôles et reflèterait une inhibition tardive, mais pas chez les adultes TDAH. Cette précocité de leur P3-Nogo est vraiment propre à la condition Nogo en cas de TDAH, car la P3-Go de ces mêmes patients est au contraire retardée par rapport à la P3-Go des contrôles.

Les résultats ont aussi montré qu'une particularité de la P3-Nogo des adultes TDAH est d'être plus antérieure que chez les contrôles, différence topographique déjà attestée en cas de TDAH (Johnstone et al., 2009) et interprétée comme due à une différence dans les générateurs de cette composante. Le cortex orbito-frontal gauche serait à la source de cette P3-Nogo chez les jeunes adultes sans pathologie (Bokura et al., 2001). Malgré cette antériorisation de la P3, la position maximale de la P3_{diff} reste fronto-centrale dans les deux groupes, ce qui est sa position classique (Fallgatter & Strik, 1999).

Dans le cadre théorique de Braver (2012) et conformément à l'hypothèse, l'IR des adultes TDAH de l'Expérience 5 serait davantage réalisée sur un mode réactif que sur un mode proactif, anticipé. En se détachant de ce modèle, il reste possible d'interpréter l'IR des adultes TDAH comme dominée par l'amplification et l'antériorisation de la P3 en condition Nogo : elle témoignerait d'une étape tardive du processus d'IR, étroitement liée à l'inhibition du système moteur dans le cortex prémoteur (Enriquez-Geppert, Konrad, Pantev, & Huster, 2010; Garavan et al., 2002) et non à la résolution d'un conflit ou à la préparation à une éventuelle inhibition.

7. Étude 3 : Remédiation cognitive informatisée de l'impulsivité et de la distractibilité chez des adultes TDAH

7.1. Principaux objectifs et hypothèses

L'objectif de cette étude était de montrer qu'il est possible de remédier dans une certaine mesure au déficit d'inhibition de réponse et de contrôle de la distractibilité au moyen d'exercices informatisés auditifs et visuels adaptés à l'adulte. Un entraînement informatisé a été proposé 30 minutes par jour, pendant deux semaines. L'effet spécifique de la prise en charge et son maintien dans le temps ont été évalués grâce à un autre type de prise en charge proposé également à chaque participant et ne ciblant pas l'attention (écoute de livres audio) pendant deux autres semaines. L'ordre des deux entraînements était contrebalancé.

Une amélioration des performances était attendue dans le bilan neuropsychologique centré sur le contrôle attentionnel réalisé après l'entraînement attentionnel, par rapport au bilan réalisé juste avant. Il était aussi attendu que ce progrès soit plus grand que celui constaté après l'entraînement contrôle. Un progrès était particulièrement attendu dans les trois tests d'inhibition de réponse (*NogoBref*, *InhibiSwitch* et *Go/Nogo* de la TAP-m) et dans une moindre mesure dans les deux tests de distractibilité (*Audistra*, Distractibilité de la TAP-m) ; une réduction des signes diagnostiques du TDAH dans les deux questionnaires ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie étaient aussi espérées. Par contre, aucun progrès n'était prévisible dans les performances au test de maintien de l'attention (*Vigi*). L'entraînement avec les livres audio, qui demandait de se concentrer sur une tâche simple d'écoute attentive, était supposé, quant à lui, avoir une influence particulièrement positive sur les performances au test *Vigi*.

7.2. Méthode

7.2.1. Participants

Les participants TDAH adultes de l'Étude 1 et 2 étaient tous invités à participer aussi à l'Étude 3, avec une rémunération. Au total, cette étude a donc été proposée à 44 adultes TDAH. Cependant, souvent en raison de contraintes géographiques (participants n'habitant pas en région lyonnaise) ou de disponibilité (difficultés à concilier l'emploi du temps habituel et l'Étude 3 comportant les séances d'entraînement chez soi mais aussi les rendez-vous au laboratoire), beaucoup n'ont pas répondu favorablement à la demande (absence de réponse ou

refus) : 17 patients ont été recrutés, parmi lesquels seuls 5 ont terminé le protocole (Figure 100). Le taux d'abandon est énorme mais s'explique par les difficultés d'organisation de ces adultes TDAH dans la gestion du temps, parfois par leur faible patience, leurs difficultés bien connues à maintenir une motivation sur une longue période et à accorder de l'importance à un bénéfice qui ne sera pas immédiat.

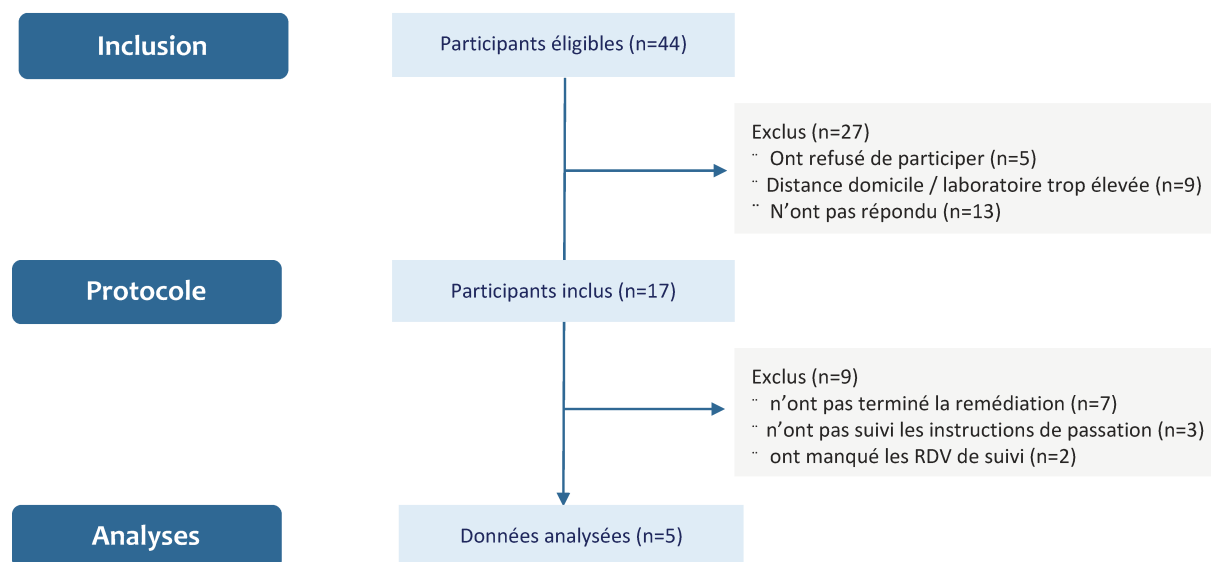


Figure 100. Diagramme de l'inclusion au protocole

Les données présentées ici, sous forme d'une simple étude de cas, concernera les résultats de la première participante (AD) à avoir terminé le protocole. Ses caractéristiques démographiques, cliniques et neuropsychologiques sont présentés dans la Figure 100.

7.2.2. Procédure

7.2.2.1. Un protocole en *crossover*

Le dispositif expérimental choisi est dit en *crossover* AB|BA (*two period design*). Il permet de tester, auprès d'une même population, la différence d'effets entre deux prises en charge (Senn, 2002). Contrairement aux études impliquant deux groupes de participants suivant deux traitements différents (modèle à groupes parallèles), le même groupe de participants reçoit ici les deux traitements : la moitié de l'effectif reçoit d'abord le traitement A puis le B, tandis que l'autre moitié reçoit le traitement B puis A (Piantadosi, 2005). La taille de l'effectif nécessaire à une étude de groupe est ainsi réduite de moitié car les participants sont leurs propres contrôles (L. J. Simon & Chinchilli, 2008). Cela permet aussi de comparer les effets des deux traitements de façon intra-individuelle, ce qui est intéressant sur le plan statistique et évite de multiples biais liés aux différences inter-individuelles. Ce type de comparaison permet également de

diminuer la variance de la différence estimée des traitements A et B. Par ailleurs, cette approche est souvent appréciée d'un point de vue éthique par les participants, car ils ont tous l'opportunité de recevoir le traitement qui est espéré comme le plus efficace.

L'inconvénient de ce plan expérimental est néanmoins massif, surtout dans le cas présent : la prise en charge totale est longue et nécessite un investissement conséquent, souvent difficile à planifier sans anxiété en cas de TDAH. La longueur du protocole accroît aussi la probabilité d'abandon à cause de phénomènes liés à la vie privée (changements importants possibles dans l'environnement familial ou professionnel) ou à des aspects médicaux (prise de nouveaux médicaments, effets secondaires de ces traitements...). L'effet négatif de la perte de participants est plus important dans le modèle en *crossover* que dans les modèles à groupes indépendants, car les données obtenues lors de la première phase ne peuvent pas être prises en compte si la deuxième n'a pas été réalisée complètement. L'analyse des données doit alors être faite autrement (Feingold & Gillespie, 1996). Les données présentées dans cette partie ne concerneront que deux participants, et ils ont tous les deux réalisé la prise en charge AB. L'exploitation des données de tous les participants entraînés est prévue ultérieurement.

Des efforts multiples ont été déployés pour maintenir dans l'étude les participants intéressés par le protocole, notamment en jouant sur leur motivation. L'entraînement est présenté sur un support informatisé avec des exercices aussi ludiques que possible, des niveaux de difficultés présentés comme des défis à relever, et des messages d'encouragement. D'autre part, des contenus informatifs sur ce qu'est le TDAH étaient fournis après la réalisation des exercices, et le participant était aussi régulièrement renvoyé à des sites internet spécialisés pour permettre une psychoéducation sur le trouble. La rémunération était aussi appréciée. Néanmoins, une telle étude en *cross-over* demande un coûteux investissement pour le suivi, avec finalement peu de séries de données complètes.

7.2.2.2. Un protocole destiné à réduire l'effet de carryover

Certains choix méthodologiques ont aussi été faits pour réduire des biais, et ils ont sans doute contribué aux abandons en rendant la prise en charge globalement très longue. L'objectif était d'évaluer l'effet spécifique de chaque prise en charge, de façon aussi indépendante que possible. Or, les performances recueillies suite à la seconde prise en charge pourraient être dues en partie à la persistance de l'effet de la première : on parle alors de *carryover effect*. Contrairement à un médicament pour lequel la concentration dans le sang peut être mesurée objectivement, l'effet des entraînements et leur durée sont incertains (Rutledge et al., 2012). Pour minimiser cet effet, nous avons réalisé une période de *washout* (aucun entraînement, ni

testing, ni sollicitation) entre les deux prises en charge, comme il est généralement recommandé de le faire, sur le modèle des études évaluant l'effet de traitements médicaux. L'introduction de cette phase sans entraînement est censée limiter le risque de persistance d'un fort effet du premier entraînement (Benloucif et al., 2004 ; Wilken et al., 2006). La durée de cette période de *washout* était d'un mois, durée choisie d'après les résultats d'une étude pilote (Marcastel, Bedoin, Chastain-Neuschwander, & Neuschwander, 2014) afin de limiter le phénomène de *carryover*.

7.2.2.3. Un bilan neuropsychologique et électrophysiologique du contrôle de l'attention

Le bilan 1 était celui de l'Étude 1. Un bilan 2 (identique au premier) était proposé immédiatement après le premier entraînement et avant le mois de *washout*. Pour évaluer l'effet de la deuxième prise en charge, les bilans 3 et 4 (identiques aux deux premiers) ont été réalisés. Le bilan 3 alourdissait le protocole, mais son intérêt était double. Il était destiné, d'une part, à permettre d'évaluer le maintien des éventuels bienfaits du premier entraînement, après un mois d'arrêt, grâce à la comparaison des bilans 2 et 3. Le bilan 3 servait d'autre part de ligne de base pour évaluer l'effet du second entraînement (comparaison des bilans 3 et 4). Chaque bilan impliquait des tests neuropsychologiques et un EEG pour enregistrer les réponses électrophysiologiques associées à l'inhibition de réponse dans une épreuve de Go/Nogo adaptée de l'Expérience 1 (*Nogodit*). Cela mobilisait le participant sur une durée qui le décourageait parfois, et qui était souvent incompatible avec son activité professionnelle, les horaires d'accès à la salle d'enregistrement étant peu compatibles avec leurs horaires de temps libre. Ce point explique une grande partie des abandons. Enfin, un mois après la fin des entraînements, le participant était recontacté une dernière fois pour un bilan plus court, réalisé cette fois au téléphone et centré sur les échelles de qualité de vie et sur les ressentis personnels.

7.2.2.4. L'entraînement, du côté du patient

Chaque participant recevait une fiche explicative décrivant clairement les étapes de la prise en charge. Après avoir reçu toutes les réponses à ses questions, il était invité à remplir et signer un formulaire de consentement, conforme à ce qui était requis par le CPP (voir Annexes 3 et 4). Chaque participant recevait 120 euros comme défraiement à la fin du protocole. Il avait la possibilité d'arrêter sa participation à tout moment, sans avoir à le justifier. Un rendez-vous était alors proposé afin de discuter des raisons de cet arrêt et de récupérer le matériel prêté (ordinateur + casque + manettes de jeu).

Les exercices de la prise en charge attentionnelle, conçus au Laboratoire DDL, visaient à entraîner spécifiquement le contrôle de l'inhibition de réponses motrices et de la suppression d'interférence en utilisant du matériel auditif, visuel et audio-visuel. L'entraînement se déroulait sur dix séances de 30 minutes réalisées en deux semaines consécutives (soit 5 jours par semaine). Pour chaque séance, un exercice visuel, un exercice auditif et un exercice audio-visuel étaient proposés, pour stimuler la motivation. Les exercices étaient réalisés depuis un espace en ligne sécurisé, en autonomie, au domicile du participant (dans un endroit calme, sans téléphone ou télévision en arrière-plan). Un ordinateur portable était proposé, sous forme de prêt, ainsi qu'un casque et une manette de jeu vidéo. Tous les exercices étaient réalisables depuis l'ordinateur en question (ou sur l'ordinateur personnel du participant s'il le souhaitait). Lors de la remise de ce matériel, les consignes de déroulement des exercices étaient expliquées. Entre chaque exercice et à la fin de chaque session, des informations étaient diffusées aux participants, afin de maintenir leur motivation. Un soin particulier avait été porté au choix du contenu, diffusé depuis le site sécurisé. Le site renseignait aussi sur les consignes (celles-ci ayant aussi été expliquées oralement). Les informations qui leur étaient données entre les exercices visaient également à stimuler la motivation grâce à un système de niveaux à débloquent pour accéder à des exercices de niveaux plus difficiles (voir Annexe 5). Enfin, au fur et à mesure que de nouveaux exercices étaient finis, ce site donnait accès à des astuces sous la forme de fiches d'informations sur différentes thématiques liées au TDAH, ainsi qu'à des adresses de sites internet et d'applications Web permettant d'aider la gestion du quotidien (forum de personnes TDAH, conseils de neurologues, applications permettant de gérer des listes de choses à faire), et à des recommandations sur quelques moyens d'agir sur les symptômes souvent associés au TDAH (e.g., livre-audio de méditation de pleine conscience, application permettant de réaliser de la cohérence cardiaque, outils pour augmenter la productivité). Il s'agissait de recommandations sélectionnées avec soin, et qui nous semblaient contribuer à répondre aux nombreuses questions que les patients posaient lorsque nous les recevions.

Les exercices de la prise en charge avec les livres-audio se déroulaient dans les mêmes conditions que ceux de la prise en charge du contrôle attentionnel. La durée des exercices et leur ponctuation par des informations renforçant la motivation étaient similaires.

La prise en charge complète était proposée selon le déroulement résumé dans la Figure 101.

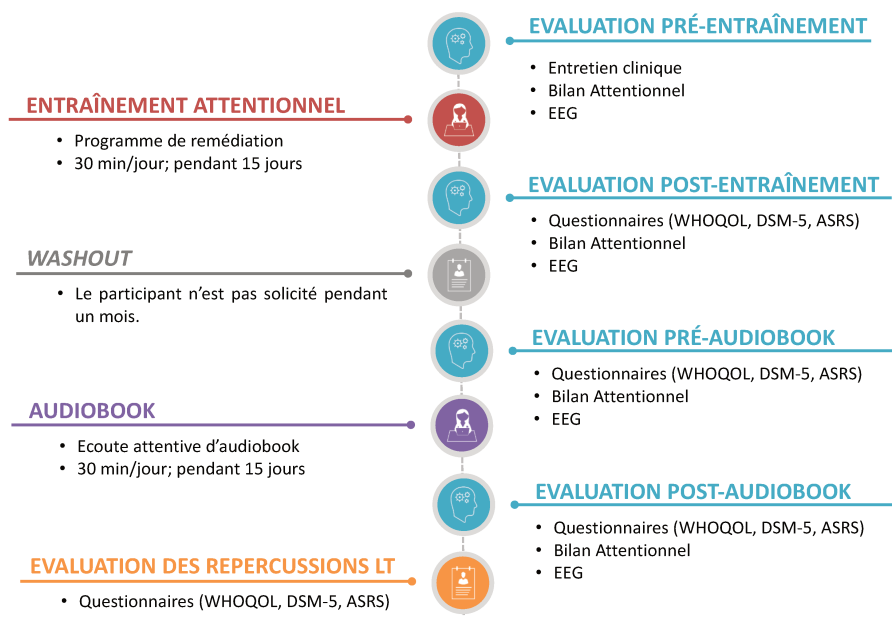


Figure 101. Schéma du déroulement du protocole d'entraînement réalisé par les participants TDAH.

7.2.3. Exercices de l'entraînement au contrôle attentionnel

7.2.3.1. Exercice visuel d'inhibition de réponse (*Inhiblue*)

Principe et compétences cognitives ciblées. Cet exercice visait à entraîner l'inhibition de réponse motrice dans le contexte d'une tâche de catégorisation sémantique de stimuli visuels. L'objectif était d'inciter à utiliser deux modes d'inhibition de réponse automatisée : l'un de type réactif, l'autre de type réfléchi et basé sur des anticipations construites à partir de l'élaboration d'une représentation personnelle des caractéristiques de la tâche.

L'exercice comportait quatre niveaux de difficulté croissants (i.e., 4 Blocs), proposés progressivement au fil des dix séances. Ces 4 blocs différaient par le type d'indiciage permettant d'anticiper les réponses à inhiber. De plus, à l'intérieur de chaque Bloc, la complexité était croissante entre le début et la fin, avec l'introduction de distracteurs visuels en fin de bloc, supposés détourner l'attention de la tâche par leur contenu étrange et non par la soudaineté de leur apparition.

Procédure. A chaque item, 3 dessins différents apparaissaient alignés horizontalement au centre de l'écran (2 animaux, 1 artéfact) chacun au-dessus d'une touche-réponse (voir Figure 102). La consigne demandait d'appuyer sur la touche correspondant à l'artéfact (objet fabriqué) le plus vite possible, sauf s'il était bleu (Nogo = 25% des items).

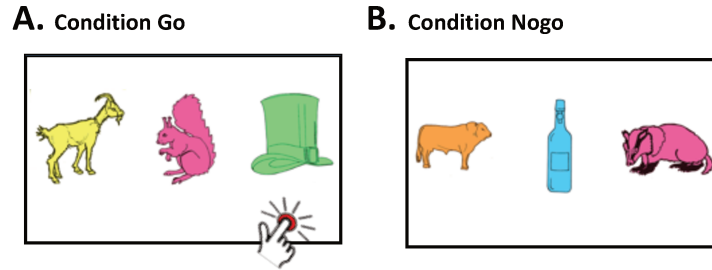


Figure 102. Illustration d'un essai d'*Inhibblue* où il faut répondre (A) et un essai où il ne faut pas répondre (B).

Chaque Bloc (1 par séance) contenait 240 triplets répartis en 4 sous-blocs de 60, avec une pause entre chaque. La position de l'artéfact variait de façon équilibrée entre les 3 positions, mais de façon non prévisible, sans régularité particulière. L'ITI était de 3000 ms lorsque le participant n'appuyait pas, mais le triplet suivant apparaissait dès qu'il appuyait. Chaque Bloc durait 6 minutes. Dans le Bloc 1, chaque item Nogo était présenté en même temps qu'un avertisseur sonore (bip binaural entendu dans le casque), et il apparaissait à un rythme régulier (tous les 4 items) sans que cela soit annoncé par la consigne. Le participant pouvait s'apercevoir de cette régularité et se baser sur cette connaissance pour réaliser une anticipation efficace : l'objectif était de l'amener à développer ainsi un mode d'inhibition réfléchi (avec une anticipation guidée par une représentation endogène), tout en bénéficiant ici d'un avertisseur exogène.

Dans le Bloc 2, seul l'avertisseur sonore était maintenu, les items Nogo intervenant de manière irrégulière. Il pouvait inciter le participant à s'appuyer cette fois sur un mode d'inhibition réactive. En effet, sachant qu'un indice perceptif très saillant était diffusé systématiquement pour les images Nogo, il pouvait être judicieux pour le participant d'attendre l'ensemble Artéfact Bleu + Avertisseur, voire même l'avertisseur sonore seul, pour interrompre la réponse au dernier moment.

Dans le Bloc 3, seul le rythme régulier était maintenu, cette fois sans avertisseur sonore. Ce bloc était destiné à inciter à utiliser le mode d'inhibition réfléchi, en se basant sur une connaissance (représentation consciente ou pas) construite à partir de l'expérience de la régularité perçue dans ce bloc de façon à anticiper.

Le Bloc 4 était sans indice : il fallait se baser sur les seules images pour réaliser ou inhiber la réponse.

Dans chaque Bloc, les deux derniers sous-blocs présentaient des items dans lesquels l'un des animaux était imaginaire, afin de détourner une partie des ressources attentionnelles en rendant nécessaire la réduction de la distraction et augmenter ainsi la difficulté du contexte de réalisation de l'inhibition de réponse.

Stimuli. Les images étaient 31 dessins d'animaux différents (dont 20 animaux imaginaires) et 23 artéfacts, chacun décliné en cinq couleurs (bleu, rose, orange, jaune et vert) (réalisés par Nathalie Bedoin).

7.2.3.2. Exercice audio-visuel et linguistique d'inhibition de réponse (*Inhibimot*)

Principe et compétences cognitives ciblées. L'exercice visait à entraîner la capacité à différer une réponse motrice en tenant compte des risques de se tromper. Il s'agissait donc d'inciter à développer une attitude de contrôle réfléchi de l'impulsivité.

La tâche était simple : il fallait écouter des mots et appuyer seulement s'il s'agissait d'un nom d'animal. Certains mots trompeurs commençaient comme des noms d'animaux mais étaient des noms d'objets inanimés ou des adjectifs (condition Nogo, e.g., « hippodrome », qui commence comme « hippocampe »). Il fallait donc s'efforcer d'écouter chaque stimulus verbal jusqu'au bout pour décider s'il s'agissait vraiment d'une cible, ce qui demande de réduire l'impatience, et donc l'impulsivité. Une image apparaissait à l'écran un peu avant le début de chaque mot et restait jusqu'à la réponse. Elle pouvait renforcer la difficulté de l'inhibition de réponse en fournissant un indice engageant le mécanisme de production de réponse (image d'un animal) alors que le mot entendu commençait comme le nom de cet animal, mais était le nom d'un objet inanimé (e.g., l'image d'un hippocampe associée au mot entendu *hippodrome* constitue une condition Nogo où il est particulièrement difficile d'inhiber la réponse). Ces cas étaient minoritaires, de façon à ce que les participants soient tentés de tenir compte de l'image et que des réponses automatisées s'engagent. Cela devait permettre de faire en sorte qu'un véritable processus d'inhibition de réponse soit nécessaire pour réussir l'exercice. Les exercices proposaient des mots prononcés très lentement, puis à débit normal, ce qui nécessitait un ajustement des règles à s'imposer.

Stimuli. Chaque Bloc (1 par séance) contenait 162 items. Chaque item présentait un dessin d'animal en noir et blanc (N. Bedoin) au centre de l'écran et un mot diffusé dans un casque audio (voir Figure 103). Seuls 26% des items étaient Nogo (le mot entendu n'était pas celui d'un animal). Chaque image était utilisée pour plusieurs items, toujours plus fréquemment accompagnée du nom de l'animal. Les stimuli audio lents avaient subi une extension de durée homogène de 43%, réalisée au moyen d'un script programmé pour le logiciel Praat.

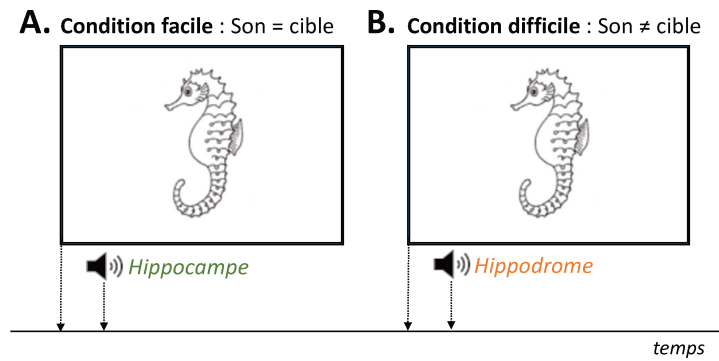


Figure 103. Illustration d'un essai à Inhibimot où il faut répondre (A) et un essai où il ne faut pas répondre (B).

Procédure. Une croix de fixation centrale s'affichait pendant 800 ms, puis le dessin apparaissait. Le nom entendu débutait environ 10 ms après l'apparition du dessin. Le dessin restait à l'écran jusqu'à la réponse du participant et s'il ne répondait pas il disparaissait au bout de 2000 ms pour laisser apparaître la croix de fixation de l'item suivant. Le léger décalage image-mot permettait à l'image de constituer soit un amorçage positif si le dessin et la cible étaient cohérents, soit un piège s'ils ne l'étaient pas (le nom de l'animal vu et le nom entendu commençaient toujours par les mêmes syllabes, e.g., hippocampe/hippodrome). La consigne stipulait qu'il fallait appuyer sur la touche de réponse uniquement à l'écoute d'un nom d'animal, ce qui pouvait conduire à des erreurs en cas d'impulsivité pour les stimuli pièges. L'exercice était ponctué de cinq pauses et durait 13 minutes.

7.2.3.3. Exercices auditifs et linguistiques d'inhibition de réponse (*Dichodélect / Dichotident*)

Principe et compétences cognitives ciblées. Deux exercices entraînaient l'inhibition de réponse dans le contexte de tâches d'écoute dichotique de stimuli de parole avec attention focalisée sur une oreille. L'inhibition de réponse était alors réalisée dans une situation de concurrence, où une partie des ressources attentionnelles était détournée par la nécessité de maintenir un effort de suppression volontaire de distracteurs présentés à l'autre oreille. Il s'agissait donc d'appuyer sur une touche de réponse seulement en présence de la cible dans l'oreille sélectionnée, tandis qu'une suppression d'interférence devait être maintenue tout au long de l'exercice. La difficulté principale était d'être en mesure de réaliser parfois une inhibition de réponse, dans les cas – rares – où un déviant était présenté dans l'oreille sélectionnée. Ces exercices ciblaient donc à la fois l'inhibition de réponse et les capacités de suppression volontaire d'interférences, en audition. Ce principe était proposé dans deux séries d'exercices différentes.

Dichodélect

Procédure. La tâche était de focaliser l'attention sur l'oreille désignée par la consigne (parfois l'oreille dominante pour la phonologie, parfois l'oreille non-dominante, selon le mini-bloc) et d'appuyer sur la touche-réponse seulement si la cible (voix prononçant un pseudo-mot de structure VCV désigné à l'avance) était entendue dans l'oreille sélectionnée. Il ne fallait pas appuyer si une autre VCV était présentée dans l'oreille sélectionnée, ni si la VCV cible était présentée dans l'oreille à inhiber. L'oreille dominante du participant avait été préalablement évaluée avec le test Dichotica (Bedoin, Ferragne, & Marsico, 2010).

L'exercice proposait 6 blocs différents à chaque séance contenant chacun 200 items. Chaque bloc était découpé en 4 sous-blocs (2 pour lesquels la focalisation était sur l'oreille dominante et il fallait inhiber l'oreille non dominante ; 2 pour lesquels l'attention était focalisée sur l'oreille non dominante et il fallait inhiber l'oreille dominante, ce qui était particulièrement difficile et nécessitait un mécanisme de suppression volontaire d'interférence). La cible était présentée dans l'oreille sélectionnée dans 80% des cas. Chaque item était composé de deux fichiers-sons synchronisés adressés simultanément aux deux oreilles (écoute dichotique). Le niveau de difficulté croissait entre les Blocs grâce à une augmentation croissante de l'intensité du distracteur présenté dans l'oreille à inhiber.

Stimuli. Les stimuli étaient des VCV prononcées par une femme (français standard). La cible était /ata/ ou /aga/, selon le sous-bloc et le déviant était respectivement /aka/ ou /aba/ (différence de lieu d'articulation, particulièrement difficile à détecter, (Bedoin et al., 2013b)). L'amplitude maximale des stimuli a été normalisée. Chaque sous-bloc contenait 10 standards (cibles, condition Go) et 40 déviants (Nogo) dans l'oreille sélectionnée. Dans l'oreille non sélectionnée, un déviant était diffusé la plupart du temps, mais dans certains cas (5 par sous-bloc) un déviant est présenté dans l'oreille non sélectionnée mais le standard était présenté dans l'oreille à inhiber. Cela constituait un piège.

Dans le Bloc 1, les sous-blocs (l'un où l'oreille focalisée était dominante, l'autre où l'oreille focalisée était non dominante) proposaient des stimuli de même intensité dans les deux oreilles. Ce bloc était assez difficile et le participant était informé que les suivants le seraient moins. Il s'agissait de l'inciter dès le départ à être très attentif et à comprendre qu'on lui proposait un exercice stimulant pour un adulte. Dans le Bloc 2 comme dans les suivants, 2 sous-blocs demandaient de se focaliser sur l'oreille dominante, l'un avec une différence de 21 dB entre les oreilles, l'autre avec une différence de 15 dB entre les oreilles (toujours au profit de l'oreille focalisée). Dans le Bloc 3, les différences inter-aurales étaient de 15 et 9 dB ; dans le

Bloc 4, elles étaient de 9 et 3 dB ; dans le Bloc 5, elles étaient de 3 et 0 dB (pour revenir au niveau de difficulté du Bloc 1) ; dans le Bloc 6, elles étaient de 0 dB dans tous les sous-blocs. L'exercice durait environ 10 minutes par séance, avec des pauses entre les sous-blocs.

Dichotident

Procédure. Cet exercice, plus difficile, était proposé seulement dans les 5 dernières séances. En situation d'écoute dichotique, il fallait se focaliser sur l'oreille désignée par la consigne et identifier le phonème présenté à cette oreille. La différence d'intensité entre les stimuli adressés aux deux oreilles était très favorable à l'oreille cible en première séance (différence de 21 dB dans le Bloc 1) puis s'amenuisait au fil des blocs (15, 9, 3 puis 0 dB). L'exercice proposait 5 blocs de 180 items, chaque bloc étant divisé en 4 sous-blocs : 2 avec focalisation sur l'oreille dominante, 2 avec focalisation sur l'oreille non dominante. Deux fichiers-sons différents étaient diffusés simultanément aux deux oreilles et le participant devait appuyer sur la touche de la manette (6 possibles) qui correspondait à la consonne entendue dans l'oreille sélectionnée : il s'agissait donc d'une tâche d'identification de phonème. Le son diffusé à l'autre oreille était toujours différent (i.e., il n'y avait pas de piège). Chaque Bloc (1 par séance) durait 10 minutes avec une pause entre les sous-blocs.

Stimuli. Les stimuli étaient des CVC prononcées par une voix de femme (français standard) : /apa/, /ata/, /aka/, /aba/, /ada/, /aga/ et il y avait 6 touches de réponse. Le distracteur dans l'oreille non focalisée variait aléatoirement et correspondait à une des 5 autres CVC (non-cible) possibles.

7.2.4. Entraînement contrôle (Livre-audio)

Afin d'évaluer la spécificité de l'entraînement attentionnel, un entraînement contrôle a été proposé, et les exercices devaient être effectués à la même fréquence (5 jours par semaine, pendant 2 semaines) que ceux de l'entraînement attentionnel. Ils étaient présentés comme pouvant apporter, eux aussi, des effets bénéfiques aux participants.

Il s'agissait d'une écoute attentive de chapitres de *L'Ile aux Trésors* de Robert Louis Stevenson et des questions étaient posées à la fin de chaque séance d'écoute. Le livre audio était téléchargeable par le biais d'un lien *FileSender* où chaque fichier Mp3 correspondait à un enregistrement de 20 minutes. Le participant était invité à écouter attentivement l'histoire dans un environnement calme et sans distracteurs à proximité puis, à répondre à un formulaire en ligne (Google Survey) créé dans le cadre de l'étude, afin de tester les connaissances sur le chapitre de l'histoire. Quinze questions (comportant des réponses à formuler, des échelles de

Likert et des QCM) avec des niveaux de difficulté variables, portant sur des détails ou sur la compréhension plus globale des situations, étaient posées par écrit après chaque séance d'écoute. L'objectif était de les inciter à exercer leur capacité à rester concentré dans une tâche pendant une durée assez longue (20 mn), sans que celle-ci soit vraiment difficile, pour les placer dans une situation nécessitant, sur le plan attentionnel, essentiellement la vigilance. Cette tâche d'écoute a aussi été choisie parce qu'elle n'impliquait pas d'inhibition de réponses motrices, et le port du casque pour les audio-book devait éviter que le participant recrute fortement l'inhibition d'interférences. Ainsi, les fonctions d'inhibition volontaire n'étaient pas directement sollicitées, ce qui opposait cette partie de la prise en charge à l'autre partie. Cet entraînement était accompagné d'un apport de conseils et d'astuces de prises en charge du trouble, dans les mêmes conditions que lors de l'entraînement attentionnel.

7.2.5. Matériel et programmation

L'entraînement a été développé par Adrien Plagnol à titre gracieux sous la forme d'une application web créée avec la librairie javascript React 15.3 et le framework PHP Laravel 5.2. L'application était hébergée sur un serveur Linux et accessible sur internet (à l'adresse <http://tdah.me>). Les participants pouvaient se connecter depuis leur ordinateur personnel, facilitant ainsi l'accessibilité à l'entraînement et les séances étaient randomisées entre les participants et entre les sessions en respectant les règles spécifiques à chaque exercice (voir partie 7.2.3).

Afin de sécuriser la connexion sur le site, une double identification était demandée aux participants : ils devaient systématiquement connecter la manette de jeu durant l'entraînement à leur ordinateur et ils disposaient d'un code confidentiel à saisir pour se connecter. L'association entre l'identifiant matériel de la manette et le code confidentiel constituait ainsi une forme d'authentification à deux facteurs. Pour garantir la justesse des temps de réponse recueillis, l'ensemble des stimuli (audios et visuels) étaient synchronisés sur le navigateur du participant avant le début de l'entraînement afin d'éliminer toute latence réseau dans le déroulement des exercices.

Les stimuli audios ont été diffusés au moyen d'un casque (Beyerdynamic, DT 7770 Pro) et les réponses données par le biais d'une manette de jeu (Spirit of Gamer, Xtrem Gamepad - filaire). Tous les participants devaient télécharger le navigateur web Chrome (Google) sur leur ordinateur personnel afin de faire fonctionner l'entraînement. Aucune donnée personnelle n'a été demandée ou conservée sur le site.

7.3. Résultats

7.3.1. Analyse des résultats

Les cinq patients entraînés formaient un groupe de petite taille se prêtant difficilement aux analyses statistiques. Nous présentons ici pour une patiente entraînée (AD) une description de l'évolution des performances au bilan et aux questionnaires. Afin d'apprécier son évolution entre [T1 et T2], puis entre [T2 et T3] et entre [T3 et T4], nous avons appliqué le test de Mellenbergh & Van den Brink (1998) qui permet, au moyen d'un z , de comparer deux passations pour un cas en tenant compte de l'écart-type du groupe contrôle. La valeur critique pour ce test unilatéral (l'hypothèse était en effet orientée, prédisant des progrès spécifiques aux entraînements au fil des étapes) était de 1.645. Pour compléter, les données du patient étaient systématiquement confrontées à l'intervalle de confiance autour de la moyenne des contrôles pour voir si elles s'approchaient de la norme entre certaines étapes. Le Bilan 1 de la patiente permettait de dresser une synthèse de son profil attentionnel, en s'appuyant sur le Tableau XXII, suivi d'une description de son évolution entre T1, T2, T3 et T4 en termes de performances.

7.3.2. Description clinique du patient

La première participante à avoir terminé le protocole est une jeune femme (AD) de 21 ans dont le diagnostic d'un TDAH avec présentation mixte a été posé un mois plus tôt. Petite, c'était une enfant dans la lune, souvent distraite et qui avait tendance à oublier à la fois son matériel mais aussi les choses qui lui étaient dites. Des inquiétudes sur son audition avaient d'abord été émises puisqu'elle ne semblait pas entendre ce qui lui était dit. Ses parents lui ont donc fait passer un audiogramme qui s'est avéré tout à fait normal. Cette jeune femme était également une enfant vive, toujours dans l'action et souvent reprise en classe pour ses bavardages. Elle déclare avoir perdu son hyperactivité avec l'âge, mais il lui semble que celle-ci s'est transformée en une certaine impatience motrice. Elle décrit aussi actuellement une tendance à rêvasser et des difficultés pour gérer son temps. La consultation auprès du neurologue a été initiée en raison de difficultés de plus en plus importantes à gérer son quotidien et ses études. Elle décrit une forte désorganisation, une tendance à l'éparpillement, de nombreux oublis et une lenteur (induite par une fatigabilité excessive) que ce soit durant son cursus universitaire ou au sein de son domicile, où elle réside avec son conjoint. Il lui est également difficile d'anticiper les différentes actions de la journée, ce qui conduit à des retards aux RDV et à un décalage dans le rythme veille/sommeil. Une médication a été proposée et sera débutée après notre essai clinique.

Sur le plan des antécédents médicaux, il n'est pas fait état de complications périnatales, le développement psychomoteur a été bon, elle n'a jamais été victime d'un accident grave ou d'une maladie nécessitant une hospitalisation. Une humeur triste et une idéation suicidaire passagère ont conduit à un suivi court auprès d'un psychologue cinq ans auparavant. Elle ne prend pas de traitement particulier, il n'est pas fait état de consommation d'alcool, de tabac ou de drogues.

D'après les questionnaires et l'anamnèse à T1, cette jeune femme présente une forte inattention (9 critères sur 9 au DSM-5) et une forte hyperactivité/impulsivité (8 critères sur 9). La présentation de son TDAH est donc mixte. Elle obtient également un score élevé à l'ASRS (6 critères), ce qui confirme ces deux premiers points. Malgré les plaintes mentionnées à l'entretien, sa qualité de vie est globalement bonne d'après le WHOQOL-BREF (voir Tableau XXII).

7.3.3. Difficultés et évolution d'AD en impulsivité

À T1, les épreuves comportementales d'inhibition de réponse confirment son impulsivité, avec un pourcentage de FA (fausses alarmes) plus important que dans le groupe contrôle dans les trois épreuves d'inhibition, comme illustré dans la Figure 104.

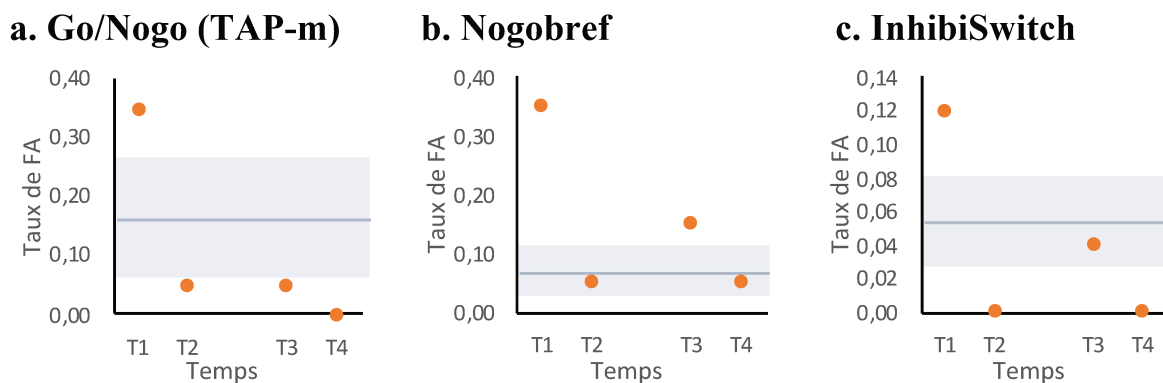


Figure 104. Taux de FA aux épreuves (a) Go/Nogo de la TAP-m, (b) NogoBref et (c) InhibiSwitch d'AD entre les temps T1, T2, T3 et T4. La barre grisée représente l'intervalle de confiance des contrôles (placé à $\alpha = .001$).

Ces performances s'accompagnent dans les épreuves relativement simples (*NogoBref* et Go/Nogo de la TAP-m) de temps de réponses (TR) excessivement rapides et hors-norme par rapport au groupe contrôle (voir Tableau I), ce qui pourrait traduire une tendance à la précipitation pour ces épreuves peu stimulantes. La participante a également des ET des TR anormalement variables, indiquant des difficultés à maintenir son attention de manière stable dans ces épreuves pourtant courtes.

Lorsque la difficulté de la tâche est forte (s'il faut inhiber les réponses aux déviants tout en alternant entre des consignes), les TR et leurs écart-types sont dans la norme (épreuve *InhibiSwitch*). Une interprétation possible est qu'AD ralentit sa vitesse de réponse lorsque la situation est difficile, même si cela reste insuffisant pour permettre de contrôler parfaitement son impulsivité. Dans *InhibiSwitch*, malgré des TR qui ne sont pas trop rapides, AD commet plus de FA que la norme et contrôle donc imparfaitement le processus d'inhibition de réponse. Le ralentissement observé dans cette épreuve pourrait s'expliquer de deux manières : la difficulté impose peut-être à AD de ralentir globalement pour ne pas être totalement en échec, mais il est possible que cette épreuve, plus difficile mais plus stimulante, ait augmenté son attention pour mieux adapter sa stratégie dans le test.

		AD			
		T1	T2 après entraînement attentionnel	T3	T4 après entraînement livres audio
CLINIQUE					
DSM-V	Inattention	9	7	7	7
	Hyperactivité/impulsivité	8	4	4	4
ASRS	Partie A	6	5	5	5
WHOQOL- bref	Santé Physique	31	22	21	22
	Psychologique	44	25	25	25
	Relations Sociales	69	13	13	13
	Environnement	69	30	30	30
INHIBITION					
NogoBref	Temps de réponse (ms)	458	420	416	445
	ET des TR (ms)	112	57	69	77
	Taux de FA	0,35	0,05	0,15	0,05
	Taux d'omissions	0,02	0,00	0,00	0,00
	<i>d'</i>	2,52	3,97	3,36	3,97
InhibiSwitch	Temps de réponse (ms)	554	406	375	438
	ET des TR (ms)	131	69	71	55
	Taux de FA	0,12	0,00	0,04	0,00
	Taux d'omissions	0,00	0,00	0,00	0,00
	<i>d'</i>	1,35	4,38	4,10	4,65
Go/Nogo (TAP-m)	Temps de réponse (ms)	291	310	322	316
	ET des TR (ms)	113	62	56	69
	Taux de FA	0,35	0,05	0,05	0,00
	Taux d'omissions	0,00	0,00	0,00	0,00
	<i>d'</i>	2,71	3,97	3,97	4,65
DISTRACTIBILITE					
Audistra	Temps de réponse (ms)	770	665	666	625
	ET des TR (ms)	295	164	147	128
	Taux de FA	0,26	0,14	0,13	0,11
	Taux d'omissions	0,14	0,00	0,00	0,00
	<i>d'</i>	1,27	2,14	2,24	2,48
Distractibilité (TAP-m)	Temps de réponse (ms)	344	328	329	342
	ET des TR (ms)	71	47	46	35
	Taux de FA	0,27	0,03	0,02	0,42
	Taux d'omissions	0,00	0,00	0,00	0,00
	<i>d'</i>	2,95	4,16	4,45	2,54
FLEXIBILITE					
Flexibilité (TAP-m)	Temps de réponse (ms)	662	439	476	446
	ET des TR (ms)	121	83	65	60
	Taux de FA	0,09	0,00	0,00	0,02
	<i>d'</i>	2,22	4,38	4,65	3,93
MAINTIEN ATTENTION					
Vigi	Temps de réponse (ms)	466	427	414	454
	ET des TR (ms)	108	78	75	68
	Taux de FA	0,03	0,01	0,02	0,01
	Taux d'omissions	0,00	0,00	0,00	0,00
	<i>d'</i>	1,15	1,61	1,33	1,61

Tableau XXII. Performances d'AD aux épreuves comportementales. Les scores en orange indiquent une performance trop médiocre pour atteindre l'intervalle de confiance autour de la moyenne des performances des contrôles ($\alpha = .001$) ; les scores en bleu indiquent une performance meilleure que cet intervalle de confiance. Les scores en gras et encadrés indiquent une amélioration significative des performances par rapport à l'évaluation précédente (test de Mellenberg & Van Brink (1998)).

7.3.3.1. Particularité des potentiels évoqués de la patiente AD en Go/Nogo

L'étude en potentiels évoqués pour l'épreuve d'inhibition de réponse *Nogodit* permet de décrire chez cette participante, à T1, certaines caractéristiques atypiques des composantes ERP accompagnant classiquement la réalisation d'une épreuve de Go/Nogo. Ils illustrent partiellement certaines particularités des réponses EEG du groupe de 40 TDAH, ce qui montre que cette technique d'enregistrement des potentiels évoqués peut ici renseigner sur certaines anomalies des réactions cérébrales aux stimuli pour lesquels la réalisation d'une réponse, ou l'inhibition de cette réponse, se mettent tour à tour en place.

Ondes précoces : faible investissement dans l'identification, mais sensory-gating.

Après une N1 bien marquée, à la fois plus ample et au pic plus négatif en condition Nogo qu'en condition Go, la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** montre qu'une déflexion positive se produit dans la fenêtre temporelle de l'onde P2 : la valeur de son pic n'est pas encore positive sur l'électrode Fz, mais elle augmente progressivement vers les positions postérieures jusqu'à devenir positive sur Pz. Cette faible amplitude de la P2 en condition Go est représentative de ce qui était décrit dans le groupe de patients de l'Étude 2, et correspond à une anomalie par rapport à la P2-Go significativement plus ample chez les contrôles (Figure 98). La faible amplitude de la P2 en condition Go refléterait un traitement trop superficiel de stimuli sonores (Lijffijt et al., 2009) à cause de perturbations des cortex auditif associatif et/ou frontal, qui seraient ses principaux générateurs (Faugere et al., 2013). Cela pourrait expliquer des altérations des traitements auditifs de plus haut niveau intervenant sur des stimuli insuffisamment analysés à plus bas niveau pour déboucher sur une identification claire et un comportement adapté. Cela pourrait expliquer en partie les nombreuses fausses alarmes d'AD (7% de FA dans l'épreuve en EEG, 35% dans l'épreuve *Nogodit* uniquement comportementale).

AD présente le corrélat EEG typique d'un filtrage précoce (*sensory-gating*) puisque l'amplitude du pic de la P2 est plus faible en condition Nogo ($-3.81 \mu\text{V}$) qu'en condition Go ($-1.62 \mu\text{V}$), de façon visible sur les électrodes Fz ($P2_{\text{diff}} = -1.55 \mu\text{V}$), Cz ($P2_{\text{diff}} = -2.28 \mu\text{V}$) et Pz ($P2_{\text{diff}} = -2.83 \mu\text{V}$). Comme l'amplitude du pic, l'amplitude moyenne de la P2 est aussi plus faible en condition Nogo ($-4.77 \mu\text{V}$) qu'en condition Go ($-3.04 \mu\text{V}$). Cette $P2_{\text{diff}}$ n'est donc pas restreinte à la position pariétale contrairement à la moyenne du groupe de TDAH (Figure 98), ce qui confirme encore chez la patiente un *sensory-gating* similaire à celui des adultes contrôles.

La $P2_{diff}$ est donc présente chez AD et pourrait témoigner d'un filtrage précoce dont la fragilité apparente reflète surtout, comme pour la moyenne des adultes TDAH, le déficit d'un mécanisme précoce d'identification/classification de l'item Go. Tout en s'investissant anormalement peu dans le traitement précoce des stimuli Go, AD parvient tout de même à restreindre encore plus celui des stimuli Nogo, épargnant à des traitements de plus haut niveau une analyse inutile.

Dans le groupe de participants contrôles, la latence du pic de la P2 était plus courte en condition Nogo qu'en condition Go, et la patiente ne présente pas cette plus grande précocité de la P2-Nogo (respectivement 206.36 ms et 205.81 ms). Par rapport aux contrôles, ce retard de la réaction cérébrale précoce au stimuli Nogo traduit la seule particularité de son mécanisme de filtrage précoce, et permet de seulement concevoir celui-ci comme un peu fragile. En effet, on note chez elle que la latence de la P2 en Nogo est particulièrement courte en position centrale (208.98 ms) plutôt que frontale ou pariétale (210.94 ms pour ces deux positions), et la topographie (maximale en position centrale) de ce phénomène est comparable à celle des contrôles.

Ondes tardives : une réponse réalisée principalement sur le mode réactif

Concernant la N2, le pic s'accroît légèrement en condition Nogo et l'amplitude moyenne passe de $-2.39 \mu V$ en condition Go à $-3.58 \mu V$ en condition Nogo, ce qui est une accentuation plus légère que chez les contrôles ($-0.63 \mu V$ en Go et $-5.08 \mu V$ en Nogo). Cette faible amplitude de la N2 en condition Nogo est représentative de ce qui était observé dans le groupe de 40 patients de l'Expérience 5 (*Nogodit*), et correspond à une anomalie par rapport à la N2-Nogo significativement plus ample chez les contrôles (Figure 92).

L'analyse de la $N2_{diff}$ met en évidence une autre caractéristique pathologique de cette onde chez cette patiente : une postériorisation de la $N2_{diff}$, témoignant d'un accroissement maximal de la N2 associée à la condition Nogo en positions postérieures ($N2_{diff}$ centro-pariétale ($-1.95 \mu V$) et pariétale ($-1.92 \mu V$)) plutôt que centrale ($-1.26 \mu V$) ou fronto-centrale ($-1.12 \mu V$) ou frontale ($-0.54 \mu V$). Cette répartition topographique postérieure de la $N2_{diff}$ était déjà observée sur le groupe de TDAH de l'Expérience 5, alors que les contrôles présentaient au contraire un accroissement régulier de l'amplitude de la N2 en Nogo sur l'axe postérieur-antérieur. Interprétées dans le cadre de modèles de régulation de l'action (Braver, 2012), la faible amplitude de $N2_{diff}$ et sa topographie atypique pourraient refléter la fragilité du contrôle proactif sur l'inhibition de réponse, résultant sur le plan cognitif en des difficultés à inhiber correctement une réponse en amont des activations motrices. Les potentiels évoqués retenus

correspondant exclusivement aux items pour lesquels l'inhibition de réponse a été réalisée avec succès, la petite taille de la $N2_{diff}$ et l'inversion de la répartition topographique de son expression maximale apparaissent comme un couple de marqueurs d'anomalies quantitatives mais aussi – et c'est plus rare – qualitatives d'un mode de contrôle réfléchi de l'inhibition de réponse.

Une autre particularité singularise la N2 de la patiente par rapport à celle des contrôles est représentative là encore d'une observation pouvant être faite sur les données EEG du groupe de patients au sujet de la latence de la N2. La N2 d'AD en position frontale est beaucoup plus tardive en condition Go (289 ms) qu'en condition Nogo (263 ms) (cela donne une $N2_{diff}$, Nogo – Go, très négative), ce qui était aussi le cas du groupe de participants TDAH, et les singularisait par rapport au groupe contrôles, comme on le lit sur la Figure 105. Ce retard de la N2 en condition Go est particulièrement net chez la patiente, il se prolonge d'ailleurs en position fronto-centrale comme l'illustre la Figure 105, et constitue une anomalie de plus. Elle peut constituer un indice supplémentaire pour un déficit d'inhibition de réponse dans le TDAH chez l'adulte.

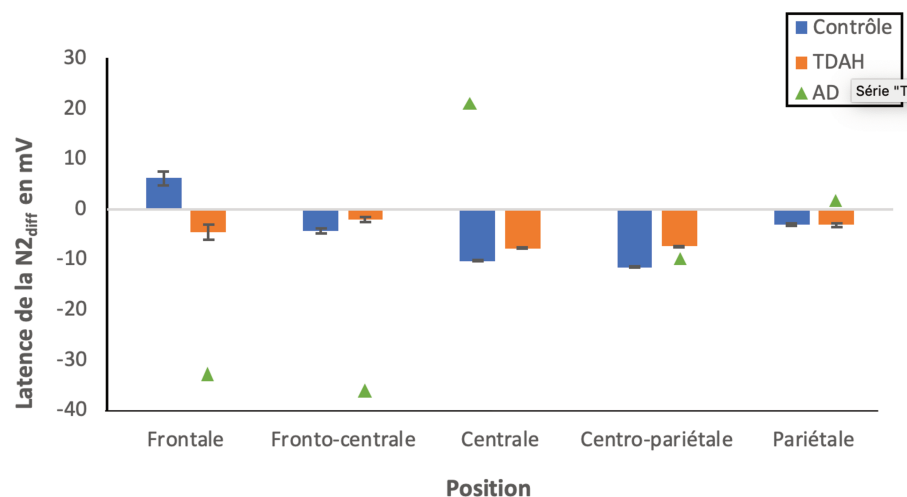


Figure 105. Latence du pic de la $N2_{diff}$, calculée comme la différence Nogo – Go, selon le groupe de participants et la position des électrodes. Les barres d'erreurs représentent l'erreur-type.

Enfin, comme illustré dans la Figure 106, on note chez AD le corrélat EEG typique d'une inhibition de réponse réactive puisque l'amplitude du pic de la P3 est nettement plus faible en condition Go ($0.61 \mu V$) qu'en condition Nogo ($8.93 \mu V$). L'effet maximal est observé, comme chez les contrôles, en position fronto-centrale ($P3_{diff} = 13.59 \mu V$), mais a la particularité de rester aussi forte en positions centro-pariétale ($P3_{diff} = 13.58 \mu V$) et centrale ($P3_{diff} = 13.16 \mu V$) pour ne diminuer qu'en positions pariétale ($P3_{diff} = 11.70 \mu V$) et frontale ($P3_{diff} = 9.37 \mu V$). L'analyse de l'amplitude moyenne (et non du pic) confirme une P3 bien plus grande chez AD en condition Nogo ($8.93 \mu V$) qu'en condition Go ($0.61 \mu V$), comme cela peut être observé dans la Figure 107, et l'amplitude de sa $P3_{diff}$ est vraiment un phénomène marquant de son tracé.

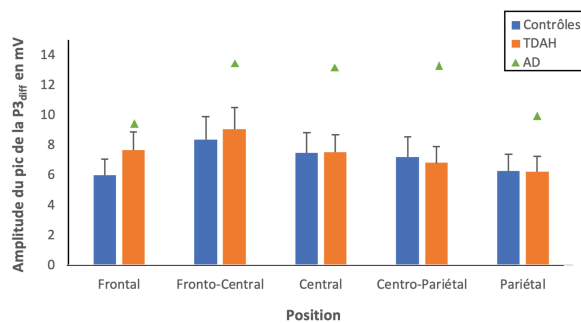


Figure 106. Amplitude du pic de la P3_{diff}, calculée comme la différence Nogo – Go, selon le groupe de participants et la position des électrodes. Les barres d'erreurs représentent l'erreur-type.

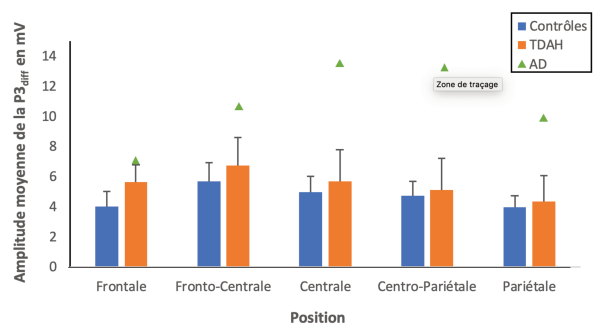


Figure 107. Amplitude moyenne de la P3_{diff}, calculée comme la différence Nogo – Go, selon le groupe de participants et la position des électrodes. Les barres d'erreurs représentent l'erreur-type.

AD semble donc réaliser l'inhibition de réponse motrice davantage sur un mode tardif, réalisé en urgence, que sur un mode proactif, de plus haut-niveau et plus cognitif, car sa P3-Nogo est anormalement forte et sa N2-Nogo anormalement faible. Ce mode de fonctionnement, bien que pouvant s'avérer efficace sur de petites durées, ne semble toutefois pas suffisant pour inhiber correctement les réponses non pertinentes dans la tâche en cours, puisque la patiente commet beaucoup de FA, et peut entraîner sur le plan comportemental des conduites impulsives.

En résumé, au moment de l'inclusion dans l'Étude 3, l'analyse du profil d'AD fait donc ressortir une forte impulsivité dans les trois épreuves comportementales, et les données de l'expérience en EEG confirment qu'elle assure l'inhibition de réponse sur un mode atypique, essentiellement réactif, peu anticipé sur la base des connaissances des éléments de la situation, et qu'elle recrute pour cela des réseaux cérébraux topographiquement différents de ceux des adultes non TDAH. Sur ces différents points, elle est représentative du groupe d'adultes TDAH testés dans l'Expérience 5. La comparaison de ses performances entre les trois épreuves d'inhibition de réponse permet d'aller plus loin et de mieux apprécier ses stratégies : sa tendance à commettre beaucoup de FA peut être imputée à une tendance à répondre trop vite dans *NogoBref* et dans le test d'inhibition de réponse de la TAP-m, mais ce n'est pas le cas dans *InhibiSwitch*. Lorsqu'elle doit traiter une situation complexe, et même si cela dure assez longtemps (ici, 20 mn), elle est capable de limiter les FA en ralentissant son rythme de réponse. Il est très encourageant de constater chez elle la capacité à moduler sa vitesse de réponse et la stabilité de celle-ci.

Sur le plan des recommandations et des retours qui pourraient être faits à ce type de patient adulte, il est possible d'envisager de mettre en valeur cette capacité, à expliquer à l'adulte en quoi elle consiste et à lui montrer son efficacité. Plus souvent moqués et réprimandés

qu'encouragés et félicités, les patients TDAH peuvent ainsi recevoir sur eux-mêmes une information positive et objective qui pourrait contribuer à améliorer la confiance en soi, souvent faible dans leur cas. De plus, des recommandations incitant une telle patiente à ralentir dans la réalisation de tâches difficiles seraient ici pertinentes, et il pourrait aussi lui être expliqué que les tâches faciles et ennuyeuses gagneraient aussi à être traitées avec une plus grande lenteur, même si elles sont peu motivantes. Cependant, le travail clinique avec les patients TDAH, enfants ou adultes, nous apprend que recommander ne suffit pas à annuler totalement l'impulsivité. Par contre, en s'appuyant sur la capacité d'AD à adopter une stratégie consistant à adapter l'équilibre vitesse/exactitude dans certaines situations, il reste possible d'espérer qu'un programme d'entraînement visant à encourager, exercer et renforcer cette capacité ait des chances de l'aider à mieux contrôler l'inhibition de réponse de manière plus générale, et à limiter sa précipitation même dans les épreuves simples et peu motivantes.

7.3.3.2. Effet de la remédiation cognitive

À T2, la participante présente une diminution de l'intensité de son impulsivité et de son hyperactivité, le score au DSM-5 passant de 5 à 4 et le score à l'ASRS passant de 6 à 5. La symptomatologie n'est alors plus significative et est comparable à celle de personnes sans trouble attentionnel. Cette amélioration est spécifiquement observée pour les symptômes liés à l'impulsivité (et non à l'inattention qui reste pathologique), symptomatologie ciblée principalement par cet entraînement (contrôle de l'impulsivité).

Ce progrès se confirme sur le plan des performances aux tests. En termes de contrôle de l'impulsivité, une amélioration globale de l'exactitude est observée dans les trois épreuves. Comme le montre le Tableau I, pour chacune de ces épreuves, la diminution du taux de FA (35% à T1 contre 5% à T2 pour *NogoBref* et Go/Nogo de la TAP-m ; 12% à T1 contre 0% à T2 pour *InhibiSwitch*) est si nette que les performances à T2 sont devenues comparables à celles des contrôles et qu'un progrès significatif est observé entre les deux temps de passation ($z = 3.36$) à *NogoBref*. Cette dernière épreuve expérimentale, courte et auditive, apporte donc pour cette participante AD des résultats cohérents avec ceux des autres tests, ainsi qu'une sensibilité aussi forte au progrès que le Go/Nogo de la TAP-m. Ceci est encourageant pour sa potentielle future utilisation en tant que test en neuropsychologie.

Après l'entraînement attentionnel, AD semble avoir développé une stratégie nouvelle et opérante puisque l'amélioration de l'exactitude de ses réponses s'accompagne – quelle que soit la difficulté de l'épreuve proposée – d'un accroissement de la stabilité attentionnelle, avec un ET des TR qui est anormalement élevé à T1 dans le Go/Nogo de la TAP-m et *NogoBref* pour

passer dans la norme pour le Go/Nogo de la TAP-m et même au-dessus de celle-ci pour *NogoBref* à T2, et un ET des TR dans la norme à T1 passant au-dessus de celle-ci à T2 pour *InhibiSwitch*. Par ailleurs, l'amélioration de l'exactitude ne se fait pas au prix d'un ralentissement, les TR restant toujours aussi exceptionnellement courts à T1 qu'à T2 dans *NogoBref* et le Go/Nogo de la TAP-m, et devenant même plus court que la norme à T2. La stratégie qui semble s'être mise en place n'est donc pas basée sur un véritable ralentissement des réponses pour éviter de se tromper, mais plutôt sur une plus grande stabilité de l'investissement attentionnel dans le temps, même lorsque l'épreuve est longue (*InhibiSwitch*). L'amélioration du sentiment de bien-être et la baisse globale de la symptomatologie clinique d'AD après l'entraînement attentionnel n'est sans doute pas étranger à l'amélioration de sa capacité à maintenir un niveau attentionnel constant, aptitude dont on recueille des indices dans les trois épreuves d'inhibition de réponse et qui est favorable à sa réussite.

Effet de la prise en charge sur l'expérience en potentiels évoqués

A T2, en condition Go, l'amplitude moyenne de la P2 s'accroît fortement en région pariétale pour devenir positive (3.14 μV contre seulement -0.09 μV à T1), comme l'illustre la Figure 108. Elle augmente également en région frontale, fronto-centrale et centrale, ce qui la rend alors plus typique sur le plan topographique. Cette amplitude n'est toutefois pas encore comparable à celle des contrôles, qui est positive et marquée principalement en position centro-pariétale, mais le changement observé pourrait témoigner d'une modification qualitative et/ou quantitative dans la façon de traiter la cible. Comme la P2 s'accroît, cette modification correspondrait à un approfondissement du traitement perceptif précoce des stimuli auditifs susceptibles de réclamer une réponse motrice et pour lesquels il est important de s'assurer de la pertinence de cette réponse sur le plan perceptif. L'analyse de l'amplitude du pic montre également une postériorisation de la P2_{diff}, essentiellement due à un accroissement maximal de la P2-Go en positions postérieures (pariétale (1.51 μV) et centro-pariétale (1.39 μV)) et centrale (0.13 μV) plutôt que fronto-centrale (-1.57 μV) ou frontale (-2.40 μV). En bref, AD présentait à T1 une réponse cérébrale P2 aux stimuli Go dont la faiblesse était caractéristique des adultes TDAH, mais l'amplitude de cette réponse a cru après l'entraînement attentionnel, et la diminution de cette P2 en condition Nogo par rapport à la condition Go est restée suffisamment marquée, surtout en positions frontale et pariétale, pour que le *sensory-gating* soit toujours présent. La patiente a donc progressé dans l'approfondissement du traitement des stimuli standards et maintenu ses capacités de filtrage précoce des items Nogo.

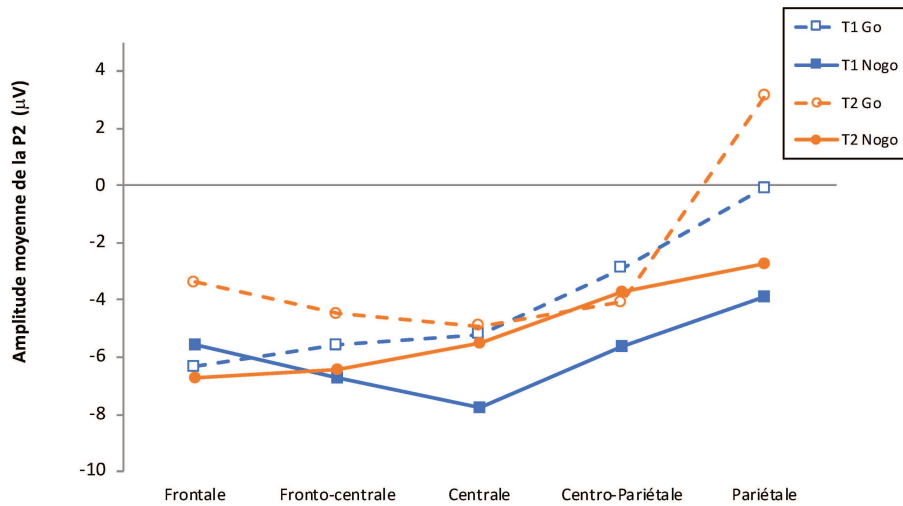
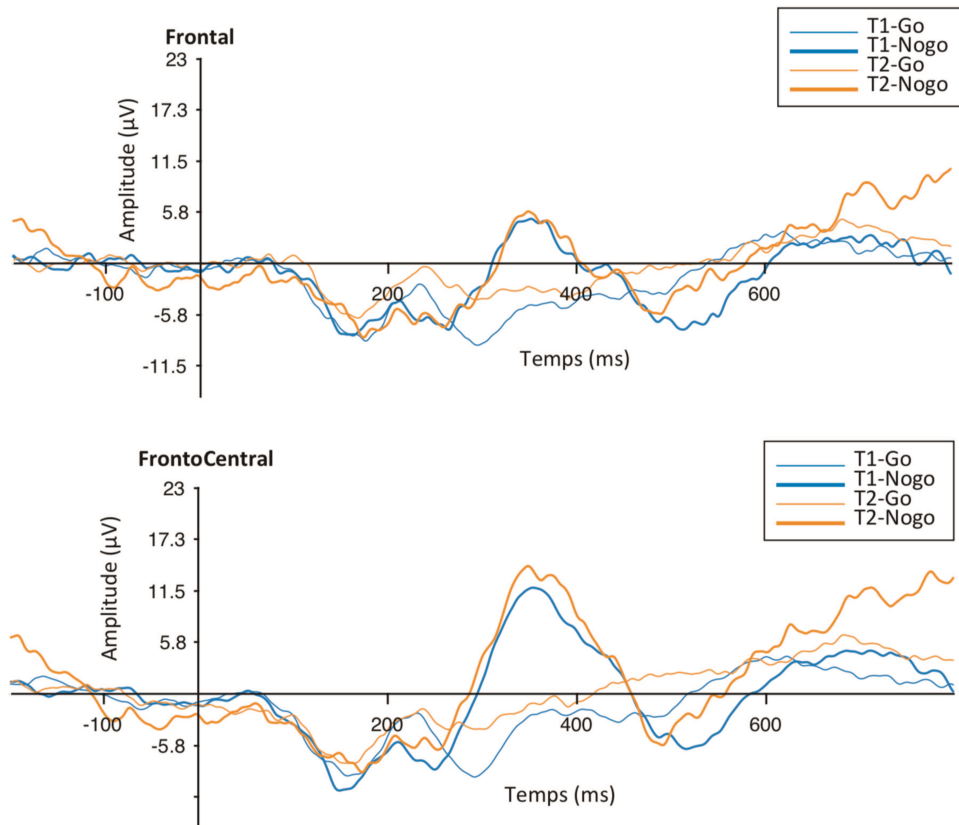


Figure 108. Amplitude moyenne de la P2, selon la condition (Go, Nogo), le temps de passation (T1 ou T2) et la position des électrodes.

Toutefois, l'entraînement n'a rien changé à l'absence de précocité de la P2-Nogo comparativement à la P2-Go (respectivement 204 ms et 205 ms).



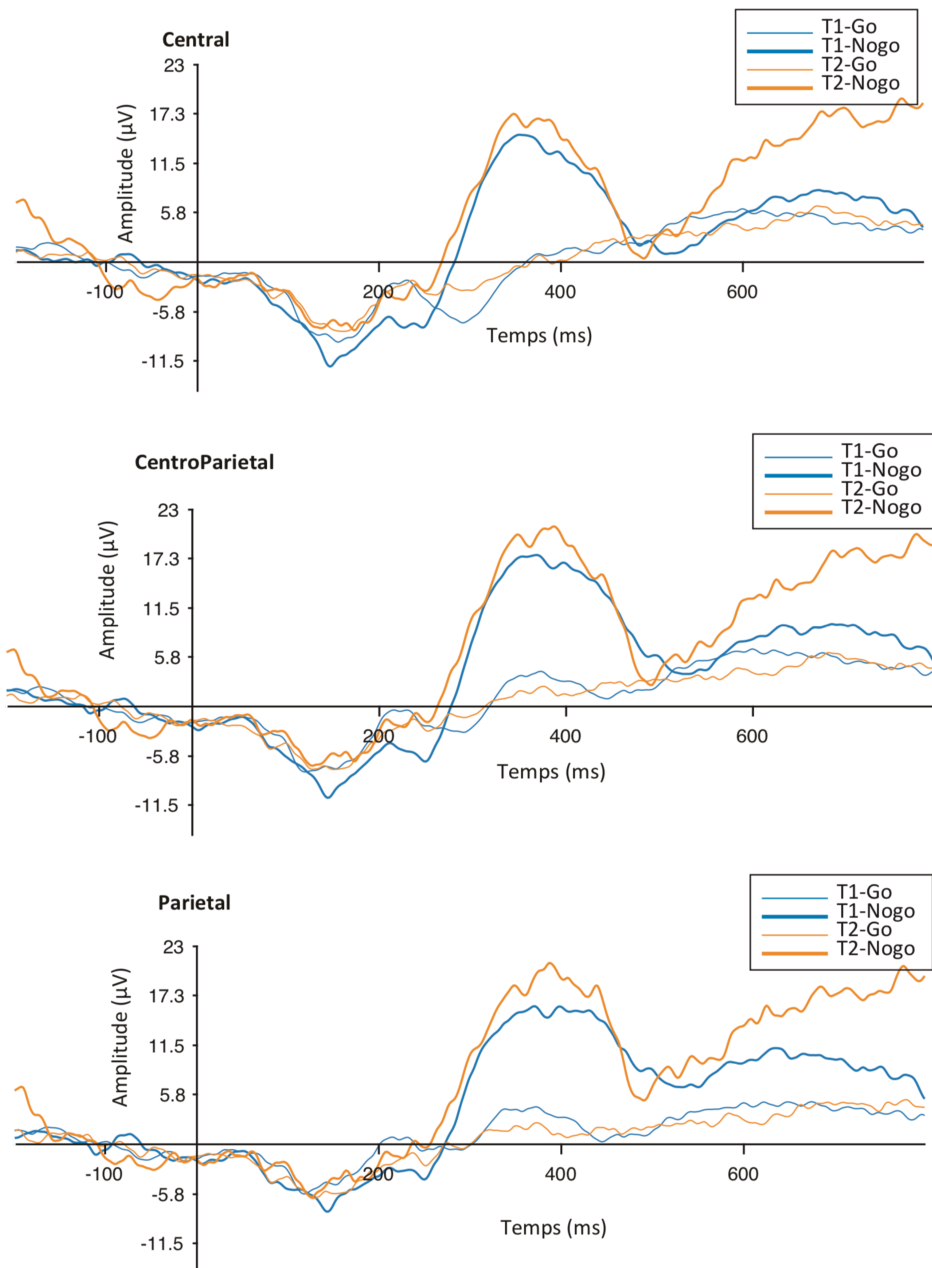


Figure 109. Amplitudes moyennes (μV) des ondes P2, N2 et P3 dans les conditions Go et Nogo selon la position, chez AD à T1 et T2.

Concernant la N2, le pic s'accroît plus fortement en condition Nogo à T2 qu'à T1 avec une amplitude moyenne de $-5.05 \mu\text{V}$ ($-3.58 \mu\text{V}$ à T1), alors que l'amplitude reste stable en condition Go ($-2.62 \mu\text{V}$ contre $-2.39 \mu\text{V}$ à T1). La $N2_{\text{diff}}$ représentée en Figure 109 à T1 et T2 rend cette modification très positive et attendue bien visible. Cette accentuation de la N2-Nogo la rend comparable à celle des contrôles (-5.08 en Nogo et -0.63 en Go) et pourrait témoigner d'une amélioration du mode d'inhibition réfléchi grâce à l'entraînement proposé.

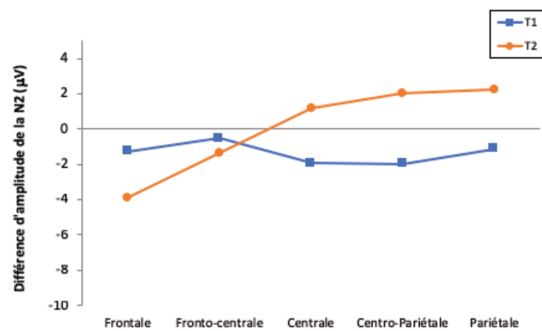


Figure 110. Différence d'amplitude entre les conditions Nogo et Go dans la fenêtre de l'onde N2, selon les cinq positions, à T1 et à T2.

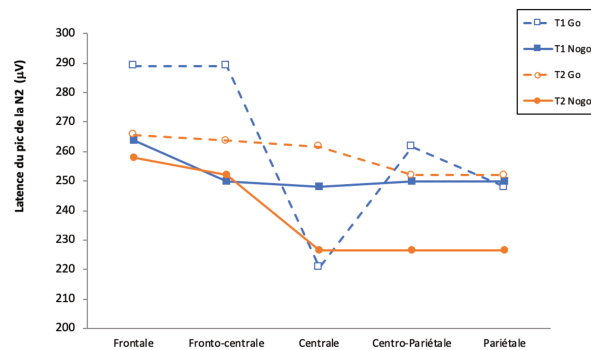


Figure 111. Différence de latence entre les conditions Nogo et Go dans la fenêtre de l'onde N2, selon les cinq positions, à T1 et à T2.

L'analyse de la $N2_{diff}$ met en évidence une autre modification suite à l'entraînement : une antériorisation de la $N2_{diff}$ comme l'illustre la Figure 110. AD présente à T2 un accroissement maximal de la N2 en condition Nogo en position frontale, plus typique de ce qui est observé chez les contrôles, et qui pourrait refléter un changement qualitatif dans les réseaux cérébraux désormais impliqués dans l'inhibition de réponse chez AD. Le cortex antérieur, connu pour son hypo-activation chez les patients TDAH, semble davantage prendre part à l'inhibition de réponse dans ses aspects les plus anticipés et les plus réfléchis chez AD après l'entraînement attentionnel.

Enfin, la latence de la N2 d'AD en condition Nogo est beaucoup moins précoce qu'à T1 en position frontale. Après l'entraînement attentionnel, la N2 associée aux items pour lesquels AD a réalisé une inhibition de réponse est donc devenue à la fois plus ample et plus tardive, ce qui serait le signe d'une réaction moins impulsive.

Ainsi, l'entraînement attentionnel a eu un effet sur les trois facteurs mesurés pour la N2 : sa topographie, son amplitude et sa latence sont devenues plus conformes à ce qui est observé chez des adultes non-TDAH. Sur le plan comportemental, cet accroissement de la N2 pourrait être mis en lien avec la capacité d'AD commettre beaucoup moins d'erreurs dans le contrôle de ses réponses motrices et en particulier dans son inhibition, ce qui est en faveur d'une interprétation de la N2 comme le reflet d'un mécanisme d'inhibition : une inhibition réfléchie en amont des commandes motrices, lui permettrait de mieux tenir compte des demandes de la tâche, d'anticiper, et donc d'adapter son comportement de manière proactive.

Pour finir, l'amplitude moyenne de la P3 augmente en condition Nogo à T2 (12.45 contre 10.46 μV à T1) alors que la P3-Go reste stable (-0.53 contre -0.89 μV à T1). Cette augmentation est observée sur chacune des positions et atteint son pic maximal en positions pariétale (19.77 contre 15.78 μV à T1) et centro-pariétale (19.60 contre 16.60 μV à T1). L'analyse de la $P3_{diff}$ met en évidence une autre modification suite à l'entraînement attentionnel : une postériorisation

de la $P3_{diff}$ comme l'illustre la Figure 112. AD présente donc à T2 un net accroissement de la P3 en condition Nogo, très marqué en position pariétale, ce qui semble toujours atypique par rapport aux adultes contrôles, bien que contemporain d'une amélioration des performances en inhibition de réponse. Dans le cadre d'un modèle distinguant deux modes d'inhibition, il semble donc que l'entraînement ait eu un effet de renforcement du mode d'inhibition proactif et réfléchi, comme l'attesterait l'augmentation de la $N2_{diff}$, mais aussi de renforcement du mécanisme d'inhibition tardive et réactive, avec l'augmentation de la $P3_{diff}$, bien que cette dernière présente une topographie atypique, reflétant sans doute le recrutement de réseaux cérébraux organisés d'une façon différente de celle des adultes sans TDAH. Des questions subsistent sur ce que produit vraiment l'entraînement au niveau du mode d'IR réactif, comme en témoigne l'augmentation et le ralentissement de la survenue de la P3 après le programme attentionnel. Il est possible que la réalisation des exercices du programme ait conduit à solliciter d'autres régions, jusqu'ici peu sollicitées, pour compenser les mécanismes fragiles d'IR des patients TDAH.

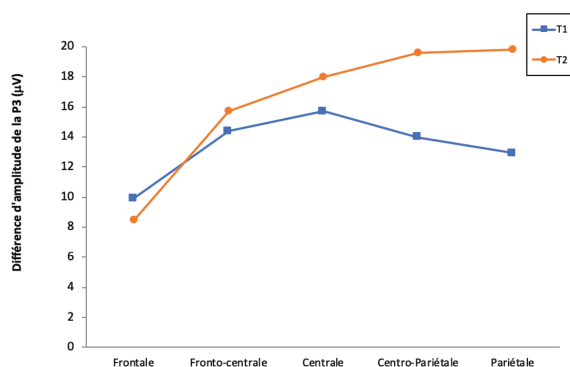


Figure 112. Différence d'amplitude du pic entre les conditions Nogo et Go dans la fenêtre de l'onde P3, selon les cinq positions, à T1 et à T2.

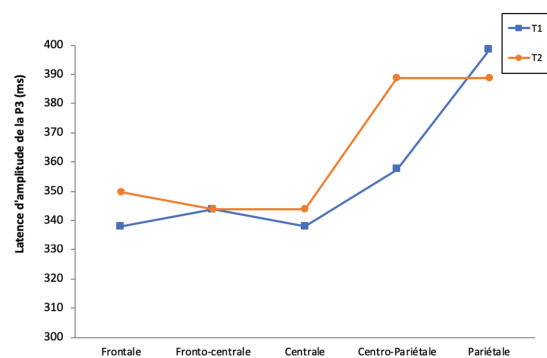


Figure 113. Différence de latence entre les conditions Nogo et Go dans la fenêtre de l'onde P3, selon les cinq positions, à T1 et à T2.

La latence de la P3 change peu en condition Nogo entre T1 et T2. On observe toutefois, pour la première fois chez AD, une latence plus élevée en condition Nogo qu'en condition Go peut être notée sur les positions centro-pariétale et pariétale (Figure 110). Ce ralentissement d'apparition de la P3 en condition Nogo ne permet pas à cette P3 d'être aussi tardive que chez les contrôles. La P3-Nogo d'AD reste en effet légèrement plus précoce (360 ms à T1 et 363 ms à T2) que celle des contrôles (370 ms). En revanche, en condition Go la P3 devient plus précoce en positions frontale (347 ms contre 373 ms à T1), fronto-centrale (377 ms contre 406 ms à T1) et centrale (377 ms contre 416 ms à T1), ce qui se rapproche de ce qui est observé chez les

contrôles et constitue donc une normalisation ; cela met aussi en valeur la spécificité du ralentissement de l'apparition de la P3 en condition Nogo, grâce à l'entraînement.

7.3.3.3. Effet de la période sans prise en charge : quelle stabilité pour les progrès ?

Après le mois passé sans entraînement (**T3**), la symptomatologie clinique n'a pas changé par rapport à T2 et l'amélioration a donc persisté. Sur le plan comportemental, *NogoBref* et *InhibiSwitch* permettent toutefois de noter une légère ré-augmentation des FA entre T2 et T3, sans que celui-ci revienne toutefois au niveau de départ, très élevé, à T1 (voir Tableau XXII). Cette baisse de l'exactitude conduit à considérer à nouveau le taux de FA comme pathologique, mais cette régression n'est pas significative entre T2 et T3, alors que le progrès l'est entre T1 et T2 dans *NogoBref*. Il est classique d'observer une légère diminution des progrès après une phase d'absence d'entraînement, mais on observe ici que ces progrès n'ont pas été totalement éphémères. D'ailleurs, entre T2 et T3, il n'y a pas de baisse de la stabilité des TR, et le cœur du progrès réalisé grâce à l'entraînement attentionnel semble bien être associé à l'acquisition d'une meilleure capacité d'AD à maintenir l'attention de façon constante. Sur le plan électrophysiologique, après un mois sans entraînement, la P2 en condition Go retrouve une topographie et une amplitude comparable à ce qu'elle était avant l'entraînement témoignant d'une difficulté à maintenir les effets bénéfiques sur le filtrage précoce après un mois sans prise en charge. Les ondes N2 et P3, en condition Nogo, présentent également une position et une amplitude moins typique à T3 qu'à T4, comme l'illustre la Figure 115.

7.3.3.4. Prise en charge par livre-audio

La participante ne décrit pas de changement sur le plan clinique entre T3 et T4 (après la prise en charge par livre-audio) comme cela est pourtant le cas entre T1 et T2 (après la remédiation cognitive). La plainte clinique n'est donc pas modifiée suite à cette prise en charge contrôlée, qui ne permet ni de diminuer la symptomatologie négative du TDAH ni d'améliorer la qualité de vie d'AD.

Les performances aux épreuves *NogoBref* et *InhibiSwitch* apportent néanmoins des éléments en faveur d'une petite amélioration. Les seuls changements observés entre T3 et T4 sont en effet faibles mais positifs : ils conduisent AD à retrouver le niveau de performances atteint immédiatement après l'entraînement attentionnel, et font donc disparaître la légère régression des performances observée un mois après l'arrêt de cet entraînement. En effet, à T4, le taux de FA ne s'écarte plus de la norme, ce qui reflète un progrès dans *NogoBref* et

InhibiSwitch. De plus, le taux de FA nul à T4 dans le Go/Nogo de la TAP-m signe un passage entre la norme et des performances supérieures à celle-ci entre T3 et T4. Cela révèle un certain impact, positif, de l'entraînement par livre-audio sur les capacités d'inhibition de réponse. La succession entre l'entraînement attentionnel et la prise en charge par livre-audio a en tout cas permis à AD de retrouver les bénéfices apportés par l'entraînement attentionnel qui s'étaient légèrement émoussés au bout d'un mois. Cette amélioration est toutefois moins nette qu'à T2 puisque les tests de Mellenbergh et Van Brink (1998) ne révèlent aucun changement significatif entre T3 et T4. Par exemple, pour *NogoBref*, les FA baissent de 30% après l'entraînement attentionnel, mais seulement de 10% après la prise en charge par livre-audio ; pour *InhibiSwitch*, cette baisse est de 12% entre T1 et T2, mais seulement de 4% entre T3 et T4.

Ainsi, bien que l'écoute attentive du livre-audio permette à AD de retrouver son niveau de contrôle de l'impulsivité particulièrement amélioré à l'issue de l'entraînement attentionnel, l'apport des exercices d'écoute attentive d'une histoire est moins notable que celui de l'entraînement attentionnel, pour cette patiente, et s'accompagne d'un moindre retentissement sur le plan clinique. Cela suggère à la fois l'intérêt de poursuivre à long terme la prise en charge d'adultes TDAH, après une remédiation visant le contrôle de l'inhibition, pour en préserver les bénéfices, et met en valeur la spécificité de l'effet que peut avoir, au moins chez cette patiente, le programme d'entraînement attentionnel.

Effet de l'entraînement par livres-audios sur les corrélats ERP

A T4, en condition Go, l'amplitude moyenne de la P2, qui avait fortement diminué à T3, retrouve une allure comparable à T2 et s'est même amplifiée sur l'ensemble des positions, dont notamment la position pariétale (1.94 μ V) et centro-pariétale (1.66 μ V). Cette topographie, bien qu'encore très postérieure, pourrait témoigner d'un approfondissement du traitement perceptif précoce des stimuli auditifs susceptibles de réclamer une réponse motrice et pour lesquels il est important de s'assurer de la pertinence de cette réponse sur le plan perceptif, comme cela avait pu être observé à T2, après l'entraînement cognitif. L'amplitude de son pic régresse toutefois en position centrale, ce qui n'avait pas été le cas après le premier entraînement, comme l'illustre la Figure 116. En condition Nogo,

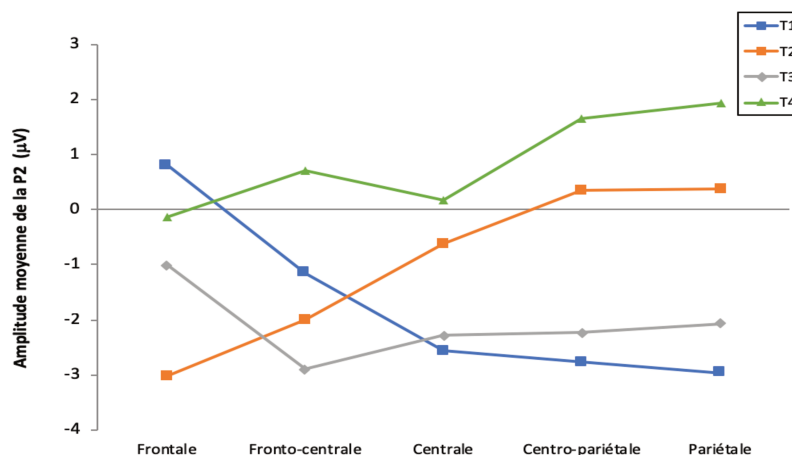


Figure 114. Différence d'amplitude du pic entre les conditions Nogo et Go dans la fenêtre de l'onde P2, selon les cinq positions, à T1, T2, T3 et T4.

La patiente a donc progressé dans l'approfondissement du traitement des stimuli standards et maintenu ses capacités de filtrage précoce des items Nogo, que ce soit après l'entraînement attentionnel ou après la prise en charge par livres-audio. En revanche, cette dernière a eu moins d'effet que l'entraînement cible pour l'onde N2. L'amplitude moyenne de la $N2_{diff}$ est plus forte à T3 qu'à T4 mais également, moins faible qu'à T2, comme illustrée sur la Figure 115.

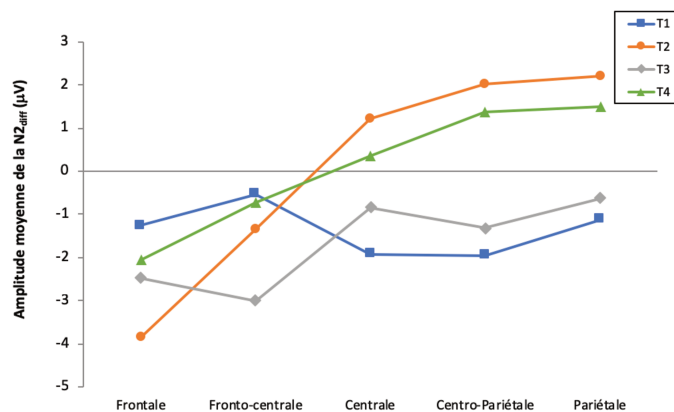
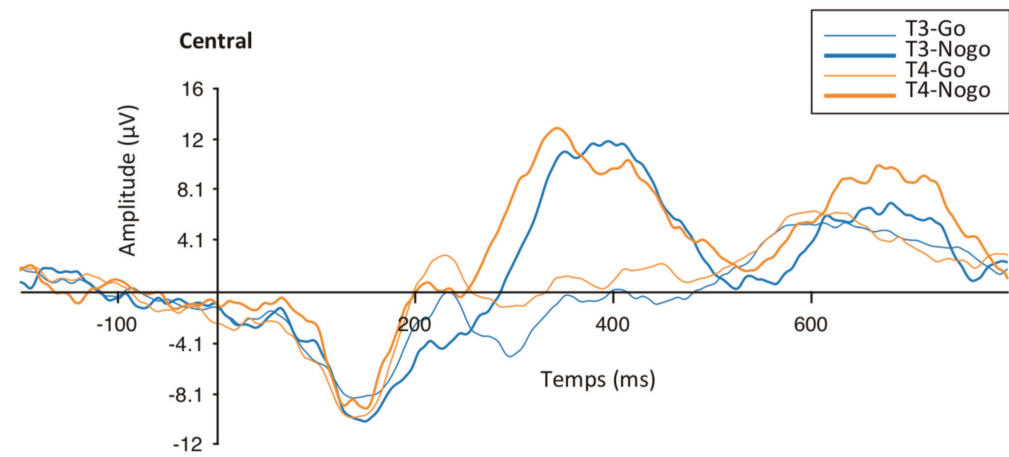
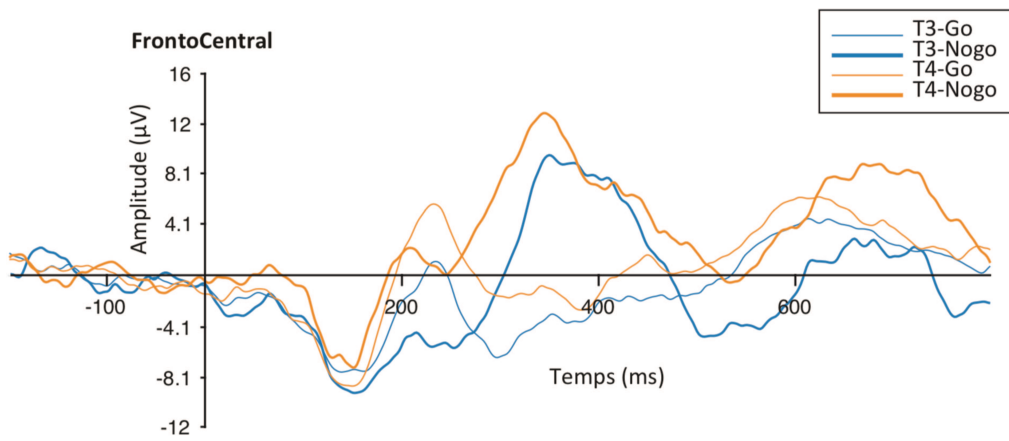
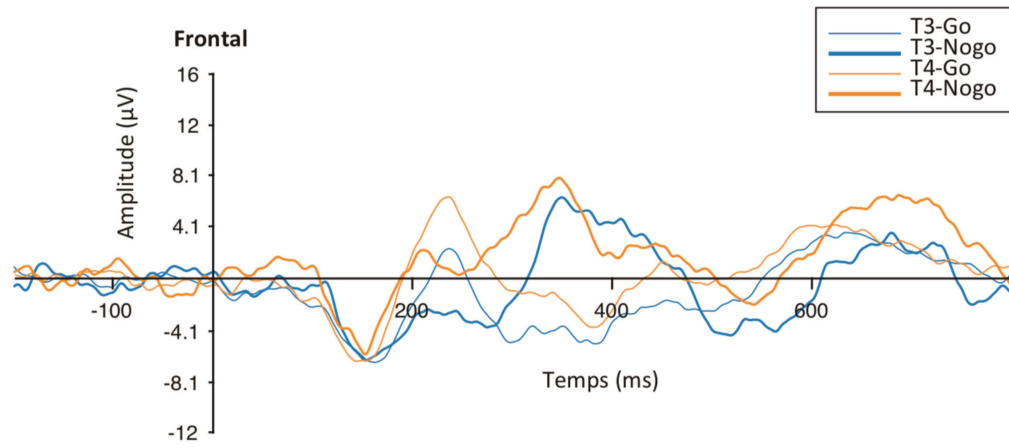


Figure 115. Différence d'amplitude moyenne entre les conditions Nogo et Go dans la fenêtre de l'onde N2, selon les cinq positions, à T1, T2, T3 et T4.

Il pourrait donc y avoir un maintien jusqu'à T3 des effets bénéfiques de l'entraînement attentionnel sur les traitements précoces et de haut-niveau reflétés par la N2, qui ne serait toutefois pas maintenu ou accentué après la prise en charge par livres-audio, comme le montre la Figure 116.



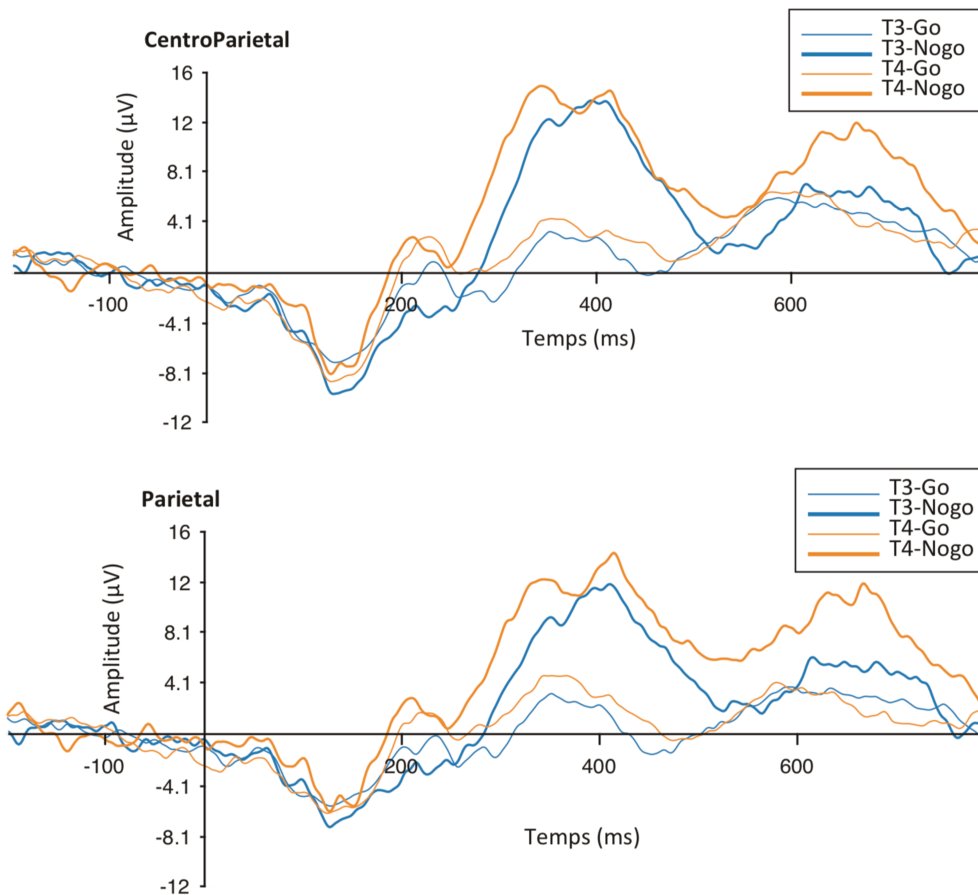


Figure 116. Amplitudes moyennes (μV) des ondes P2, N2 et P3 dans les conditions Go et Nogo selon la position, chez AD à T3 et T4.

Enfin, l'amplitude moyenne de la P3-Nogo à T4 a augmentée par rapport à T3 (respectivement 9.98 et 7.99 μV), elle est cependant inférieure à l'évolution entre T1 et T2, comme illustrée par la Figure 117. Cette augmentation est retrouvée principalement en position fronto-centrale et diminue rapidement en position postérieure.

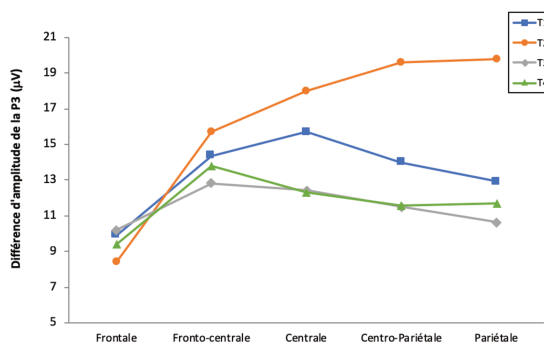


Figure 117. Différence d'amplitude du pic entre les conditions Nogo et Go dans la fenêtre de l'onde P3, selon les cinq positions, à T1, T2, T3 et T4.

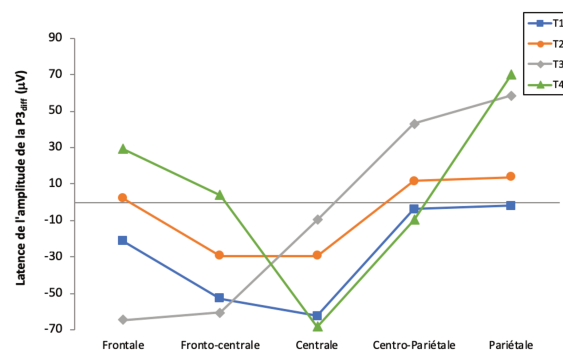


Figure 118. Différence de latence entre les conditions Nogo et Go dans la fenêtre de l'onde P3, selon les cinq positions, à T1, T2, T3 et T4.

Cet accroissement maximal de la P3 en condition Nogo en position fronto-centrale se rapproche davantage de la topographie des contrôles toutefois, son amplitude est trop basse pour lui permettre de recruter avec la même efficacité que les contrôles les processus plus tardifs et moteurs d'une IR réussie.

7.3.4. Difficultés et évolution d'AD en distractibilité

Le contrôle de la distractibilité est déficitaire chez cette patiente à T1, et remplit les critères de la présentation inattentive (et mixte, dans son cas). L'observation détaillée des données (Tableau XXII) montre toutefois que, contrairement à ce qui est attendu en cas d'inattention, la patiente se montre davantage impulsive qu'oublieuse de répondre dans les deux épreuves ponctuées de distracteurs : *Audistra* et Distractibilité de la TAP-m. Qu'ils soient visuels (dans le test de la TAP-m) ou sonores (dans *Audistra*), les distracteurs conduisent peu AD à omettre de répondre (un peu plus cependant dans *Audistra*, qui s'avère ici, sur ce plan, plus sensible à la mesure la plus classique de l'inattention). Là encore, les performances d'AD sont donc fondamentalement affectées par un taux de FA et une variabilité des TR anormalement élevés. Sans qu'il soit possible de savoir si la nature sonore des distracteurs ou le plus haut degré de difficulté de l'épreuve en sont le plus responsables, *Audistra* s'avère particulièrement sensible à l'instabilité de la vitesse de réponse de cette patiente (ET = 295 ms dans *Audistra* ; 71 ms dans la TAP). AD fait preuve, à T1, d'une labilité attentionnelle impressionnante dans *Audistra*, alors que son taux de FA est les deux épreuves de distractibilité. AD se montre donc en difficulté dans les épreuves de distractibilité à T1, ce qui confirme son diagnostic de TDAH avec présentation mixte.

7.3.4.1. Effet de la remédiation cognitive

Après l'entraînement attentionnel (T2), dans *Audistra*, la patiente progresse significativement en stabilité des TR sans toutefois rejoindre la norme (Tableau I). Ce progrès s'accompagne d'une réduction des TR la rendant alors plus rapide que la norme : des réponses très lentes, telles qu'il s'en produit quand un distracteur fait perdre le fil de la tâche, se produisent donc chez elles moins souvent. Suite à l'entraînement, AD maintient donc mieux son attention, limite les décrochages et la nécessité de réengager l'attention sur la tâche. L'entraînement a aussi fait disparaître le caractère pathologique de ses FA, qui sont divisées par deux dans *Audistra*, et la disparition de toute omission la fait passer au-dessus de la norme. Le Tableau I confirme qu'elle progresse en tout point dans cette épreuve à T2. Elle progresse aussi nettement dans le test Distractibilité de la TAP-m où, tout en conservant une grande rapidité de réponse et une absence

d'omission, ses TR passent dans la norme, et son taux de FA diminue significativement tout en passant aussi dans la norme. L'entraînement attentionnel est donc ici suivi d'une amélioration globale du contrôle de la distractibilité, et AD arrive, de manière moins coûteuse et plus efficace, à supprimer l'approfondissement du traitement de stimuli exogènes non pertinents pour la tâche en cours.

Ces progrès ne sont que légèrement perceptibles sur le plan clinique (le score DSM-5 pour l'inattention restant pathologique), mais ils sont encourageant puisqu'une diminution de la fatigabilité, notamment dans les situations où de nombreux distracteurs sont présents (salle de classe), est décrite par AD.

7.3.4.2. Effet de la période sans prise en charge

Les performances dans les deux épreuves un mois après la fin de cet entraînement (**T3**) sont comparables à celles de T2, excepté pour l'ET des TR d'*Audistra* qui continue dans la bonne voie, en diminuant. Un maintien global des effets bénéfiques de la remédiation cognitive est donc observé, différant ainsi des épreuves portant sur le contrôle de l'impulsivité où une baisse plus franche était observée à T3.

7.3.4.3. Effet de la prise en charge par livre-audio

Après la prise en charge avec l'audio-book, les performances d'AD ont la particularité de s'améliorer légèrement sur chacun des critères dans *Audistra*, ce qui ressemble à un renforcement de l'effet positif plus nettement apporté précédemment par l'entraînement attentionnel. Un résultat isolé est un peu surprenant dans cette configuration encourageante : dans le test Distractibilité de la TAP-m, le taux de FA est devenu subitement très élevé à T4 (42%) alors qu'il n'était que de 27% à T1 et avait baissé après l'entraînement attentionnel. Ce phénomène est difficile à expliquer et ne semble pas refléter une augmentation générale du déficit d'inhibition de réponse dans le contexte d'épreuves de distractibilité (le taux de FA a diminué à T4 dans l'épreuve *Audistra*). Difficile dans ces conditions de croire que l'entraînement avec l'audio-book ait perturbé la patiente. Ce taux élevé de FA à T4 est sans doute simplement à interpréter comme le reflet de la grande fragilité d'AD sur le plan de l'inhibition de réponse, et bien que la présentation de son TDAH soit mixte, elle est particulièrement vulnérable sur ce plan. Enfin, son attention regagne en stabilité, passant d'un ET supérieur à la norme à T3 pour *Audistra* à la norme à T4, ainsi que de la norme à T3 à inférieur à la norme à T4 pour la Distractibilité de la TAP-m. Cet effet, observé sur l'ensemble

des épreuves proposées, témoigne d'une capacité globale de l'ensemble de la prise en charge à aider les patients à maintenir une attention stable dans le temps.

7.3.5. Difficultés et évolution d'AD en flexibilité

Avant la prise en charge, à T1, la patiente présente aussi un déficit en flexibilité cognitive. Ses performances dans l'épreuve évaluant ce processus montrent que, s'il faut changer fréquemment de règle, AD présente une lenteur atypique, qui ne la prémunit pas contre un taux anormalement élevé de FA. Cela n'est sans doute pas étranger à son déficit d'inhibition, un mécanisme d'inhibition de règle étant nécessaire au passage d'une règle à l'autre. Cela montre concrètement l'étendue des difficultés des patients adultes TDAH dans le domaine des fonctions exécutives, au-delà de l'inattention et de l'impulsivité retenus comme critères pour définir leur présentation clinique.

Sur le plan de la flexibilité cognitive, l'entraînement attentionnel a un retentissement positif, comparable à celui observé sur les tests d'inhibition de réponse. Anormalement lents à T1, les TR sont devenus plus rapides que la norme à T2 sans que cela nuise à l'exactitude : d'un taux de FA trop grand par rapport à la norme à T1, la patiente est passée à une absence de FA la plaçant dans la norme à T2, progrès est statistiquement significatif. Notons que l'ET de ses TR a également diminué entre T1 et T2 et, combiné au raccourcissement des TR, suggère qu'elle réalise moins de réponses très lentes à T2 : ses capacités de concentration se sont assez améliorées pour que décrochages avec oubli des règles ne se produisent plus.

Les progrès d'AD en flexibilité se sont maintenus un mois après l'entraînement attentionnel. En exerçant le contrôle volontaire de l'inhibition, la partie attentionnelle de la prise en charge a donc aussi été bénéfique à une fonction cognitive non directement ciblée, mais comptant l'inhibition de règle au nombre des mécanismes cognitifs qu'elle implique. A T4, après les exercices basés sur le livre-audio, ces progrès se sont maintenus, sur le plan du contrôle de l'impulsivité (taux de FA), de la rapidité et de la stabilité de la vitesse de réponse. Il n'est pas possible de trancher ici entre deux interprétations : l'aide apportée par l'entraînement attentionnel est peut-être assez durable pour persister un mois et demi après son arrêt, ou la prise en charge par livre-audio participe à l'entretien des fonctions de contrôle attentionnel restaurées.

7.3.6. Difficultés et évolution d'AD en vigilance

Les performances d'AD à l'épreuve de vigilance (Vigi) sont plus faibles que la norme concernant la sensibilité, c'est-à-dire la combinaison des détections correctes et des FA, témoignant de faibles capacités à repérer la différence entre le standard et le déviant sur de longues périodes. Cela s'explique surtout par des FA (elle ne commet aucune omission), reflet de son impulsivité qui s'exprime dans chaque type d'épreuve chez AD. Ces performances médiocres pourraient s'expliquer par ses réponses anormalement rapides. Contrairement à son attitude dans les autres épreuves, sa vitesse de réponse est constante, ce qui la place pour une fois, sur ce plan, au-dessus de la norme dès T1. Le fait que la tâche soit très simple et que l'ET des TR soit mesuré à partir d'un grand nombre de données lui permet de faire preuve ici d'une stabilité de réponse encourageante. Pour souligner un point fort chez AD, malgré son TDAH, elle paraît assez bien gérer les tâches faciles et s'inscrivant dans la durée.

Ses performances à T2 montrent que l'entraînement attentionnel lui est bénéfique : sa vitesse change peu, si ce n'est par une tendance à l'accélération et à une plus grande constance, et ses FA diminuent significativement. Les progrès sont moins spectaculaires que dans les épreuves d'inhibition de réponse, puisqu'il ne s'agit que du passage de 3% à 1% de FA, mais l'épreuve n'est pas conçue pour évaluer ce processus. Il apparaît néanmoins que, sur le plan du contrôle de l'impulsivité, AD réalise ici encore un progrès significatif après l'entraînement attentionnel. Ce progrès régresse un peu après un mois d'arrêt des exercices, avec 2% et non 1% de FA à T3, mais la vitesse et sa constance demeurent meilleures que la norme. A T4, la patiente retrouve le bon niveau de performances que lui avait permis d'atteindre l'entraînement attentionnel : la prise en charge par livre-audio semble, ici encore, la conduire à maintenir des progrès acquis à l'issue d'un entraînement attentionnel plus ciblé.

7.4. En résumé

En bref, AD dont la présentation est mixte à T1, avait un contrôle de l'impulsivité et de la distractibilité très faibles par rapport au groupe contrôle. L'entraînement attentionnel lui a permis de diminuer sa symptomatologie clinique et d'améliorer ses performances comportementales. Le contrôle de l'impulsivité de la patiente AD s'est globalement amélioré après l'entraînement attentionnel, puisqu'il est enregistré de façon significative non seulement dans une épreuve testant directement cette capacité (*NogoBref*), mais transparait aussi dans la diminution significative des FA dans les tests Distractibilité et Flexibilité, ainsi que dans

l'épreuve de vigilance. L'entraînement par livres-audio ne semble pas particulièrement l'aider mais prolonge les effets bénéfiques obtenus grâce à la remédiation.

DISCUSSION GENERALE

L'objectif principal de la thèse était l'investigation de mécanismes cognitifs sous-tendant le contrôle attentionnel volontaire et notamment l'inhibition de réponse (IR), le contrôle de la distractibilité et le maintien de l'attention. Notre réflexion a conduit à développer trois études abordant ces processus à travers l'analyse de performances, des corrélats électrophysiologiques (ERP) et une approche clinique centrée sur des exercices de remédiation, ceci en vue d'améliorer les performances de patients souffrant d'une atteinte spécifique de ces fonctions : les adultes présentant un Trouble Déficitaire de l'Attention avec/sans Hyperactivité (TDAH).

Bien que le diagnostic et la prise en charge soient réalisés de plus en plus précocement et permettent une meilleure intégration sociale et scolaire, peu d'outils sont disponibles pour les adultes nouvellement diagnostiqués ou pour réaliser une continuité du soin. En effet, bien que des adaptations du matériel utilisé initialement auprès de la population pédiatrique aient été réalisées, elles ne permettent pas toujours d'évaluer finement les difficultés de ces patients ayant appris avec l'âge à compenser leurs fragilités. D'autre part, les symptômes se font moins visibles que durant l'enfance (notamment en raison de la diminution de l'hyperactivité qui est beaucoup plus internalisée) et peuvent conduire à ne pas considérer réellement leurs souffrances. Des symptômes associés se greffent régulièrement, tels que la procrastination, une motivation labile, l'insomnie (Catale & Meulemans, 2013), mais aussi une mauvaise gestion des finances et du temps, un abus de substances illicites et un plus haut risque d'être interpellés et arrêtés, aspects insuffisamment pris en compte dans le diagnostic alors qu'il rejoignent des enjeux de santé publique (Elkins et al., 2018; Hechtman et al., 2016). Bien que des échelles cliniques et des épreuves psychométriques permettent de caractériser les présentations cliniques du TDAH chez ces patients, elles manquent parfois de sensibilité et ne permettent pas de décrire finement, ni qualitativement, leurs profils attentionnels.

La première étude consistait à élaborer et évaluer les qualités diagnostiques de quatre épreuves comportementales ciblant les deux principaux symptômes du TDAH : l'impulsivité et l'inattention. Il s'agissait de montrer que ces dysfonctionnements peuvent être précisés grâce à des épreuves cliniques permettant de dresser un bilan plus précis, gage d'une prise en charge plus adaptée. Pour l'impulsivité, deux expériences d'IR ont été conduites : l'une en modalité auditive et de difficulté modeste (Expérience 1, *NogoBref*), une autre en modalité visuelle et de niveau de difficulté plus élevée (Expérience 2, *InhibiSwitch*), et chaque participant passait aussi le test classique de Go/Nogo de la TAP-m, visuel et facile (Psytest—Psychological Test Systems, Herzogenrath, Germany). Des comparaisons entre les performances aux trois épreuves visaient à faire ressortir l'impact du degré de difficulté de la tâche en cours et celui de la modalité sensorielle mobilisée, sur les capacités d'IR. L'ensemble visait à permettre de mieux caractériser le profil inhibiteur des patients. Le défi que nous souhaitons relever était de créer

des épreuves pouvant devenir ensuite des tests suffisamment sensibles aux déficits sous-jacents, souvent masqués par de coûteuses stratégies de compensation chez des patients TDAH ayant atteint une certaine maturité. Pour ce qui est de la distractibilité, une nouvelle épreuve devait permettre d'évaluer les capacités à échapper à l'influence négative de distracteurs auditifs durant la réalisation d'une tâche visuelle (Expérience 3, *Audistra*), en complément de l'épreuve visuelle Distractibilité de la TAP-m où les distracteurs sont visuels. L'ensemble a été complété par une nouvelle épreuve d'évaluation de la vigilance, là encore lors du traitement de stimuli sonores, la vigilance étant souvent fragilisées chez ces patients (Expérience 4, *Atsou*).

La deuxième étude (Expérience 5, *Nogodit*) reprenait la question de l'IR chez l'adulte TDAH en se décentrant des déficits pour aborder les particularités qualitatives de ce processus lorsqu'il est réussi par les patients. Des mesures EEG ont permis l'enregistrement de potentiels évoqués (ERP) lors d'une tâche de Go/Nogo, et l'hypothèse était qu'il était possible de repérer un déséquilibre chez les patients entre des modes d'inhibition décrits par Braver (2012) comme proactif ou réactif, au profit de ce dernier. Malgré le défi méthodologique que cela représentait, nous avons utilisé là encore des stimuli auditifs plutôt que visuels pour observer les corrélats électrophysiologiques de l'IR (notamment les modulations des ondes P2, N2 et P3). Vérifier qu'il est possible d'enregistrer en EEG ces corrélats malgré la nature sonore des stimuli a été un bon moyen de s'assurer que l'Expérience 1, destinée à devenir un test neuropsychologique, évaluait vraiment l'IR.

Enfin, la troisième étude interrogeait les possibilités de venir en aide à des adultes TDAH pour améliorer leur contrôle volontaire lorsqu'ils doivent inhiber des réponses motrices ou, secondairement, des distracteurs exogènes. Pour cela, un nouveau programme d'exercices informatisés a été mis au point, et ses effets ont été comparés, de façon intra-individuelle, à ceux d'un autre programme qui ne visait pas à améliorer ces compétences. Une étude de cas illustre les bénéfices mais aussi certaines limites de la prise en charge. Cette troisième étude met aussi en évidence les difficultés de recueil des données dans un tel protocole de validation du programme : sa longueur est une contrainte difficile à dépasser par les patients TDAH. Ce protocole paraissait nécessaire à l'évaluation objective des effets spécifiques de la remédiation attentionnelle proposée, mais un design respectant des règles méthodologiques strictes est lourd et impose la répétition de bilans comportementaux et EEG auprès de patients en grande difficulté avec la gestion du temps, le maintien des motivations et la gestion de l'impatience...

L'interprétation des résultats des expériences ayant été détaillée dans les discussions spécifiques à chaque chapitre, en vue d'éviter des redondances nous proposons ici seulement une rapide synthèse à leur sujet, pour privilégier l'engagement sur des pistes de discussions

autour de points méthodologiques, théoriques, mais aussi psychologiques et sociaux concernant ces patients encore insuffisamment décrits : les adultes TDAH.

Évaluer et découvrir des déclencheurs du déficit d'inhibition de réponse d'adultes TDAH

L'évaluation du TDAH se fait principalement par le biais de l'anamnèse, de questionnaires évaluant le comportement du patient au quotidien et de tests neuropsychologiques courts mais standardisés. Le bilan neuropsychologique est déterminant pour la prise en charge du TDAH, mais de nouveaux tests semblent nécessaires pour un diagnostic fin de l'inhibition et d'autres processus attentionnels. Pour cela, l'utilisation d'épreuves expérimentales (*NogoBref*, *InhibiSwitch*, *Audistra* et *Atsou*) a montré son efficacité pour les participants de notre étude. Les résultats ont fait apparaître que l'impulsivité, par exemple, est parfois peu mise en avant par les réponses subjectives aux questionnaires ou n'est pas détectée par des tests plus classiquement employés, alors qu'un déficit d'inhibition de réponse motrice la met en évidence dans les épreuves, comportementales et objectives, de Go/Nogo.

Pour cela, l'utilisation d'un test étalonné mais unique, le plus classique étant le Go/Nogo de la TAP-m, s'avère insuffisant. Les épreuves expérimentales *NogoBref* et *InhibiSwitch* ont en effet révélé la persistance de difficultés d'IR chez des adultes TDAH pour qui elles auraient échappé au clinicien si seul le Go/Nogo de la TAP-m avait été utilisé. C'est le cas aussi pour des patients considérés comme étant en rémission, mais dont les performances en-dessous de la norme dans les nouvelles épreuves rappellent que la compensation peut cacher des difficultés persistantes, sources de fatigue.

Par ailleurs, il s'est avéré que les deux nouvelles épreuves introduisent deux sources distinctes de difficulté ayant des retentissements le plus souvent négatifs sur l'IR chez les adultes TDAH : l'une était introduite volontairement (ajout de la règle d'alternance systématique entre deux critères de détection, dans *InhibiSwitch*), l'autre était plus inattendue (le traitement de stimuli sonores plutôt que visuels, dans *NogoBref*). Le traitement de cibles sonores plutôt que visuelles crée un contexte défavorable à la mobilisation de l'IR pour les adultes TDAH. Le traitement d'indices acoustiques fins, sans possibilité de s'appuyer sur le contexte sémantique comme on le fait en traitant normalement la parole, mobilise sans doute beaucoup de ressources de traitement, ce qui rend les adultes TDAH vulnérables à la réapparition de la fragilité de leur contrôle sur les processus d'inhibition. Il n'est donc pas anodin de proposer de nouveaux tests en cognition auditive : le fait que les patients échouent davantage à *NogoBref* qu'au Go/Nogo de la TAP-m le montre puisque ces tests ont par ailleurs la même durée, la consigne est aussi simple dans les deux cas, et seule la modalité sensorielle sollicitée par la tâche est particulière à *NogoBref*. Pouvoir disposer de tests ciblant les mêmes

fonctions mais impliquant des modalités sensorielles différentes est souhaitable mais ne rend pas les tests attentionnels directement comparables, puisque le traitement de stimuli sonores s'avère, dans cette pathologie, source de fragilisation sur le plan du contrôle de l'impulsivité. Une constatation similaire a déjà été faite pour un autre aspect de l'attention : une même épreuve d'indilage spatial endogène pour évaluer l'orientation spatiale selon le paradigme de Posner s'est avérée plus facile que sa version sonore, la première étant réussie par des enfants d'école maternelle, alors que la seconde ne peut pas être proposée avant l'âge de 8 ans (Bedoin, 2014). La nature sonore des cibles rendrait donc certaines épreuves attentionnelles plus difficiles, mais aussi plus sensibles, et les analyses réalisées avec les courbes ROC ont montré que ce n'est pas au détriment de la spécificité.

Toujours au sujet de l'épreuve *NogoBref*, la prise en compte des présentations cliniques des patients a montré un effet inattendu. Un taux plus élevé de fausses alarmes (FA) que dans le Go/Nogo de la TAP-m – et donc une forte impulsivité – a été enregistré chez les patients ayant une présentation impulsive/hyperactive et mixte mais aussi, de manière plus curieuse, chez les patients ayant une présentation inattentive, ou en rémission. Une interprétation possible est que ces patients, dont le diagnostic a été réalisé tardivement, avaient peut-être eu durant l'enfance une présentation hyperactif/impulsif ou mixte qui a ensuite été suffisamment masquée par les stratégies compensatoires, les efforts d'adaptation sociale et la maturation cérébrale pour que l'impulsivité ne soit plus détectée par les questionnaires ou les tests classiques. Il ne faut pas non plus oublier que beaucoup d'adultes TDAH d'aujourd'hui n'ont été diagnostiqués qu'à l'âge adulte et on connaît peu de choses sur la présentation de leur TDAH auparavant. Aussi n'est-il pas improbable que le contrôle de leur impulsivité leur soit plus difficile qu'aux autres adultes, même si la présentation actuelle de leur TDAH est inattentive, voire en rémission, et que cette fragilité soit dépistable par un test de niveau de difficulté plus élevé. Il permet en tout cas de mieux révéler un déficit d'IR, que celui-ci soit résiduel ou encore très présent dans le tableau clinique. Avoir accès à une information ainsi un peu plus subtile sur les difficultés (et non seulement les compétences possibles) des adultes TDAH devrait contribuer à personnaliser leur prise en charge en tenant compte des éléments infra-cliniques.

Le degré de difficulté de la tâche était par ailleurs manipulé plus délibérément à travers l'opposition entre deux épreuves visuelles, l'une simple (Go/Nogo de la TAP-m), l'autre complexe (*InhibiSwitch*). Dans cette dernière, il était en effet nécessaire de combiner le Go/Nogo avec une consigne supplémentaire (alterner régulièrement entre deux règles simples de détection, dans *InhibiSwitch*). Comme *NogoBref*, cette nouvelle épreuve est plus sensible que le test de Go/Nogo simple et visuel de la TAP-m, tout en gardant un bon niveau de spécificité. Directement conçue pour les adolescents et les adultes, elle cible sans doute plus

directement un niveau de difficulté adapté à l'évaluation neuropsychologique de patients matures. Pour créer une situation à hautes demandes en ressources attentionnelles, l'augmentation de la difficulté générale du contexte dans *InhibiSwitch* a été réalisée en complexifiant la tâche centrale et non en manipulant le délai possible de réponse comme il est plus courant de le faire (Benikos, Johnstone, & Roodenrys, 2013). Dans le monde du travail comme dans la gestion du quotidien, les adultes doivent souvent faire face à des situations imposant simultanément des contraintes multiples, comme dans *InhibiSwitch*, et cette épreuve les replace sans doute, au laboratoire, dans une situation particulièrement proche de leur vie de tous les jours. Plus adaptée à leur maturité, cette épreuve est donc aussi, en ce sens, plus écologique.

Sur le plan des analyses réalisées avec les courbes ROC, les qualités diagnostiques des nouvelles épreuves, estimées à partir d'un groupe de 40 adultes sans TDAH et 40 adultes TDAH appariés, s'expliquent certainement aussi par des choix méthodologiques ayant sans doute fait rempart à l'utilisation de stimuli sonore, supposés défavorables à l'obtention des indices d'une véritable IR. Notamment, la faible proportion de déviants (20% au lieu de 50% dans les tests cliniques) garantit une automatisation des réponses et rend donc le processus d'IR véritablement indispensable en présence d'un déviant. L'application de consignes strictes pour la vitesse et la force musculaire à déployer dans les réponses a sûrement aussi positivement contribué à cette automatisation, ainsi qu'à l'implication de ces patients adultes dans les épreuves (Nakata et al., 2004).

Enfin, ces deux épreuves expérimentales ont été conçues dans un but clinique, ce qui explique certains choix. Pour cela, elles sont suffisamment courtes (3 minutes pour *NogoBref* et 7 minutes pour *InhibiSwitch*) pour être intégrées en routine clinique tout en contenant suffisamment d'items pour se prêter aux tests statistiques adaptés aux études de cas, comme nous l'avons fait dans l'Étude 3. Les résultats de l'évaluation de leurs qualités diagnostiques étant encourageants, des normes pour plusieurs tranches d'âges seront constituées. Afin de dépasser une autre limite de ces épreuves et de les convertir en tests, leur fidélité sera aussi évaluée pour savoir si elles peuvent être utilisées sans subir un biais test-retest.

Deux profils de sensibilité à la difficulté des tâches dans le contrôle de l'impulsivité

Au-delà d'une difficulté liée à la modalité sensorielle dans laquelle la tâche est effectuée, notre recherche visait également à révéler différents profils qualitatifs chez les patients, selon le contexte dans lequel leurs difficultés à réfréner leur impulsivité s'exprime le plus. Les résultats ont montré que 66% des patients de notre échantillon ne s'avéraient impulsifs ni dans la tâche difficile, ni dans la tâche facile : ils correspondaient globalement aux patients avec une

présentation inattentive d'après les critères diagnostiques du DSM-V. Pour 2,6% d'entre eux, les deux épreuves ont été échouées. Pour les autres patients, une asymétrie dans les performances était observée, témoignant de la pertinence d'une évaluation avec les deux épreuves.

Dans 27% des cas, les patients faisaient preuve d'une impulsivité pathologique dans la tâche difficile (*InhibiSwitch*) mais maintenaient de bonnes performances dans la tâche plus simple de la TAP-m (leur contrôle de l'impulsivité était vulnérable à la diminution des ressources globales de traitement allouables au processus d'IR). Il est important de détecter ce type de déficit car il peut passer inaperçu dans un bilan neuropsychologique réalisé avec des tests trop simples et/ou trop courts, être masqué au quotidien et poser tout de même des difficultés dans le bon déroulement de tâches plus complexes survenant par exemple au travail, ou quand deux tâches doivent être conduites simultanément comme c'est souvent le cas dans la gestion de tâches ménagères.

De façon plus surprenante, notre étude a montré que dans 5% des cas, les patients présentaient le profil inverse, avec un contrôle presque parfait de l'IR en situation difficile (*InhibiSwitch*) mais une impulsivité massive dans les tâches de Go/Nogo simples (*NogoBref* et Go/Nogo de la TAP-m). Il s'agissait d'un profil d'impulsivité dans lequel le patient risquait surtout de répondre de façon inappropriée dans les tâches peu stimulantes, ennuyeuses, comme rencontrées dans certains emplois ou en conduite automobile sur autoroute ou de nuit. Ce dernier profil de TDAH était minoritaire, mais les données montrent son existence ; reconnaître que ce profil existe pourrait permettre de le rechercher car il nécessite évidemment une prise en charge différente. Tout l'apport théorique constitué par les travaux de Sonuga-Barke (Sonuga-Barke, 2002, 2003; Sonuga-Barke, Bitsakou, & Thompson, 2010) s'avère ici précieux. Alors que la plupart des adultes sans pathologie parviennent, le temps d'un test, à réfréner leur impatience, jouer le jeu et se contrôler, certains adultes TDAH sont moins en mesure de le faire parce que satisfaire leur motivation à court terme (i.e., faire quelque chose d'intéressant maintenant) est plus important que pour les autres, et les bénéfices à plus long terme (satisfaction d'obtenir un ensemble de résultats élevés dans un bilan, envisager d'aboutir à un travail bien fait...) ont pour eux moins de poids qu'ils n'en ont chez la plupart des autres.

Dépasser la mauvaise réputation des stimuli sonores pour tester l'inhibition de réponse

L'IR est classiquement testée lors du traitement de stimuli visuels plutôt qu'auditifs en raison de difficultés à obtenir, dans le contexte du traitement de stimuli sonores, le corrélat EEG privilégié de ce processus attentionnel : l'augmentation d'amplitude de l'onde N2 en condition Nogo (Falkenstein & Hoormann, 2002; Falkenstein et al., 1995; Kiefer et al., 1998).

Nieuwenhuis, Yeung, & Cohen (2004) ont toutefois suggéré que cela s'expliquait plus vraisemblablement par des biais méthodologiques que par des processus d'IR distincts engagés pour l'une ou l'autre modalité comme le suggéraient d'autres auteurs (Falkenstein et al., 1999). En effet, les expériences de Go/Nogo en audition utilisaient des stimuli sonores standards et déviants plus faciles à discriminer que ceux dont il était fait usage en Go/Nogo visuel. De ce fait, le participant aurait eu peu tendance à réaliser la tâche comme une classification, facile à effectuer, sans automatiser la réponse pour le standard et sans réagir par l'inhibition d'une réponse engagée systématiquement. Il n'y aurait en effet alors aucun intérêt à prendre un tel risque, la classification étant facile et sûre. Il est alors compréhensible qu'aucun processus d'inhibition de réponse ne soit mobilisé pour les items déviants. L'utilisation d'une différence d'un seul trait phonologique entre les stimuli standards et déviants anglais a permis Nieuwenhuis et al. (2004) d'enregistrer les corrélats électrophysiologiques classiquement observés en Go/Nogo visuel.

Des expériences réalisées en français ont confirmé l'intérêt de proposer des stimuli sonores se ressemblant davantage (Bedoin et al., 2013a). Elles apportent en outre des informations sur les degrés de difficulté à réaliser l'IR selon la catégorie du trait qui diffère, ce qui devrait permettre des choix dans la construction du matériel de futures expérimentations ou tests, selon les besoins. Les deux épreuves de Go/Nogo proposées ici en audition (*NogoBref* et *Nogodit*) ont suivi ces recommandations, et les corrélats typiques de l'IR (augmentation d'amplitude des ondes N2 et P3) ont été enregistrés chez les adultes sans pathologie. Elles ont pour vocation de devenir des tests auditifs pour l'IR, complétant ainsi les épreuves standardisées visuelles telles que celles de la TAP ou de la TEA. Cela permettrait de contribuer à répondre à la demande croissante d'outils d'évaluation en modalité auditive (Bailey, 2010). En effet, les épreuves visuelles classiques sont parfois inappropriées en psychiatrie ou en neurologie et neuropsychologie, en cas de troubles visuels souvent associés, par exemple, à des accidents vasculaires cérébraux.

Place des potentiels évoqués dans la routine clinique

Les résultats analysés dans la thèse montrent que la réalisation d'expériences en EEG permet de saisir les particularités des réactions cérébrales des patients TDAH à la déviance et aux réactions que celle-ci doit entraîner. Même si des débats persistent au sujet de la nature des mécanismes cognitifs associés aux modulations de composantes ERP telles que les ondes P2, N2 et P3 lors d'une tâche d'IR, la configuration des ERP d'un patient lors d'une épreuve d'IR peut être interprétée, à la lumière du modèle de régulation de l'action Braver (2012). Une dissociation de l'inhibition en deux modes (réfléchi et réactif) est proposée par ce modèle, ce

qui permet d'émettre des hypothèses fines sur le mode d'inhibition effectué par le patient. La réalisation de cette Expérience en EEG, sur un échantillon de 80 personnes a permis de préciser en quoi les modes d'IR sont atypiques chez les adultes TDAH.

Fragilité du mode d'inhibition réfléchi dans le TDAH : anomalies de l'onde N2

En l'absence de pathologie, l'inhibition proactive serait reflétée par l'augmentation d'amplitude de la N2 en condition Nogo (Boulinguez, Ballanger, Granjon, & Benraiss, 2009). Corrélée aux activations préfrontales (associées aux fonctions exécutives), de SMA (sélection de comportements appropriés) et dans les aires pariétales inférieures impliquées dans le contrôle attentionnel, cette onde serait un indicateur privilégié de l'inhibition réalisée sur un mode réfléchi, impliquant le maintien en mémoire des règles à respecter, des risques de se tromper, de la vitesse à ajuster pour limiter les risques. Chez les adultes TDAH, l'amplitude anormalement faible de la N2-Nogo pourrait s'expliquer par un apport insuffisant en noradrénaline aux aires antérieures de ce réseau, empêchant celles-ci de remplir leur rôle dans l'inhibition. En effet, dans l'Expérience 5, les adultes TDAH se distinguaient des contrôles en ne présentant pas la prédominance typique de la N2_{diff} sur les électrodes antérieures par rapport aux électrodes postérieures : leur N2_{diff} présentait la topographie inverse. C'est d'ailleurs seulement en position frontale que cette N2_{diff} était significativement moins ample chez les TDAH que chez les contrôles.

Une interprétation possible est que les patients TDAH ont des difficultés à réaliser l'opération cognitive associée à l'accentuation de la N2 lorsqu'ils inhibent une réponse, sans doute à cause d'un apport insuffisant de noradrénaline aux aires cérébrales antérieures, et qu'ils tentent de compenser par un recrutement accru de régions cérébrales postérieures. La singularité de la forte implication des aires postérieures dans la production de la N2-Nogo chez les adultes TDAH apparaît aussi dans le fait que leur N2-Nogo diffère de zéro en position pariétale, seule position pour laquelle la N2-Nogo ne diffère pas de zéro chez les contrôles. La topographie des ERP est toujours délicate à interpréter car la technique est grossière sur le plan spatial et des distorsions empêchent également de s'appuyer sur une relation simple entre la position des électrodes et l'origine du signal recueilli. L'inversion de dominance de la N2_{diff} sur l'axe antérieur-postérieur entre les adultes TDAH et leurs contrôles permet cependant de parler d'une IR réalisée en s'appuyant différemment sur les réseaux cérébraux capables d'assurer cette fonction.

Aux générateurs préfrontaux de la N2 s'ajoutent les aires motrice (et pré-motrice) supplémentaires (SMA et pré-SMA) – ce qui concorde avec leur rôle connu dans la sélection de comportements appropriés –, de même que le lobe pariétal inférieur (surtout le gyrus

angulaire) connu pour participer au contrôle attentionnel dans les choix de répondre ou non (Kropotov & Ponomarev, 2009) et dans une certaine mesure (moindre par rapport à son rôle dans la génération de la P3-Nogo) le cortex cingulaire. En s'appuyant notamment sur l'implication de ces dernières aires cérébrales, une autre interprétation de l'augmentation classique de la N2-Nogo a été proposée. Elle ne serait pas directement liée à l'inhibition mais à la gestion d'un conflit (Carter et al., 1998; Yeung & Cohen, 2006). Toutefois, des expériences ont montré que, si les conditions expérimentales réduisent le conflit de réponse, l'activation cingulaire disparaît, mais pas l'augmentation de la N2 qui est donc aussi véritablement liée à l'inhibition (Lavric, Pizzagalli, & Forstmeier, 2004). En ce cas, l'activation des cortex pré-frontal ventral et dorso-latéral demeure, et ces régions cruciales pour les fonctions exécutives sont certainement les générateurs principaux de la N2 (Lavric et al., 2004; Liotti et al., 2007; Rubia, Smith, Brammer, & Taylor, 2003). L'interprétation de la N2-Nogo comme reflet de la gestion de conflit coexiste aujourd'hui avec l'interprétation l'associant plus directement à l'inhibition, et il ne semble pas encore possible de trancher. Le mécanisme en question dans cette interprétation alternative permettrait de gérer un conflit entre différentes tendances ou attitudes, et finalement de décider de se retenir de répondre (Falkenstein, 2006).

Un mode d'inhibition de réponse majoritairement réactif

Les résultats de l'Expérience 5 ont montré une P3-Nogo anormalement ample chez les adultes TDAH, surtout en régions frontale et préfrontale. Une telle amplitude a été associée à un mode de réponse phasique du système noradrénergique, centré sur le locus coeruleus (LC) (Bari & Robbins, 2013), et témoignerait d'une IR réalisée in extremis, sur un mode décrit comme réactif. Cette façon d'inhiber des réponses automatisées semble dominer chez les adultes TDAH, comme pour pallier les difficultés à inhiber des réponses sur un mode plus anticipé.

L'augmentation d'amplitude de l'onde P3 est conçue comme un marqueur privilégié de ce mode d'inhibition en raison de sa latence suffisamment longue pour refléter une inhibition tardive. La localisation de son générateur dans le cortex moteur et pré-moteur ainsi que dans la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur (surtout si les réponses sont très rapides) est aussi cohérente avec une interruption de la réponse motrice au dernier moment, sur un mode bottom-up dépourvu d'anticipation. Ce mode d'inhibition réactif serait particulièrement amélioré par le méthylphénidate (MPH), qui accroît le fonctionnement phasique du LC (Devilbiss & Berridge, 2006). L'effet positif des traitements médicamenteux proposés aux enfants TDAH sur les capacités à réfréner toute réponse intempestive confirme le rôle déterminant du déséquilibre des neuromédiateurs dans cette pathologie. Par exemple, de petites doses de MPH exercent un effet calmant sur ces enfants. En favorisant la libération de noradrénaline et

de dopamine, à laquelle le cortex préfrontal est très sensible (Berridge et al., 2006), il optimise la focalisation attentionnelle et les fonctions exécutives, réduit l'impulsivité, l'hyperactivité et l'inattention (Arnsten, 2006). Le MPH agit aussi en inhibant la recapture des catécholamines par le blocage du transporteur de dopamine, ce qui augmente sa concentration extra-cellulaire dans le cerveau (Devilbiss & Berridge, 2006). Si le MPH rend le patient TDAH plus apte à supprimer ses réponses de manière réactive, il agit en renforçant le mode d'inhibition qui est déjà opérationnel chez eux, ce qui permet sans doute un comportement rapidement plus adapté. Ce traitement n'oriente cependant pas vers une façon plus réfléchie et anticipée d'aborder les situations. Sur le plan qualitatif, si l'objectif est au contraire de modifier l'IR en profondeur chez les patients TDAH et de la rendre plus conformes à celle qui est réalisée plus couramment, il convient de cibler aussi le mode d'inhibition réfléchi. C'est justement en vue d'enrichir la palette des modes de réalisation possibles de l'IR que des prises en charge alternatives peuvent tenter de compléter l'aide pharmacologique. Il s'agit de l'objectif de la prise en charge proposée dans l'Expérience 6, qui visait à renverser chez des adultes TDAH l'asymétrie entre les modes d'inhibition réactif et réfléchi, au profit de ce dernier.

Préservation de mécanismes d'inhibition très précoces et de sensory-gating

Les résultats de l'Expérience 5 ont permis de mieux comprendre le mécanisme du *sensory-gating* dont la principale fonction est d'empêcher les régions cérébrales impliquées dans des analyses de haut niveau d'être submergées par des informations sans intérêt. En bloquant l'approfondissement du traitement de telles informations, ce mécanisme de filtrage est adaptatif (Lijffijt et al., 2009). L'analyse de la P2 (corrélat privilégié du *sensory-gating*) a permis de révéler chez les adultes TDAH des anomalies par rapport au groupe contrôle.

La principale particularité est une P2-Go anormalement faible chez les adultes TDAH. Ce phénomène est répertorié dans d'autres pathologies, notamment psychiatriques. Dans la fenêtre temporelle de l'onde P2, les adultes TDAH se caractérisent donc surtout par un approfondissement insuffisant du traitement perceptif des stimuli sonores, ce qui a certainement un retentissement négatif sur les performances dans une épreuve de Go/Nogo, car les déviants risquent de peu émerger dès ce niveau de traitement perceptif (Benikos et al., 2013; Sklar & Nixon, 2014). A cause de cela, il est probable que peu de signaux précoces vraiment pertinents soient adressés aux traitements de plus haut niveau, ce qui diminue les chances de traiter les stimuli de façon différente selon leur statut. Dès les niveaux de traitement élémentaires, mais déjà attentionnels, reflétés par la P2, les adultes TDAH, la distribution des ressources pour le traitement des stimuli auditifs est mal adaptée chez les adultes TDAH, quel

que soit leur contenu. Ces fragilités sont peu connues sur le plan clinique et les résultats de l'Expérience 5 incitent à mieux les faire connaître.

Le deuxième résultat surprenant concernant l'onde P2 est que, en condition Nogo, elle reflète l'existence d'une possibilité de filtrage précoce de l'information qu'il n'est pas utile de traiter plus profondément chez les contrôles mais aussi, dans une moindre mesure, chez les adultes TDAH. Le déficit d'IR massif présenté par ces patients n'est en tout cas pas attribuable à l'altération du mécanisme précoce de *sensory-gating*.

Pertinence des ERPs dans l'évaluation des prises en charge

Dans une perspective clinique, l'étude détaillée du cas d'AD, première participante à avoir réalisé de façon complète et régulière le programme (version active avec les exercices attentionnels, et version contrôle avec l'audio-book), a permis d'en dresser un portrait précis sur le plan de l'IR. Son EEG à T1 révélait un mode d'IR essentiellement réactif (P3-Nogo anormalement forte), peu anticipé sur la base des connaissances des éléments de la situation (N2-Nogo très faible), et elle recrutait pour cela des réseaux cérébraux topographiquement différents de ceux des adultes non TDAH. L'amélioration de ses performances en contrôle de l'impulsivité après l'entraînement attentionnel était cohérente avec des changements électrophysiologiques observés spécifiquement après cet entraînement attentionnel, notamment une amplitude et une topographie plus typiques de la N2 et de la P3, permettant d'interpréter qualitativement la nature des changements survenus en termes de performances. Enfin, l'EEG réalisé un mois après la fin de cet entraînement, puis encore après la prise en charge contrôle, a aussi pu renseigner sur les changements qu'il serait nécessaire de renforcer par le maintien de certains exercices ou la proposition d'un autre type de prise en charge. Bien qu'il soit matériellement difficile d'inscrire un enregistrement EEG dans la réalisation du diagnostic d'adultes TDAH, celui-ci peut être envisagé dans le cadre d'un partenariat entre un laboratoire de recherche et le clinicien, au moins dans des cas difficiles. Dans le cas d'AD, la cohérence entre les données comportementales et électrophysiologiques encourage en tout cas dans cette voie.

Complexité de l'évaluation de la distractibilité

L'évaluation de la distractibilité fait l'objet de tests papier-crayon ou informatisés, qui peuvent manquer de sensibilité car les distracteurs choisis, au lieu de faire perdre le fil des pensées ou interférer avec la tâche, sont parfois perçus comme un indice pertinent pour la tâche (Lleras, Buetti, & Mordkoff, 2013). Bien que différentes épreuves soient disponibles pour tester les capacités de contrôle de la distractibilité chez les enfants, adolescents ainsi que les personnes âgées, peu de tests existent pour les adultes plus jeunes. C'est pourquoi l'Expérience 3 visait à

créer un test (*Audistra*) évaluant la fragilité du contrôle de la distractibilité induite par des stimuli exogènes dans un contexte de distraction inter-modal où les éléments parasites (présentés en modalité auditive) ne pouvaient être confondus avec la cible (présentée en modalité visuelle) : cela permettait d'éviter que le processus d'IR (distinct des mécanismes de suppression d'interférence visés par l'expérience) soit nécessaire. Les performances à cette épreuve ont été comparées à celles de l'épreuve Distractibilité de la TAP-m, elle aussi visuelle mais accompagnée de distracteurs visuels.

Les patients TDAH présentaient des performances moins bonnes que leurs contrôles (notamment un taux d'omissions élevé), mais les performances n'étaient pas différentes entre les conditions avec et sans distracteurs, comme c'était pourtant le cas dans l'épreuve de la TAP-m. Les limites de l'épreuve expérimentale viennent probablement du contenu des distracteurs ou de la façon dont ils ont été présentés, notamment sur le plan temporel. Une réflexion doit porter sur ce sujet en vue d'améliorer l'épreuve. Pour l'instant, une qualité peut lui être reconnue : celle de proposer une tâche expérimentale propice à l'émergence, chez les adultes TDAH, d'un état de distraction général (beaucoup d'omissions) qui les caractérise bien et constitue une vraie fragilité, vraisemblablement d'origine endogène (pensées envahissantes, préoccupations...). Il reste donc à modifier certains aspects des distracteurs exogènes pour qu'ils soient mieux à même de capturer et détourner l'attention des adultes. Qu'ils soient verbaux ou non verbaux, ceux de l'Expérience 5 étaient choisis pour être peu perturbants sur le plan émotionnel. Tout en préservant le participant, il devrait être possible de le distraire avec des stimuli inopportuns mais drôles, ou agaçants, afin de détourner plus fortement l'attention et d'être en mesure d'évaluer la capacité à supprimer l'interférence exogène.

Fragilité du maintien de l'attention dans le temps

Maintenir son attention sur une tâche, de manière stable et sans décrochage, diminue progressivement avec l'avancée dans le temps de réalisation de celle-ci. En effet, lorsque la tâche est monotone et/ou routinière, elle peut être rapidement réalisée de manière automatisée par le sujet et l'attention est alors plus facilement détournée vers d'autres informations : stimuli externes ou états internes (Smallwood & Schooler, 2006).

L'Expérience 4 (*Vigi*) révélait une proportion d'erreurs (omissions et FA) anormalement importante et une attention excessivement labile dans le temps chez les adultes TDAH, ce qui n'a pas toujours été le cas dans les études réalisés chez les adultes TDAH (Tucha et al., 2008). Cette fragilité de l'attention a par contre été souvent observée chez les enfants et adolescents TDAH dans des tests réalisés en modalité visuelle (Avisar & Shalev, 2011; Epstein et al., 2003; Gansler et al., 1998; Riccio, Reynolds, Lowe, & Moore, 2002; Tucha et al., 2009; Zepf et al.,

2017). La grande variabilité des TR reflète l'inconstance de l'attention et permet d'évaluer de façon objective un symptôme dont les patients eux-mêmes se plaignent. Sur le plan clinique, cette variabilité intra-individuelle des réponses est le marqueur d'une difficulté de maintien de l'attention (Castellanos et al., 2002; Marchetta, Hurks, De Sonneville, Krabbendam, & Jolles, 2008). Elle peut être en partie responsable de la grande fatigabilité ressentie par les patients lorsqu'ils se trouvent face à une tâche longue, et induire des abandons anticipés dus à un découragement très rapide. Elle pourrait aussi participer à leur tendance à la procrastination en raison des importants efforts qu'ils doivent fournir pour réaliser certaines activités dont ils anticipent la réalisation ennuyeuse avec anxiété.

Sur le plan neuroanatomique, la labilité attentionnelle peut être mise en lien avec le dérèglement dopaminergique observé dans le TDAH. Celui-ci se répercuterait sur le cortex cingulaire antérieur dans son association avec le circuit méso-limbique, perturbant la motivation et les effets de récompense-renforcement lors des apprentissages (Silvetti, Wiersema, Sonuga-Barke, & Verguts, 2013). C'est la raison pour laquelle le système motivationnel est particulier dans le TDAH : seul un renforcement intense est efficace, et les personnes TDAH ont une préférence marquée pour les récompenses procurant un petit plaisir à court terme plutôt qu'un plaisir plus important mais différé (Castellanos, Sonuga-Barke, Milham, & Tannock, 2006; Sonuga-Barke, 2002, 2005; Sonuga-Barke et al., 2010). Dans l'expérience de vigilance comme aux épreuves de Go/Nogo faciles, certains patients TDAH se trouvent en grande difficulté car la situation n'impose pas de défi, elle est donc ennuyeuse et de plus très longue. Leur motivation est certainement amoindrie de façon disproportionnée par cette épreuve peu stimulante intellectuellement, ce qui entraîne à la fois des fluctuations de l'attention, mais aussi une tendance à l'immédiateté de la réponse (ici appuyer même en présence d'un Nogo).

D'autre part, l'analyse des performances selon les présentations cliniques des patients et la durée de l'épreuve révélait que plus de 60% des patients avec une présentation mixte et 51% de ceux avec présentation inattentive étaient en difficulté durant les 7 dernières minutes de l'épreuve, contre seulement 10% des patients avec présentation hyperactive-impulsive. Ce sont donc les patients présentant sur le plan clinique avant tout des difficultés de maintien de l'attention et une forte tendance à la distractibilité qui sont le plus gênés par la longueur de la tâche, ce qui est cohérent.

La validité de cette épreuve incite à poursuivre son étalonnage afin de la proposer en routine clinique, principalement pour les patients ayant des présentations inattentives et mixtes. Elle pourrait permettre de mieux dépister et effectuer la prévention auprès de ces adultes, car ils sont connus pour se mettre en danger à cause de leur rapide déconcentration dans des

situations où leur vigilance est mobilisée, comme dans la conduite automobile (Randell, Charlton, & Starkey, 2016), mais aussi à cause de leur fonctionnement motivationnel atypique les incitant à se tourner vers des conduites ou sports à risque.

Remédiation du contrôle attentionnel de l'adulte TDAH par l'entraînement des fonctions déficitaires et l'incitation à des changements de stratégie

Cette recherche visait aussi à contribuer aux efforts actuels pour mettre au point des techniques d'entraînement au contrôle de l'inhibition, et réduire l'impulsivité dans certaines pathologies telles que le TDAH. Le développement de cette approche est urgent pour les adultes TDAH, car les études récentes décrivent de plus en plus un maintien de leurs déficits attentionnels malgré des phénomènes de compensation coûteux, alors que les traitements par psychostimulants sont limités chez l'adulte, à cause d'importantes contre-indications et du problème de la tolérance à long-terme (Edvinsson & Ekselius, 2018).

Pour bien saisir l'ampleur du problème et convaincre que le besoin d'aide n'est pas anodin, les résultats d'une étude française multicentrique apportent un argument fort : 5,6% des étudiants seraient concernés par le TDAH (Romo et al., 2018) en accord avec des méta-analyses selon lesquelles 4 – 5% des adultes seraient touchés (Groen, Gaastra, Lewis-Evans, & Tucha, 2013; Polanczyk, Willcutt, Salum, Kieling, & Rohde, 2014; Simon, Czobor, Bálint, Mészáros, & Bitter, 2009; Starcevic & Khazaal, 2017), ce qui est comparable aux pourcentages de dyslexiques. Une étude chinoise montre d'ailleurs que, chez les étudiants TDAH, c'est surtout l'inattention qui est liée au niveau de bien-être général (Shi, Liu, Sun, & Wang, 2018), point à faire connaître car l'inattention n'est pas le symptôme le plus directement visible en cas de TDAH et il ne faut pas minimiser son impact. La persistance de l'inattention chez le TDAH adulte est particulièrement avérée (Duan et al., 2018; Spencer, Biederman, & Mick, 2007). Une fois à l'âge adulte, les difficultés de contrôle de l'attention ont eu le temps de provoquer pour le patient une cascade de difficultés scolaires, affectives, sociales (Klein et al., 2012) ou relatives à la santé à travers les fréquentes addictions, la dépression, le passage à l'acte (Agnew-Blais et al., 2018), donnant lieu à une accumulation de problèmes parfois perçus comme insolubles... Certaines études estiment la prévalence du TDAH à 25,5% dans les prisons (S. Young et al., 2015), les auteurs insistant sur le coût pour la société (Susan Young et al., 2018), et ce chiffre conduit aussi à s'interroger sur le prix payé par les personnes concernées, pour une pathologie longtemps et injustement considérée comme restreinte à l'enfance. Même s'ils sont difficiles à quantifier, les retentissements sur la famille sont eux aussi intenses (Swensen et al., 2003). Sur le plan psychologique, et par suite psychosociologique, plus de la moitié (57%) des adultes TDAH présentent un trouble de la personnalité, souvent facile à mettre en lien avec la

persistance du TDAH depuis l'enfance et le maintien de certaines comorbidités (Oliva, Mangiapane, Nibbio, Portigliatti Pomeri, & Maina, 2018). Si les anomalies sous-corticales associées au TDAH chez l'enfant s'atténuent avec la maturation cérébrale chez l'adulte, des altérations frontales et cérébelleuses demeurent et seraient liées à la persistance de déficits cognitifs (Duan et al., 2018). Proposer des aides dans ce domaine et évaluer leurs effets est légitime ; l'enjeu est important.

Le programme de remédiation présenté dans la thèse proposait d'exercer les fonctions déficitaires (principalement le contrôle de l'impulsivité et de la distractibilité), mais pour réussir les exercices, le participant était incité, implicitement, à adopter de nouveaux modes de contrôle. Aucun conseil ne lui était donné directement sur la bonne manière de procéder, mais la réussite était conditionnée par l'adoption de modes de traitement éloignés de ceux qu'il exerce généralement. Il était ainsi incité à prendre en compte des indices non seulement exogènes, mais surtout des indices endogènes extraits, construits et représentés à partir de régularités perçues dans le contexte. La particularité d'un exercice comme *Inhiblue* était en effet de présenter une succession d'items à traiter, au fil desquels la perception de la régularité temporelle de survenue des items déviants pouvait devenir un indice efficace pour se préparer à anticiper l'IR, afin de stimuler un mode d'inhibition proactif basé sur une représentation riche de la situation. Plusieurs exercices nécessitaient aussi de ralentir le rythme de décision et de différer ses réponses dans l'attente des indices pertinents avant de répondre. Là encore, au-delà de la règle du jeu, aucune directive n'était donnée quant à l'équilibre à accorder à la vitesse et à l'exactitude. Un exercice comme *Inhibimot* était conçu pour valoriser la patience et l'élaboration d'une représentation des risques d'un rythme de réponse trop rapide, sans jamais donner d'instruction pour réussir. Enfin, une autre particularité des exercices était de placer dans des contextes augmentant très progressivement la nécessité de rester concentré tout en inhibant des distracteurs de plus en plus saillants (exercices *Dichodetect* et *Dichotident*). De manière générale, le programme tentait d'orienter vers des modes de contrôle de l'inhibition réfléchis et proactifs, ceci de manière implicite pour que l'acquisition de nouvelles compétences se réalise sur un mode bottom-up.

Benikos et al. (2013) expliquent cependant que l'évaluation des effets de tels entraînements donne des résultats mitigés, essentiellement parce que la difficulté des tâches utilisées pour mesurer leur influence n'est pas optimale. Ils recommandent de développer des outils sensibles aux variations subtiles de l'impulsivité, ce que nous nous sommes efforcée de faire au moyen de plusieurs épreuves expérimentales recueillant des données comportementales et électrophysiologiques. Le bilan que nous avons proposé ajoute à ces épreuves des tests neuropsychologiques étalonnés permettant de réaliser un bilan attentionnel plus complet, au-

delà de l'évaluation de l'impulsivité. L'ensemble de ce dispositif a contribué à préciser sur quelles fonctions cognitives l'entraînement proposé a été efficace.

L'étude du cas de notre participante AD a permis de décrire une diminution de la symptomatologie négative, surtout pour l'impulsivité. Après l'entraînement attentionnel, AD s'est également significativement améliorée de façon spécifique (car ce n'était pas le cas après les livres-audio) dans les épreuves comportementales évaluant de façon objective l'IR, le contrôle de la distractibilité et secondairement la flexibilité et le maintien de l'attention. Ces progrès s'accompagnaient de changements électrophysiologiques suggérant un renforcement du mode d'inhibition proactif et réfléchi (comme l'attesterait l'augmentation de la $N2_{diff}$) mais aussi de renforcement du mécanisme d'inhibition tardive et réactive, avec l'augmentation de la $P3_{diff}$, bien que cette dernière présente une topographie atypique, reflétant sans doute le recrutement de réseaux cérébraux organisés ou exploités d'une façon atypique. Des questions subsistent sur ce que produit vraiment l'entraînement au niveau du mode d'IR réactif, comme l'augmentation et le ralentissement de la P3-Nogo après le programme attentionnel. Il est possible que la réalisation des exercices du programme ait conduit à solliciter d'autres régions, jusqu'ici peu impliquées, pour compenser les mécanismes fragiles d'IR de cette patiente TDAH, ce qui serait cohérent avec ses progrès dans ce domaine.

Au vu du faible échantillon de personnes ayant participé à cet entraînement, les résultats ne peuvent être généralisés, et le cas d'AD reste une illustration. *NogoBref* et *InhibiSwitch* ont permis de montrer la grande hétérogénéité de profils cognitifs sous-jacents à des présentations cliniques similaires. Un grand nombre de patients représentant chacune des présentations cliniques serait nécessaire pour estimer l'impact de cet entraînement en fonction du profil clinique. L'entraînement pourrait alors être adapté en fonction des fragilités du patient (motivation pour les tâches difficiles ou pour les tâches faciles) et des conseils spécifiques pourraient être ajoutés.

Rappelons aussi qu'il s'agissait d'une expérience et que son but était simplement de montrer qu'il est possible de modifier, à l'âge adulte, les symptômes cliniques, le niveau de performance et les corrélats neurofonctionnels de processus inhibiteurs chez des patients TDAH dans le domaine du contrôle de l'inhibition. Une fois qu'une telle modification est mise en évidence, à travers une intervention somme toute très ponctuelle (deux semaines) chez des personnes dont la pathologie est établie depuis longtemps dans le cadre d'un trouble neurodéveloppemental, il devient cohérent de réfléchir à des modes d'intervention qui pourraient, en s'inspirant de cette expérience, tenter d'apporter une aide avec une prise en charge organisée selon une temporalité différente, plus compatible avec l'emploi du temps des patients et moins ponctuelle.

Une autre façon de tenter d'améliorer la qualité de vie des patients TDAH est de proposer une prise en charge comprenant plusieurs types de soins. Certains conseillent de combiner trois d'entre eux pour plus d'efficacité (Rutledge, Bos, McClure, & Schweitzer, 2012). Sans exclure une prise en charge médicamenteuse, la psychoéducation, la guidance, le suivi psychothérapeutique ou encore les techniques douces (telles que la méditation, la cohérence cardiaque ou la relaxation) pourrait apporter un mieux-être, réduire l'anxiété, diminuer l'intensité des symptômes principaux et permettre ainsi au patient de mieux s'investir dans une prise en charge guidée par un thérapeute et de renforcer ses effets. Les effets de prises en charges cognitivo-comportementales ont été évalués dans une méta-analyse comme se maintenant au moins 12 mois après la fin du traitement (López-Pinar, Martínez-Sanchís, Carbonell-Vayá, Fenollar-Cortés, & Sánchez-Meca, 2018). Des interrogations au sujet des prises en charge sont légitimes, car de nombreux programmes de type *serious-gaming* se développent et sont diffusés, notamment par le biais d'applications smartphone. Les participants de l'étude ont souvent fait mention de ces programmes pendant et après leur prise en charge. Un intérêt pour des prises en charges alternatives, réalisables en autonomie en dehors des séances avec un professionnel est de plus en plus présent. Bien que notre programme, sous sa forme expérimentale présentée ici ne se destine pas directement à cela, les difficultés rencontrées pour mener à bien cette recherche, et notamment pour que l'entraînement soit réalisé jusqu'au bout, interrogent sur ce que pourrait être son format à l'avenir.

En effet, afin de s'adapter davantage à la vie quotidienne de ces patients et à leurs difficultés, notamment concernant la gestion du temps et les contraintes liées aux RDV, nous avons choisi de proposer cet entraînement au domicile du patient, limitant ainsi le problème des retards ou des oublis de RDV, comme cela avait souvent été le cas pour l'Étude 1. Bien qu'ils aient tous apprécié de pouvoir le réaliser chez eux, ils décrivaient leurs difficultés à organiser un moment fixe dans la journée où réaliser l'entraînement. Certains patients le réalisaient vers 3-4h du matin, juste avant d'aller se coucher... Cela ne pouvait être un critère d'exclusion car, de fait, ces patients ont souvent des problèmes d'insomnie. D'autres nous ont confié avoir réalisé les exercices en faisant une autre tâche, par exemple en regardant une série à la télévision. Aussi, trouver un moment dans la journée auquel l'entraînement serait exclusivement et régulièrement dédié relevait de l'impossible pour certains de nos patients. Les connexions du patient sur le site pouvant être obtenues à distance, nous envisageons de proposer un système de notifications où le patient doit, chaque matin, déterminer le moment où il est le plus susceptible de réaliser l'entraînement et un rappel le préviendrait pour l'avertir du début de la session. En cas d'oubli deux jours de suite de sa part, il serait contacté afin de faire un point sur les difficultés rencontrées et voir comment poursuivre les séances. La fréquence et la

durée des séances est aussi à discuter, maintenant que nous disposons d'éléments sur les effets de 30 mn par jour, cinq jours par semaine, pendant deux semaines. Bien qu'il n'existe pas de consensus sur la durée optimale de prise en charge en raison de la grande variabilité dans la nature des entraînements cognitifs (Rutledge et al., 2012), nous avons opté pour une durée qui s'était relevée pertinente pour des entraînements menés auprès d'enfants TDAH (Hoekzema et al., 2011, 2010). Ils avaient débouché sur des améliorations dans les épreuves neuropsychologiques mais aussi d'un point de vue neurologique (augmentation du volume de matière grise dans le cortex frontal moyen bilatéral et le cervelet inférieur-postérieur droit après un entraînement cognitif).

Le débat sur l'efficacité des remédiations cognitives et leur impact sur la qualité de vie des patients est encore fortement présent (Cortese, 2018; Lopez et al., 2018), notamment en raison de la faible quantité d'études de qualité fournies (comprenant des tailles d'échantillon correctes, équilibrées entre les présentations, sans traitement médicamenteux, randomisées et comparées à d'autres programmes aspécifiques ainsi qu'évaluées à partir de différents supports : questionnaires, épreuves, IRM, EEG). Malgré ces limites, également rencontrées dans le cadre de ce travail de thèse, ces entraînements chez l'adulte demeurent une perspective thérapeutique exaltante qui, combinée à d'autres prises en charges destinées à renforcer son effet (Waschbusch & Perry Hill, 2003), pourrait améliorer la qualité de vie des adultes présentant un TDAH.

CONCLUSION

Diagnostiquer un TDAH à l'âge adulte est plus complexe que durant l'enfance et demande un examen fin pour s'assurer de la nature de la symptomatologie. Chez l'enfant, la confusion est possible, de prime abord, entre un enfant manquant d'éducation et un enfant TDAH, et ce point est d'ailleurs l'objet de débats dans le domaine public, alimentant les difficultés à faire admettre que le TDAH est vraiment une pathologie neurodéveloppementale et non un déficit de l'encadrement éducatif.

Chez l'adulte, le risque de confusion est ailleurs, et plutôt avec des troubles psychiatriques : le parcours qui nous a été décrit par plusieurs patients avant le diagnostic de TDAH le confirme. En effet, de nombreuses pathologies psychiatriques ou neurologiques affectent le fonctionnement attentionnel et des confusions sont possibles avec un TDAH. Elles le sont par exemple avec le trouble cyclothymique, ou plus simplement avec le trouble anxieux où un ensemble de pensées non-pertinentes pour les tâches en cours parasite le patient, qui peut aisément commettre un taux élevé de fausses alarmes, même aux tests les plus simples, sans être TDAH.

A cela s'ajoute la possibilité de troubles associés, combinant un TDAH et une pathologie psychiatrique, cas qui ont été écartés de notre étude grâce au diagnostic réalisé par un neurologue ou un psychiatre.

D'autre part, une simple fragilité attentionnelle peut également être ressentie ponctuellement par des personnes sans pathologie. Ce peut être le cas de grands adolescents passant la nuit à jouer à des jeux vidéo et ne parvenant pas à rester concentrés la journée en cours, sur leurs leçons, et qui semblent distraits, irritables et/ou fatigués. Ces difficultés, si elles sont dues à une telle cause, peuvent disparaître avec l'évacuation de la cause et n'auront été que transitoires, ce qui les distingue fondamentalement des troubles attentionnels dans le TDAH, qui demeurent, sous une forme ou une autre, toute la vie.

Pour cet ensemble de raisons, il semble nécessaire de s'appuyer sur un matériel d'évaluation particulièrement sensible et aussi spécifique que possible au TDAH de l'adulte. Le premier examen – et le plus important – est clinique ; il permet d'évaluer l'intensité et la répercussion des symptômes depuis l'enfance, dans le quotidien. De nombreux outils ont été développés en ce sens pour faciliter cette étape (tel la DIVA 2.0 ou l'ACE par exemple) et leur utilisation est fortement recommandée par les guidelines européennes.

L'utilisation de tests neuropsychologiques standardisés, bien que non-obligatoire dans le parcours diagnostic, est recommandée lorsque le clinicien ne peut orienter son diagnostic sur la

seule base de l'anamnèse ou lorsque les difficultés décrites peuvent entrer dans le cadre de plusieurs pathologies entre lesquelles il faudra trancher. Peu de batteries, à l'exception de la TAP et TAP-m, proposent pour les adultes une passation et une interprétation rapides. Les nouvelles épreuves présentées dans cette thèse ont été développées dans l'espoir de contribuer à enrichir le bilan neuropsychologique sur le plan du contrôle de l'attention en ne se limitant plus à la modalité visuelle, mais aussi en offrant la possibilité, au travers de niveaux de difficulté variables, de cerner les fragilités de mécanismes inhibiteurs chez ces patients ayant appris à compenser avec l'âge. Mieux comprendre leurs spécificités contribue à objectiver leurs troubles – et donc d'une certaine manière à permettre au patient de se sentir compris sur l'origine de sa fatigue, ses échecs, son mal-être, ses petites victoires – mais aussi à envisager des prises en charge individuelles plus adaptées et justifiables car découlant du bilan. En réunissant les informations recueillies à l'anamnèse, durant le questionnaire de dépistage et à partir d'épreuves comportementales, et dans le meilleur des cas de données électrophysiologiques, le parcours de soin serait ainsi plus personnalisé et pourrait permettre une meilleure adhésion à la prise en charge.

Bibliographie

- Abadie, R., & Bedoin, N. (2016). Les étudiants dyslexiques à l'Université : quels déficits cognitifs et langagiers ? *Neurologies*, *19*, 298–303.
- Abadie, Raphaëlle, & Guinet, V. (2013). *Hiérarchie des traits phonologiques : Etude comportementale et électrophysiologique à partir de tâches d'inhibition motrice*. (Mémoire de Master 1). Université Lumière Lyon II, Bron.
- Abraham, A., Windmann, S., Siefen, R., Daum, I., & Güntürkün, O. (2006). Creative Thinking in Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Child Neuropsychology*, *12*(2), 111–123. <https://doi.org/10.1080/09297040500320691>
- Adler, L. E., Gerhardt, G. A., Franks, R., Baker, N., Nagamoto, H., Drebing, C., & Freedman, R. (1990). Sensory physiology and catecholamines in schizophrenia and mania. *Psychiatry Research*, *31*(3), 297–309.
- Adolfsson, S., Sorensen, L., & Lundervold, A. J. (2008). The attention network test: a characteristic pattern of deficits in children with ADHD. *Behavioral and Brain Functions*, *4*(1), 9. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-9>
- Agnew-Blais, J. C., Polanczyk, G. V., Danese, A., Wertz, J., Moffitt, T. E., & Arseneault, L. (2018). Young adult mental health and functional outcomes among individuals with remitted, persistent and late-onset ADHD. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *213*(3), 526–534. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.97>
- Albrecht, B., Brandeis, D., Uebel, H., Heinrich, H., Mueller, U. C., Hasselhorn, M., ... Banaschewski, T. (2008). Action monitoring in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder, their nonaffected siblings, and normal control subjects: evidence for an endophenotype. *Biological Psychiatry*, *64*(7), 615–625. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.12.016>
- Alderson, R. M., Rapport, M. D., & Kofler, M. J. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder and behavioral inhibition: a meta-analytic review of the stop-signal paradigm. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *35*(5), 745–758. <https://doi.org/10.1007/s10802-007-9131-6>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Arlington, Va.: American Psychiatric Association.
- Anokhin, A. P., Vedeniapin, A. B., Heath, A. C., Korzyukov, O., & Boutros, N. N. (2007). Genetic and environmental influences on sensory gating of mid-latency auditory evoked responses: a twin study. *Schizophrenia Research*, *89*(1–3), 312–319.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.009>

- Antrop, I., Stock, P., Verté, S., Wiersema, J. R., Baeyens, D., & Roeyers, H. (2006). ADHD and delay aversion: the influence of non-temporal stimulation on choice for delayed rewards. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *47*(11), 1152–1158. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01619.x>
- Arbuthnott, K. D. (2008). Asymmetric switch cost and backward inhibition: Carryover activation and inhibition in switching between tasks of unequal difficulty. *Canadian Journal of Experimental Psychology = Revue Canadienne De Psychologie Experimentale*, *62*(2), 91–100. <https://doi.org/10.1037/1196-1961.62.2.91>
- Arns, M., Heinrich, H., & Strehl, U. (2014). Evaluation of neurofeedback in ADHD: The long and winding road. *Biological Psychology*, *95*, 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.11.013>
- Arnsten, A. F. T. (2006). Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *31*(11), 2376–2383. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301164>
- Avisar, A., & Shalev, L. (2011). Sustained attention and behavioral characteristics associated with ADHD in adults. *Applied Neuropsychology*, *18*(2), 107–116. <https://doi.org/10.1080/09084282.2010.547777>
- Baas, M., Roskes, M., Sligte, D., Nijstad, B. A., & De Dreu, C. K. W. (2013). Personality and creativity: The Dual Pathway to Creativity model and a research agenda. *Social and Personality Psychology Compass*, *7*(10), 732–748. <https://doi.org/10.1111/spc3.12062>
- Bailey, T. (2010). Auditory Pathways and Processes: Implications for Neuropsychological Assessment and Diagnosis of Children and Adolescents. *Child Neuropsychology*, *16*(6), 521–548. <https://doi.org/10.1080/09297041003783310>
- Band, G. P., & van Boxtel, G. J. (1999). Inhibitory motor control in stop paradigms: review and reinterpretation of neural mechanisms. *Acta Psychologica*, *101*(2–3), 179–211.
- Barbarese, W. J., Katusic, S. K., Colligan, R. C., Weaver, A. L., & Jacobsen, S. J. (2007). Long-term school outcomes for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based perspective. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, *28*(4), 265–273. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31811ff87d>
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, *108*, 44–79. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>

- Barkley. (1997a). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, *121*(1), 65–94.
- Barkley. (2014). *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Fourth Edition: A Handbook for Diagnosis and Treatment*. Guilford Publications.
- Barkley, Fischer, M., Smallish, L., & Fletcher, K. (2002). The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *111*(2), 279–289.
- Barkley, Fischer, M., Smallish, L., & Fletcher, K. (2006). Young Adult Outcome of Hyperactive Children: Adaptive Functioning in Major Life Activities. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *45*(2), 192–202. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000189134.97436.e2>
- Barkley, R. A. (1997b). *ADHD and the Nature of Self-control*. Guilford Press.
- Barkley, R. A., & Cox, D. (2007). A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *Journal of Safety Research*, *38*(1), 113–128. <https://doi.org/10.1016/j.jsr.2006.09.004>
- Barry, R. J., Clarke, A. R., McCarthy, R., Selikowitz, M., Brown, C. R., & Heaven, P. C. L. (2009). Event-related potentials in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: an investigation using an inter-modal auditory/visual oddball task. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *71*(2), 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.09.009>
- Barry, R. J., & De Blasio, F. M. (2013). Sequential processing in the equiprobable auditory Go/NoGo task: A temporal PCA study. *International Journal of Psychophysiology*, *89*(1), 123–127. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.06.012>
- Barry, R. J., & De Blasio, F. M. (2015). Performance and ERP components in the equiprobable go/no-go task: Inhibition in children. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/psyp.12447>
- Barry, R. J., De Blasio, F. M., & Cave, A. E. (2016). Sequential processing in young and older adults in the equiprobable auditory Go/NoGo task. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *127*(5), 2273–2285. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.02.010>
- Barry, R. J., De Blasio, F., Rushby, J. A., & Clarke, A. R. (2010). Brain dynamics in the auditory Go/NoGo task as a function of EEG frequency. *International Journal of*

- Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 78(2), 115–128. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.06.357>
- Barry, R. J., Johnstone, S. J., Clarke, A. R., Rushby, J. A., Brown, C. R., & McKenzie, D. N. (2007). Caffeine effects on ERPs and performance in an auditory Go/NoGo task. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2692–2699. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.08.023>
- Beck, L. H., Bransome, E. D., Mirsky, A. F., Rosvold, H. E., & Sarason, I. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 20(5), 343–350.
- Bedoin, Krzonowski, & Ferragne. (2013a). How voicing, place, and manner of articulation differently modulate event-related potentials associated with response inhibition. *Proceedings of INTERSPEECH 2013*.
- Bedoin, N. (2014). *Dyslexie chez l'enfant et déficits d'attention spatiale*. Presented at the Les Entretiens d'Orthophonie 2014, Paris.
- Bedoin, N., Abadie, R., Krzonowski, J., Ferragne, E., & Marcastel, A. (soumis). Response inhibition and interference suppression: An auditory Event-Related Potential investigation.
- Bedoin, N., Ferragne, E., & Marsico, E. (2010). Hemispheric asymmetries depend on the phonetic feature: A dichotic study of place of articulation and voicing in French stops. *Brain and Language*, 115(2), 133–140.
- Bedoin, N., Krzonowski, J., & Ferragne, E. (2013b). How voicing, place and manner of articulation differently modulate event-related potentials associated with response inhibition.
- Bekker, E. M., Kenemans, J. L., Hoeksma, M. R., Talsma, D., & Verbaten, M. N. (2005). The pure electrophysiology of stopping. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 55(2), 191–198. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.07.005>
- Benikos, N., Johnstone, S. J., & Roodenrys, S. J. (2013). Varying task difficulty in the Go/Nogo task: the effects of inhibitory control, arousal, and perceived effort on ERP components. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 87(3), 262–272. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.08.005>
- Berridge, C. W., Devilbiss, D. M., Andrzejewski, M. E., Arnsten, A. F. T., Kelley, A. E., Schmeichel, B., ... Spencer, R. C. (2006). Methylphenidate preferentially increases

- catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biological Psychiatry*, *60*(10), 1111–1120. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.022>
- Bewick, V., Cheek, L., & Ball, J. (2004). Statistics review 13: Receiver operating characteristic curves. *Critical Care*, *8*(6), 508–512. <https://doi.org/10.1186/cc3000>
- Bezdjian, S., Baker, L. A., Lozano, D. I., & Raine, A. (2009). Assessing inattention and impulsivity in children during the Go/NoGo task. *British Journal of Developmental Psychology*, *27*(2), 365–383.
- Bidet-Caulet, A. (2017). *Mécanismes neurophysiologiques et physiopathologiques de l'attention auditive chez l'Homme* (Habilitation à Diriger des Recherches). Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Mick, E., Spencer, T., Wilens, T., Kiely, K., ... Warburton, R. (1995). High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *The American Journal of Psychiatry*, *152*(3), 431–435. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.3.431>
- Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(5), 816–818.
- Biederman, J., Petty, C. R., Ten Haagen, K. S., Small, J., Doyle, A. E., Spencer, T., ... Faraone, S. V. (2009). Effect of candidate gene polymorphisms on the course of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, *170*(2–3), 199–203. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.12.016>
- Biederman, Petty, C. R., Bhide, P. G., Woodworth, K. Y., & Faraone, S. (2012). Does exposure to maternal smoking during pregnancy affect the clinical features of ADHD? Results from a controlled study. *World Journal of Biological Psychiatry*, *13*(1), 60–64. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.562243>
- Bishop, D. V. M., & Norbury, C. F. (2005). Executive functions in children with communication impairments, in relation to autistic symptomatology. 1: Generativity. *Autism: The International Journal of Research and Practice*, *9*(1), 7–27. <https://doi.org/10.1177/1362361305049027>
- Bitsakou, P., Antrop, I., Wiersema, J. R., & Sonuga-Barke. (2006). Probing the limits of delay intolerance: preliminary young adult data from the Delay Frustration Task (DeFT). *Journal of Neuroscience Methods*, *151*(1), 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2005.06.031>

- Blasi, G., Goldberg, T. E., Weickert, T., Das, S., Kohn, P., Zolnick, B., ... Mattay, V. S. (2006). Brain regions underlying response inhibition and interference monitoring and suppression. *The European Journal of Neuroscience*, *23*(6), 1658–1664. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04680.x>
- Boersma, P. (2011). A programme for bidirectional phonology and phonetics and their acquisition and evolution. In A. Benz & J. Mattausch (Eds.), *Linguistik Aktuell/Linguistics Today* (Vol. 180, pp. 33–72). Amsterdam: John Benjamins Publishing Company. <https://doi.org/10.1075/la.180.02boe>
- Böhning, D., Böhning, W., & Holling, H. (2008). Revisiting Youden's index as a useful measure of the misclassification error in meta-analysis of diagnostic studies. *Statistical Methods in Medical Research*, *17*(6), 543–554. <https://doi.org/10.1177/0962280207081867>
- Bokura, H., Yamaguchi, S., & Kobayashi, S. (2005). Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *43*(6), 967–975. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.08.010>
- Bokura, Yamaguchi, S., & Kobayashi, S. (2001). Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *112*(12), 2224–2232.
- Boomsma, D. I., Saviouk, V., Hottenga, J.-J., Distel, M. A., de Moor, M. H. M., Vink, J. M., ... Willemsen, G. (2010). Genetic Epidemiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD Index) in Adults. *PLoS ONE*, *5*(5), e10621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010621>
- Boot, N., Nevecka, B., & Baas, M. (2017). Subclinical symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) are associated with specific creative processes. *Personality and Individual Differences*, *114*, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2017.03.050>
- Booth, J. E., Carlson, C. L., & Tucker, D. M. (2007). Performance on a neurocognitive measure of alerting differentiates ADHD combined and inattentive subtypes: a preliminary report. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *22*(4), 423–432. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.01.017>
- Borchard, J. P., Barry, R. J., & De Blasio, F. M. (2015). Sequential processing in an auditory equiprobable Go/NoGo task with variable interstimulus interval. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *97*(2), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.05.010>

- Boulinguez, P., Ballanger, B., Granjon, L., & Benraiss, A. (2009). The paradoxical effect of warning on reaction time: demonstrating proactive response inhibition with event-related potentials. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *120*(4), 730–737. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.02.167>
- Boutros, Nash N., Gooding, D., Sundaresan, K., Burroughs, S., & Johanson, C.-E. (2006). Cocaine-dependence and cocaine-induced paranoia and mid-latency auditory evoked responses and sensory gating. *Psychiatry Research*, *145*(2–3), 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.02.005>
- Boutros, Nash N., Korzyukov, O., Oliwa, G., Struve, F., & Jansen, B. H. (2004). Auditory evoked responses in a comparison between schizophrenia patients with and without premorbid history of drug abuse: report of pilot results. *Clinical EEG and Neuroscience*, *35*(4), 193–197. <https://doi.org/10.1177/155005940403500409>
- Boutros, Nashaat N., Korzyuko, O., Oliwa, G., Feingold, A., Campbell, D., McClain-Furmanski, D., ... Jansen, B. H. (2004). Morphological and latency abnormalities of the mid-latency auditory evoked responses in schizophrenia: a preliminary report. *Schizophrenia Research*, *70*(2–3), 303–313. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.12.009>
- Braboszcz, C., & Delorme, A. (2011). Lost in thoughts: Neural markers of low alertness during mind wandering. *NeuroImage*, *54*(4), 3040–3047. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.008>
- Braff, D. L., & Geyer, M. A. (1990). Sensorimotor Gating and Schizophrenia: Human and Animal Model Studies. *Archives of General Psychiatry*, *47*(2), 181–188. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810140081011>
- Brandeis, D., van Leeuwen, T. H., Rubia, K., Vitacco, D., Steger, J., Pascual-Marqui, R. D., & Steinhausen, H. C. (1998). Neuroelectric mapping reveals precursor of stop failures in children with attention deficits. *Behavioural Brain Research*, *94*(1), 111–125.
- Braun, J. M., Kahn, R. S., Froehlich, T., Auinger, P., & Lanphear, B. P. (2006). Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environmental Health Perspectives*, *114*(12), 1904–1909. <https://doi.org/10.1289/ehp.9478>
- Braver, T. S. (2012). The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(2), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.12.010>
- Brieber, S., Neufang, S., Bruning, N., Kamp-Becker, I., Remschmidt, H., Herpertz-Dahlmann, B., ... Konrad, K. (2007). Structural brain abnormalities in adolescents with autism

- spectrum disorder and patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(12), 1251–1258. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01799.x>
- Brinksma, D. M., Hoekstra, P. J., van den Hoofdakker, B., de Bildt, A., Buitelaar, J. K., Hartman, C. A., & Dietrich, A. (2017). Age-dependent role of pre- and perinatal factors in interaction with genes on ADHD symptoms across adolescence. *Journal of Psychiatric Research*, 90, 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.014>
- Brockhaus-Dumke, A., Schultze-Lutter, F., Mueller, R., Tendolkar, I., Bechdorf, A., Pukrop, R., ... Ruhrmann, S. (2008). Sensory gating in schizophrenia: P50 and N100 gating in antipsychotic-free subjects at risk, first-episode, and chronic patients. *Biological Psychiatry*, 64(5), 376–384. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.02.006>
- Brod, M., Schmitt, E., Goodwin, M., Hodgkins, P., & Niebler, G. (2012). ADHD burden of illness in older adults: a life course perspective. *Quality of Life Research*, 21(5), 795–799. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9981-9>
- Bronowski. (1977). Human and animal language. *To Honor Roman Jakobson (Vol 1)*.
- Broyd, S. J., Johnstone, S. J., Barry, R. J., Clarke, A. R., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Lawrence, C. A. (2005). The effect of methylphenidate on response inhibition and the event-related potential of children with attention deficit/hyperactivity disorder. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 58(1), 47–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.03.008>
- Bruin, K. J., Wijers, A. A., & van Staveren, A. S. J. (2001). Response priming in a go/nogo task: do we have to explain the go/nogo N2 effect in terms of response activation instead of inhibition? *Clinical Neurophysiology*, 112(9), 1660–1671. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00601-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00601-0)
- Brydges, C. R., Anderson, M., Reid, C. L., & Fox, A. M. (2013). Maturation of cognitive control: delineating response inhibition and interference suppression. *PloS One*, 8(7), e69826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069826>
- Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Thomason, M. E., Vaidya, C. J., & Gabrieli, J. D. (2002). Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children: evidence from fMRI. *Neuron*, 33(2), 301–311.
- Burle, B., Vidal, F., & Bonnet, M. (2004). Electroencephalographic nogo potentials in a no-movement context: the case of motor imagery in humans. *Neuroscience Letters*, 360(1–2), 77–80. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.02.034>

- Busch, B., Biederman, J., Cohen, L. G., Sayer, J. M., Monuteaux, M. C., Mick, E., ... Faraone, S. V. (2002). Correlates of ADHD Among Children in Pediatric and Psychiatric Clinics. *Psychiatric Services, 53*(9), 1103–1111. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.53.9.1103>
- Bush, G., Valera, E. M., & Seidman, L. J. (2005). Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions. *Biological Psychiatry, 57*(11), 1273–1284. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.034>
- Caci, H., & Paillé, S. (2014). [Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood/adolescence and impairments associated with daily life: French data from the European Lifetime Impairment Survey]. *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie, 21*(12), 1283–1292. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2014.08.035>
- Camodeca, L., Micoulaud-Franchi, J.-A., Gabelle, A., Dauvilliers, Y., & Lopez, R. (2015). Que deviennent nos vieux hyperactifs?? Le trouble d'attention/hyperactivité chez la personne âgée. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie, 15*(90), 346–352. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2015.04.006>
- Cao, C., Song, J., Yao, S., Yan, Y., Li, S., Peng, G., ... Xu, G. (2017). The dysfunction of inhibition control in pituitary patients: evidence from the Go/Nogo event-related potential study. *Neuroreport, 28*(5), 272–278. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000757>
- Carson, S. H., Peterson, J. B., & Higgins, D. M. (2003). Decreased latent inhibition is associated with increased creative achievement in high-functioning individuals. *Journal of Personality and Social Psychology, 85*(3), 499–506. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.85.3.499>
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science (New York, N.Y.), 280*(5364), 747–749.
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology, 67*(2), 319.
- Casey, B. J., Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Schubert, A. B., ... Rapoport, J. L. (1997). Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 36*(3), 374–383. <https://doi.org/10.1097/00004583-199703000-00016>
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., ... Rapoport, J. L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in

- children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 288(14), 1740–1748.
- Castellanos, F. X., Margulies, D. S., Kelly, C., Uddin, L. Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., ... Milham, M. P. (2008). Cingulate-Precuneus Interactions: A New Locus of Dysfunction in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 63(3), 332–337. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.025>
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Milham, M. P., & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.01.011>
- Catale, C., & Meulemans, T. (2013). Diagnostic, assessment and remediation of the attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD): The neuropsychologist's point of view. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 3. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2012.12.005>
- Cepeda, N., Kramer, A., & Gonzalez de Sather, J. (2001). Changes in executive control across the life span: examination of task-switching performance. *Developmental Psychology*, 37(5), 715–730.
- Chalansonnet, M., & Gaubert, F. (2015). (dir Marcastel, A et Bedoin, N) *Tentative de remédiation de l'impulsivité et de la distractibilité auprès d'adolescents TDAH: entraînement audio-visuel*. Lumière Lyon 2, Lyon.
- Chang, Z., Lichtenstein, P., Asherson, P. J., & Larsson, H. (2013). Developmental Twin Study of Attention Problems: High Heritabilities Throughout Development. *JAMA Psychiatry*, 70(3), 311–318. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.287>
- Checa, P., & Rueda, M. R. (2011). Behavioral and brain measures of executive attention and school competence in late childhood. *Developmental Neuropsychology*, 36(8), 1018–1032. <https://doi.org/10.1080/87565641.2011.591857>
- Chen, C.-Y., Tien, Y.-M., Juan, C.-H., Tzeng, O. J. L., & Hung, D. L. (2005). Neural correlates of impulsive-violent behavior: an event-related potential study. *Neuroreport*, 16(11), 1213–1216.
- Chen, M.-H., Su, T.-P., Chen, Y.-S., Hsu, J.-W., Huang, K.-L., Chang, W.-H., ... Bai, Y.-M. (2014). Is atopy in early childhood a risk factor for ADHD and ASD? a longitudinal study. *Journal of Psychosomatic Research*, 77(4), 316–321. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.06.006>
- Cicerone, K. D., Dahlberg, C., Kalmar, K., Langenbahn, D. M., Malec, J. F., Bergquist, T. F.,

- ... Morse, P. A. (2000). Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *81*(12), 1596–1615. <https://doi.org/10.1053/apmr.2000.19240>
- Clément, C. (2010). Hypothèses et modèles théoriques du TDA/H : vers une approche holistique du trouble. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*, *20*(3), 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2010.09.001>
- Clementz, B. A., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1997). P50 Suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: A methodological analysis. *Biological Psychiatry*, *41*(10), 1035–1044. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00208-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00208-9)
- Cohen, D. (2010). Probabilistic epigenesis: an alternative causal model for conduct disorders in children and adolescents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*(1), 119–129. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.07.011>
- Cohen, J. D., Romero, R. D., Servan-Schreiber, D., & Farah, M. J. (1994). Mechanisms of spatial attention: the relation of macrostructure to microstructure in parietal neglect. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *6*(4), 377–387. <https://doi.org/10.1162/jocn.1994.6.4.377>
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001). Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *124*(Pt 12), 2503–2512.
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H., ... Meyerand, M. E. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *22*(7), 1326–1333.
- Cortese, S. (2018). Les recommandations Européennes - nouvelles recommandations “NICE.” Presented at the 5ème Colloque International de Langue Française sur le TDAH, Lausanne.
- Cortese, Samuele, Brown, T. E., Corkum, P., Gruber, R., O'Brien, L. M., Stein, M., ... Owens, J. (2013). Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *52*(8), 784–796. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.06.001>
- Covey, T. J., Shucard, J. L., & Shucard, D. W. (2016). Evaluation of Cognitive Control and Distraction Using Event-Related Potentials in Healthy Individuals and Patients with Multiple Sclerosis. In D. D. Schmorrow & C. M. Fidopiastis (Eds.), *Foundations of Augmented Cognition: Neuroergonomics and Operational Neuroscience* (pp. 165–176).

Springer International Publishing.

- Cremona, A., Lugo-Candelas, C. I., Harvey, E. A., McDermott, J. M., & Spencer, R. M. C. (2018). Positive emotional attention bias in young children with symptoms of ADHD. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, *24*(8), 1137–1145. <https://doi.org/10.1080/09297049.2018.1426743>
- Curtin, C., Pagoto, S. L., & Mick, E. (2013). The association between ADHD and eating disorders/pathology in adolescents: A systematic review. *Open Journal of Epidemiology*, *03*(04), 193–202. <https://doi.org/10.4236/ojepi.2013.34028>
- Davidson, M. A. (2008). Literature Review: ADHD in Adults: A Review of the Literature. *Journal of Attention Disorders*, *11*(6), 628–641. <https://doi.org/10.1177/1087054707310878>
- Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: Evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, *44*(11), 2037–2078.
- Delacour, H., Servonnet, A., Perrot, A., Vigezzi, J. F., & Ramirez, J. M. (2005). [ROC (receiver operating characteristics) curve: principles and application in biology]. *Annales De Biologie Clinique*, *63*(2), 145–154.
- DeLong, E. R., DeLong, D. M., & Clarke-Pearson, D. L. (1988). Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, *44*(3), 837–845.
- Devilbiss, D. M., & Berridge, C. W. (2006). Low-dose methylphenidate actions on tonic and phasic locus coeruleus discharge. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *319*(3), 1327–1335. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.110015>
- Dimoska, A., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2006). The auditory-evoked N2 and P3 components in the stop-signal task: indices of inhibition, response-conflict or error-detection? *Brain and Cognition*, *62*(2), 98–112. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.03.011>
- Dougherty, D. D., Bonab, A. A., Spencer, T. J., Rauch, S. L., Madras, B. K., & Fischman, A. J. (1999). Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, *354*(9196), 2132–2133. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04030-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04030-1)
- Dowman, R. (2004). The pain-evoked P2 is not a P3a event-related potential. *Brain Topography*, *17*(1), 3–12.

- Drams Dahl, M., Westerhausen, R., Haavik, J., Hugdahl, K., & Plessen, K. J. (2011). Cognitive control in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research, 188*(3), 406–410. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.014>
- Drams Dahl, M., Westerhausen, R., Haavik, J., Hugdahl, K., & Plessen, K. J. (2012). Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder - a diffusion-tensor imaging study of the corpus callosum. *Psychiatry Research, 201*(2), 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.08.005>
- Duan, K., Chen, J., Calhoun, V. D., Lin, D., Jiang, W., Franke, B., ... Liu, J. (2018). Neural correlates of cognitive function and symptoms in attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *NeuroImage. Clinical, 19*, 374–383. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.035>
- DuPaul, G. J., Gormley, M. J., & Laracy, S. D. (2014). School-Based Interventions for Elementary School Students with ADHD. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 23*(4), 687–697. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2014.05.003>
- Durston, S., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Buitelaar, J. K., Steenhuis, M. P., Minderaa, R. B., ... van Engeland, H. (2004). Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 43*(3), 332–340.
- Ebert, K. D., & Kohnert, K. (2011). Sustained attention in children with primary language impairment: a meta-analysis. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR, 54*(5), 1372–1384. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2011/10-0231\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2011/10-0231))
- Edvinsson, D., & Ekselius, L. (2018). Long-Term Tolerability and Safety of Pharmacological Treatment of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A 6-Year Prospective Naturalistic Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 38*(4), 370–375. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000917>
- Eimer, M. (1993). Effects of attention and stimulus probability on ERPs in a Go/Nogo task. *Biological Psychology, 35*(2), 123–138.
- Elkins, I. J., Saunders, G. R. B., Malone, S. M., Keyes, M. A., McGue, M., & Iacono, W. G. (2018). Associations between childhood ADHD, gender, and adolescent alcohol and marijuana involvement: A causally informative design. *Drug and Alcohol Dependence, 184*, 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.11.011>
- Ellison-Wright, I., Ellison-Wright, Z., & Bullmore, E. (2008). Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry, 8*, 51. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-51>

- Enriquez-Geppert, S., Konrad, C., Pantev, C., & Huster, R. J. (2010). Conflict and inhibition differentially affect the N200/P300 complex in a combined go/nogo and stop-signal task. *NeuroImage*, *51*(2), 877–887. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.043>
- Epstein, Erkanli, A., Conners, C. K., Klaric, J., Costello, J. E., & Angold, A. (2003). Relations Between Continuous Performance Test Performance Measures and ADHD Behaviors. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *31*(5), 543–554. <https://doi.org/10.1023/A:1025405216339>
- Epstein, Johnson, D. E., Varia, I. M., & Conners, C. K. (2001). Neuropsychological assessment of response inhibition in adults with ADHD. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *23*(3), 362–371. <https://doi.org/10.1076/jcen.23.3.362.1186>
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, *16*(1), 143–149. <https://doi.org/10.3758/BF03203267>
- Facoetti, A., Turatto, M., Lorusso, M. L., & Mascetti, G. G. (2001). Orienting of visual attention in dyslexia: evidence for asymmetric hemispheric control of attention. *Experimental Brain Research*, *138*(1), 46–53.
- Falkenstein, & Hoormann. (2002). Inhibition-Related ERP Components: Variation with Modality, Age, and Time-on-Task. *Journal of Psychophysiology - J PSYCHOPHYSIOL*, *16*(3), 167–175. <https://doi.org/10.1027//0269-8803.16.3.167>
- Falkenstein, Hoormann, & Hohnsbein. (1999). ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychologica*, *101*(2–3), 267–291.
- Falkenstein, Koshlykova, Kiroj, Hoormann, & Hohnsbein. (1995). Late ERP components in visual and auditory Go/Nogo tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *96*(1), 36–43.
- Falkenstein, M. (2006). Inhibition, conflict and the Nogo-N2. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *117*(8), 1638–1640. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.05.002>
- Fallgatter, A. J., & Strik, W. K. (1999). The NoGo-anteriorization as a neurophysiological standard-index for cognitive response control. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *32*(3), 233–238.
- Fallgatter, Andreas J., Ehlis, A.-C., Rösler, M., Strik, W. K., Blocher, D., & Herrmann, M. J. (2005). Diminished prefrontal brain function in adults with psychopathology in childhood

- related to attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 138(2), 157–169. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.12.002>
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, 36(2), 159–165. <https://doi.org/10.1017/S003329170500471X>
- Faraone, S. V., & Mick, E. (2010). Molecular Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 33(1), 159–180. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.12.004>
- Fassbender, C., Zhang, H., Buzy, W. M., Cortes, C. R., Mizuiri, D., Beckett, L., & Schweitzer, J. B. (2009). A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD. *Brain Research*, 1273, 114–128. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.070>
- Faugere, M., Cermolacce, M., Balzani, C., Micoulaud-Franchi, J.-A., & Vion-Dury, J. (2013). Potentiels évoqués cognitifs en psychiatrie. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 171(5), 342–349. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2013.04.006>
- Feingold, M., & Gillespie, B. W. (1996). Cross-over trials with censored data. *Statistics in Medicine*, 15(10), 953–967. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19960530\)15:10<953::AID-SIM213>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19960530)15:10<953::AID-SIM213>3.0.CO;2-M)
- Ferragne, E., Flavier, S., & Fressard, C. (2012). *ROCme! (Version 2.0)*. Laboratoire Dynamique du Langage. Retrieved from www.ddl.ish-lyon.cnrs.fr/rocme
- Ferre, R. (2018). (*dir Marcastel, A et Bedoin, N*) *Spécificité des profils attentionnels et exécutifs d'enfants victimes d'un accident vasculaire cérébral gauche ou droit* (Mémoire de Master 2). Lumière Lyon 2.
- Folstein, J. R., & Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology*, 45(1), 152–170. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00602.x>
- Forster, S., Robertson, D. J., Jennings, A., Asherson, P., & Lavie, N. (2014). Plugging the attention deficit: Perceptual load counters Increased distraction in ADHD. *Neuropsychology*, 28(1), 91–97. <https://doi.org/10.1037/neu0000020>
- Fosker, T., & Thierry, G. (2005). Phonological oddballs in the focus of attention elicit a normal P3b in dyslexic adults. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 24(3), 467–475. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.02.019>
- Fougnie, D., & Marois, R. (2007). Executive working memory load induces inattentional

- blindness. *Psychonomic Bulletin & Review*, 14(1), 142–147.
- Frazier, T. W., Youngstrom, E. A., Glutting, J. J., & Watkins, M. W. (2007). ADHD and Achievement: Meta-Analysis of the Child, Adolescent, and Adult Literatures and a Concomitant Study With College Students. *Journal of Learning Disabilities*, 40(1), 49–65. <https://doi.org/10.1177/00222194070400010401>
- Fried, R., Chan, J., Feinberg, L., Pope, A., Woodworth, K. Y., Faraone, S. V., & Biederman, J. (2016). Clinical correlates of working memory deficits in youth with and without ADHD: A controlled study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(5), 487–496. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1127896>
- Friedman, L. M., Rapport, M. D., Orban, S. A., Eckrich, S. J., & Calub, C. A. (2017). Applied Problem Solving in Children with ADHD: The Mediating Roles of Working Memory and Mathematical Calculation. *Journal of Abnormal Child Psychology*. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0312-7>
- Frodl, T., & Skokauskas, N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(2), 114–126. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x>
- Fuerst, D. R., Gallinat, J., & Boutros, N. N. (2007). Range of sensory gating values and test-retest reliability in normal subjects. *Psychophysiology*, 44(4), 620–626. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00524.x>
- Fuster, J. M. (1989). *The prefrontal cortex* (Raven Press). New-York.
- Gajewski, P. D., & Falkenstein, M. (2013). Effects of task complexity on ERP components in Go/Nogo tasks. *International Journal of Psychophysiology*, 87(3), 273–278. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.08.007>
- Galéra, C., Côté, S. M., Bouvard, M. P., Pingault, J.-B., Melchior, M., Michel, G., ... Tremblay, R. E. (2011). Early risk factors for hyperactivity-impulsivity and inattention trajectories from age 17 months to 8 years. *Archives of General Psychiatry*, 68(12), 1267–1275.
- Gallagher, R., & Blader, J. (2001). The Diagnosis and Neuropsychological Assessment of Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 931(1), 148–171. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05778.x>
- Gallo, E. F., & Posner, J. (2016). Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *The Lancet. Psychiatry*, 3(6), 555–567. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00096-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00096-1)

- Gamma, A., Brandeis, D., Brandeis, R., & Vollenweider, F. X. (2005). The P3 in “ecstasy” polydrug users during response inhibition and execution. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *19*(5), 504–512. <https://doi.org/10.1177/0269881105056535>
- Gansler, D. A., Fucetola, R., Kregel, M., Stetson, S., Zimering, R., & Makary, C. (1998). Are there cognitive subtypes in adult attention deficit/hyperactivity disorder? *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *186*(12), 776–781.
- Garavan, H., Ross, T. J., Murphy, K., Roche, R. a. P., & Stein, E. A. (2002). Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction. *NeuroImage*, *17*(4), 1820–1829.
- Gerhold, M. M., Jacobson, S. W., Jacobson, J. L., Molteno, C. D., Meintjes, E. M., & Andrew, C. M. (2017). An ERP Study of Response Inhibition in the Auditory Domain in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *41*(1), 96–106. <https://doi.org/10.1111/acer.13263>
- Ghatan, P. H., Hsieh, J.-C., Wirsén-Meurling, A., Wredling, R., Eriksson, L., Stone-Elander, S., ... Ingvar, M. (1995). Brain Activation Induced by the Perceptual Maze Test: A PET Study of Cognitive Performance. *NeuroImage*, *2*(2, Part A), 112–124. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1014>
- Giordano, L. A., Bickel, W. K., Loewenstein, G., Jacobs, E. A., Marsch, L., & Badger, G. J. (2002). Mild opioid deprivation increases the degree that opioid-dependent outpatients discount delayed heroin and money. *Psychopharmacology*, *163*(2), 174–182. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1159-2>
- Gittelman, R., Mannuzza, S., Shenker, R., & Bonagura, N. (1985). Hyperactive boys almost grown up. I. Psychiatric status. *Archives of General Psychiatry*, *42*(10), 937–947.
- Glazer, E. (2009). Rephrasing the madness and creativity debate: What is the nature of the creativity construct? *Personality and Individual Differences*, *46*(8), 755–764. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2009.01.021>
- Goldstein, L. H., & McNeil, J. E. (2004). *Clinical neuropsychology: a practical guide to assessment and management for clinicians*. Chichester, West Sussex, Eng.; Hoboken, NJ: Wiley.
- Gombault, V. (2013). L’internet de plus en plus prisé, l’internaute de plus en plus mobile. *INSEE Première*.
- Greenwood, T. A., Light, G. A., Swerdlow, N. R., Calkins, M. E., Green, M. F., Gur, R. E., ...

- Braff, D. L. (2016). Gating deficit heritability and correlation with increased clinical severity in schizophrenia patients with positive family history. *American Journal of Psychiatry*, *173*(4), 385–391. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050605>
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *19*(1), 72–78. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn059>
- Groen, Y., Gaastra, G. F., Lewis-Evans, B., & Tucha, O. (2013). Risky behavior in gambling tasks in individuals with ADHD--a systematic literature review. *PloS One*, *8*(9), e74909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074909>
- Gualtieri, C. T., & Johnson, L. G. (2005). ADHD: Is objective diagnosis possible? *Psychiatry*, *2*(11), 44–52.
- Gumenyuk, V., Korzyukov, O., Escera, C., Hämäläinen, M., Huotilainen, M., Häyrynen, T., ... Alho, K. (2005). Electrophysiological evidence of enhanced distractibility in ADHD children. *Neuroscience Letters*, *374*(3), 212–217. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.10.081>
- Guo, Z., Chen, R., Liu, X., Zhao, G., Zheng, Y., Gong, M., & Zhang, J. (2018). The impairing effects of mental fatigue on response inhibition: An ERP study. *PloS One*, *13*(6), e0198206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198206>
- Hall, M.-H., Taylor, G., Salisbury, D. F., & Levy, D. L. (2011). Sensory Gating Event-Related Potentials and Oscillations in Schizophrenia Patients and Their Unaffected Relatives. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(6), 1187–1199. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq027>
- Halperin, J. M., Wolf, L., Greenblatt, E. R., & Young, G. (1991). Subtype analysis of commission errors on the continuous performance test in children. *Developmental Neuropsychology*, *7*(2), 207–217. <https://doi.org/10.1080/87565649109540488>
- Han, J.-Y., Kwon, H.-J., Ha, M., Paik, K.-C., Lim, M.-H., Gyu Lee, S., ... Kim, E.-J. (2015). The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: A large population-based study. *Psychiatry Research*, *225*(1–2), 164–168. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.009>
- Hechtman, L., Swanson, J. M., Sibley, M. H., Stehli, A., Lakes, K. D., Owens, E. B., ... Stern, K. (2016). Functional Adult Outcomes 16 Years After Childhood Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: MTA Results. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *55*(11), 945–952. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.07.774>

- Hegerl, U., Gallinat, J., & Juckel, G. (2001). Event-related potentials. Do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonists? *Journal of Affective Disorders*, *62*(1–2), 93–100.
- Hinshaw, S. P., Owens, E. B., Sami, N., & Fargeon, S. (2006). Prospective follow-up of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder into adolescence: Evidence for continuing cross-domain impairment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *74*(3), 489–499. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.74.3.489>
- Hodgkins, P., Dittmann, R. W., Sorooshian, S., & Banaschewski, T. (2013). Individual treatment response in attention-deficit/hyperactivity disorder: broadening perspectives and improving assessments. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *13*(4), 425–433. <https://doi.org/10.1586/ern.13.31>
- Hoekzema, E., Carmona, S., Ramos-Quiroga, J. A., Barba, E., Bielsa, A., Tremols, V., ... Vilarroya, O. (2011). Training-induced neuroanatomical plasticity in ADHD: a tensor-based morphometric study. *Human Brain Mapping*, *32*(10), 1741–1749. <https://doi.org/10.1002/hbm.21143>
- Hoekzema, E., Carmona, S., Tremols, V., Gispert, J. D., Guitart, M., Fauquet, J., ... Vilarroya, O. (2010). Enhanced neural activity in frontal and cerebellar circuits after cognitive training in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, *31*(12), 1942–1950. <https://doi.org/10.1002/hbm.20988>
- Hsu, C.-F., Benikos, N., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2015). Spontaneous activity in the waiting brain: A marker of impulsive choice in attention-deficit/hyperactivity disorder? *Developmental Cognitive Neuroscience*, *12*, 114–122. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.01.007>
- Huster, R. J., Westerhausen, R., Pantev, C., & Konrad, C. (2010). The role of the cingulate cortex as neural generator of the N200 and P300 in a tactile response inhibition task. *Human Brain Mapping*, *31*(8), 1260–1271. <https://doi.org/10.1002/hbm.20933>
- Huster, René J., Enriquez-Geppert, S., Lavalley, C. F., Falkenstein, M., & Herrmann, C. S. (2013). Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *87*(3), 217–233. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.08.001>
- Jarrett, M. A. (2016). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms, anxiety symptoms, and executive functioning in emerging adults. *Psychological Assessment*, *28*(2), 245–250. <https://doi.org/10.1037/pas0000190>

- Jiang, K., Ling, F., Feng, Z., Ma, C., Kumfer, W., Shao, C., & Wang, K. (2018). Effects of mobile phone distraction on pedestrians' crossing behavior and visual attention allocation at a signalized intersection: An outdoor experimental study. *Accident; Analysis and Prevention, 115*, 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2018.03.019>
- Jodo, E., & Kayama, Y. (1992). Relation of a negative ERP component to response inhibition in a Go/No-go task. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 82*(6), 477–482.
- Johannesen, J. K., Kieffaber, P. D., O'Donnell, B. F., Shekhar, A., Evans, J. D., & Hetrick, W. P. (2005). Contributions of subtype and spectral frequency analyses to the study of P50 ERP amplitude and suppression in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 78*(2–3), 269–284. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.05.022>
- Johnson, K. A., Robertson, I. H., Barry, E., Mulligan, A., Dáibhis, A., Daly, M., ... Bellgrove, M. A. (2008). Impaired conflict resolution and alerting in children with ADHD: evidence from the Attention Network Task (ANT). *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines, 49*(12), 1339–1347. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01936.x>
- Johnstone, S. J., Barry, R. J., & Clarke, A. R. (2013). Ten years on: A follow-up review of ERP research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology, 124*(4), 644–657. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.09.006>
- Johnstone, S. J., Barry, R. J., Markovska, V., Dimoska, A., & Clarke, A. R. (2009). Response inhibition and interference control in children with AD/HD: a visual ERP investigation. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology, 72*(2), 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.11.007>
- Johnstone, S. J., Dimoska, A., Smith, J. L., Barry, R. J., Pleffer, C. B., Chiswick, D., & Clarke, A. R. (2007). The development of stop-signal and Go/Nogo response inhibition in children aged 7–12 years: Performance and event-related potential indices. *International Journal of Psychophysiology, 63*(1), 25–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.07.001>
- Johnstone, S. J., Pleffer, C. B., Barry, R. J., Clarke, A. R., & Smith, J. L. (2005). Development of Inhibitory Processing During the Go/NoGo Task. *Journal of Psychophysiology, 19*(1), 11–23. <https://doi.org/10.1027/0269-8803.19.1.11>
- Jonkman, L. M. (2006). The development of preparation, conflict monitoring and inhibition from early childhood to young adulthood; a Go/Nogo ERP study. *Brain Research,*

- 1097(1), 181–193. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.04.064>
- Kaiser, S., Unger, J., Kiefer, M., Markela, J., Mundt, C., & Weisbrod, M. (2003). Executive control deficit in depression: event-related potentials in a Go/Nogo task. *Psychiatry Research, 122*(3), 169–184.
- Karl, A., Malta, L. S., & Maercker, A. (2006). Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder. *Biological Psychology, 71*(2), 123–147. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.03.004>
- Kassir, R. (2018). (dir. N. Bedoin et Ch. dos Santos). *Effet du bilinguisme sur les mécanismes cognitifs impliqués dans la flexibilité cognitive : cas des enfants bilingues arabe-français du Liban*. (Master 2 Neuropsychologie et Neurosciences Cliniques.). Université Lumière Lyon II.
- Kemner, J. E., Starr, H. L., Ciccone, P. E., Hooper-Wood, C. G., & Crockett, R. S. (2005). Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Advances in Therapy, 22*(5), 498–512.
- Kessler, R. C., Green, J. G., Adler, L. A., Barkley, R. A., Chatterji, S., Faraone, S. V., ... Van Brunt, D. L. (2010). Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of expanded symptom criteria from the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale. *Archives of General Psychiatry, 67*(11), 1168–1178. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.146>
- Kiefer, M., Marzinzik, F., Weisbrod, M., Scherg, M., & Spitzer, M. (1998). The time course of brain activations during response inhibition: evidence from event-related potentials in a go/no go task. *Neuroreport, 9*(4), 765–770.
- Kindlon, D., Mezzacappa, E., & Earls, F. (1995). Psychometric properties of impulsivity measures: temporal stability, validity and factor structure. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines, 36*(4), 645–661.
- Kirby, K. N. (2009). One-year temporal stability of delay-discount rates. *Psychonomic Bulletin & Review, 16*(3), 457–462. <https://doi.org/10.3758/PBR.16.3.457>
- Klein, R. G., Mannuzza, S., Olazagasti, M. A. R., Roizen, E., Hutchison, J. A., Lashua, E. C., & Castellanos, F. X. (2012). Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Archives of General Psychiatry, 69*(12), 1295–1303. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.271>
- Klorman, R. (1991). Cognitive event-related potentials in attention deficit disorder. *Journal of*

- Learning Disabilities*, 24(3), 130–140.
- Kochanska, G., Murray, K. T., & Harlan, E. T. (2000). Effortful control in early childhood: continuity and change, antecedents, and implications for social development. *Developmental Psychology*, 36(2), 220–232.
- Kofler, M. J., Rapport, M. D., Sarver, D. E., Raiker, J. S., Orban, S. A., Friedman, L. M., & Kolomeyer, E. G. (2013). Reaction time variability in ADHD: A meta-analytic review of 319 studies. *Clinical Psychology Review*, 33(6), 795–811. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.06.001>
- Kopp, B., Mattler, U., Goertz, R., & Rist, F. (1996). N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response priming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 99(1), 19–27.
- Kratz, O., Studer, P., Baack, J., Malcherek, S., Erbe, K., Moll, G. H., & Heinrich, H. (2012). Differential effects of methylphenidate and atomoxetine on attentional processes in children with ADHD: an event-related potential study using the Attention Network Test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 37(1), 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.12.008>
- Kropotov, J. D., & Ponomarev, V. A. (2009). Decomposing N2 NOGO wave of event-related potentials into independent components. *Neuroreport*, 20(18), 1592–1596. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283309cbd>
- Kuhns, D., Lien, M.-C., & Ruthruff, E. (2007). Proactive versus reactive task-set inhibition: evidence from flanker compatibility effects. *Psychonomic Bulletin & Review*, 14(5), 977–983.
- Küpper, T., Haavik, J., Drexler, H., Ramos-Quiroga, J. A., Wermelskirchen, D., Prutz, C., & Schauble, B. (2012). The negative impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on occupational health in adults and adolescents. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 85(8), 837–847. <https://doi.org/10.1007/s00420-012-0794-0>
- Lahey, B. B., & Carlson, C. L. (1991). Validity of the diagnostic category of attention deficit disorder without hyperactivity: a review of the literature. *Journal of Learning Disabilities*, 24(2), 110–120. <https://doi.org/10.1177/002221949102400208>
- Lange, K., & Schnuerch, R. (2014). Challenging perceptual tasks require more attention: the influence of task difficulty on the N1 effect of temporal orienting. *Brain and Cognition*, 84(1), 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.12.001>
- Langley, K., Fowler, T. A., Grady, D. L., Moyzis, R. K., Holmans, P. A., van den Bree, M. B.

- M., ... Thapar, A. (2009). Molecular genetic contribution to the developmental course of attention-deficit hyperactivity disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *18*(1), 26–32. <https://doi.org/10.1007/s00787-008-0698-4>
- Lavric, A., Pizzagalli, D. A., & Forstmeier, S. (2004). When “go” and “nogo” are equally frequent: ERP components and cortical tomography. *The European Journal of Neuroscience*, *20*(9), 2483–2488. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03683.x>
- Lawrence, C. A., Barry, R. J., Clarke, A. R., Johnstone, S. J., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Broyd, S. J. (2005). Methylphenidate effects in attention deficit/hyperactivity disorder: electrodermal and ERP measures during a continuous performance task. *Psychopharmacology*, *183*(1), 81–91. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0144-y>
- Lazzaro, I., Gordon, E., Whitmont, S., Meares, R., & Clarke, S. (2001). The modulation of late component event related potentials by pre-stimulus EEG theta activity in ADHD. *The International Journal of Neuroscience*, *107*(3–4), 247–264.
- Lecendreux, M. (2011). TDAH, classification actuelle, problèmes et enjeux. *L'information Psychiatrique*, *87*(5), 379–382.
- Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J., & He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*, *15*(14), 2276–2284. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl152>
- Lien, M.-C., & Ruthruff, E. (2008). Inhibition of task set: converging evidence from task choice in the voluntary task-switching paradigm. *Psychonomic Bulletin & Review*, *15*(6), 1111–1116. <https://doi.org/10.3758/PBR.15.6.1111>
- Lijffijt, M., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N., & van Engeland, H. (2005). A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *Journal of Abnormal Psychology*, *114*(2), 216–222. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.2.216>
- Lijffijt, M., Lane, S. D., Meier, S. L., Boutros, N. N., Burroughs, S., Steinberg, J. L., ... Swann, A. C. (2009). P50, N100, and P200 sensory gating: Relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory. *Psychophysiology*, *46*(5), 1059. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00845.x>
- Lijffijt, M., Lane, S. D., Moeller, F. G., Steinberg, J. L., & Swann, A. C. (2015). Trait impulsivity and increased pre-attentional sensitivity to intense stimuli in bipolar disorder and controls. *Journal of Psychiatric Research*, *60*, 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.004>

- Lin, C. C., Hsiao, C. K., & Chen, W. J. (1999). Development of sustained attention assessed using the continuous performance test among children 6-15 years of age. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 27(5), 403–412.
- Lindholm, E., & Koriath, J. J. (1985). Analysis of multiple event related potential components in a tone discrimination task. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 3(2), 121–129.
- Linnet, K. M., Dalsgaard, S., Obel, C., Wisborg, K., Henriksen, T. B., Rodriguez, A., ... Jarvelin, M.-R. (2003). Maternal Lifestyle Factors in Pregnancy Risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Behaviors: Review of the Current Evidence. *American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1028–1040. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1028>
- Liotti, M., Pliszka, S. R., Perez, R., Kothmann, D., & Woldorff, M. G. (2005). Abnormal brain activity related to performance monitoring and error detection in children with ADHD. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 41(3), 377–388.
- Liotti, M., Pliszka, S. R., Perez, R., Luus, B., Glahn, D., & Semrud-Clikeman, M. (2007). Electrophysiological correlates of response inhibition in children and adolescents with ADHD: influence of gender, age, and previous treatment history. *Psychophysiology*, 44(6), 936–948. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00568.x>
- Liu, P., Cao, R., Chen, X., & Wang, Y. (2017). Response inhibition or evaluation of danger? An event-related potential study regarding the origin of the motor interference effect from dangerous objects. *Brain Research*, 1664, 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.03.025>
- Lleras, A., Buetti, S., & Mordkoff, J. T. (2013). When Do the Effects of Distractors Provide a Measure of Distractibility? In *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 59, pp. 261–315). Elsevier. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124071872000071>
- Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 10(2), 276–291.
- Lopez, Torrente, Ciapponi, Lischinsky, Cetkovich-Bakmas, Rojas, ... Manes. (2018). Cognitive-behavioural therapy for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018(Issue 3).
- López-Pinar, C., Martínez-Sanchís, S., Carbonell-Vayá, E., Fenollar-Cortés, J., & Sánchez-

- Meca, J. (2018). Long-Term Efficacy of Psychosocial Treatments for Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Frontiers in Psychology*, 9, 638. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00638>
- Losier, B. J., McGrath, P. J., & Klein, R. M. (1996). Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 37(8), 971–987.
- Luck, S. (2005). Ten simple rules for designing ERP Experiments. In *Event-Related Potentials: A Methods Handbook* (pp. 17–32).
- Luijten, M., Littel, M., & Franken, I. H. A. (2011). Deficits in Inhibitory Control in Smokers During a Go/NoGo Task: An Investigation Using Event-Related Brain Potentials. *PLoS ONE*, 6(4), e18898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018898>
- Maij, D. L., van de Wetering, B. J., & Franken, I. H. (2017). Cognitive control in young adults with cannabis use disorder: An event-related brain potential study. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 31(8), 1015–1026. <https://doi.org/10.1177/0269881117719262>
- Makris, N., Biederman, J., Monuteaux, M. C., & Seidman, L. J. (2009). Towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Developmental Neuroscience*, 31(1–2), 36–49. <https://doi.org/10.1159/000207492>
- Mannuzza, S., & Klein, R. G. (2000). Long-term prognosis in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 9(3), 711–726.
- Mannuzza, Salvatore, Klein, R. G., & Moulton, J. L. (2003). Persistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder into adulthood: What have we learned from the prospective follow-up studies? *Journal of Attention Disorders*, 7(2), 93–100. <https://doi.org/10.1177/108705470300700203>
- Mäntysalo, S., & Näätänen, R. (1987). The duration of a neuronal trace of an auditory stimulus as indicated by event-related potentials. *Biological Psychology*, 24(3), 183–195.
- Marcastel, A. (2012). *Inhibition motrice de stimuli auditifs et visuels: effet des demandes de la tâche et de l'épilepsie de l'enfance*. Université Lumière Lyon 2, Lyon.
- Marcastel, A. (2014). *Inhibition de réponse chez des adultes TDAH avant et après entraînement : étude en potentiels évoqués* (Mémoire de Master 2). Université Lumière Lyon II, Lyon.

- Marcastel, A., Bedoin, N., Chastain-Neuschwander, V., & Neuschwander, P. (2014, décembre). *Entraînement de l'inhibition de réponse chez des adultes TDAH : étude en potentiels évoqués*. Presented at the Journée d'Hiver de la Société de Neuropsychologie de Langue Française, Paris.
- Marcastel, A., Bedoin, N., Chastang-Neuschwander, V., Thomas Antérieur, C., & Neuschwander, P. (soumis). Titre à définir.
- Marchetta, N. D. J., Hurks, P. P. M., De Sonneville, L. M. J., Krabbendam, L., & Jolles, J. (2008). Sustained and focused attention deficits in adult ADHD. *Journal of Attention Disorders, 11*(6), 664–676. <https://doi.org/10.1177/1087054707305108>
- Martel, M., Nikolas, M., & Nigg, J. T. (2007). Executive function in adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 46*(11), 1437–1444. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31814cf953>
- Martinussen, R., Hayden, J., Hogg-Johnson, S., & Tannock, R. (2005). A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 44*(4), 377–384. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000153228.72591.73>
- Masi, L., & Gignac, M. (2017). TDAH et comorbidités en pédopsychiatrie. Pathologies psychiatriques, affections médicales, troubles de l'apprentissage et de la coordination. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique, 175*(5), 422–429. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2015.11.013>
- Mastroberardino, S., Santangelo, V., Botta, F., Marucci, F. S., & Olivetti Belardinelli, M. (2008). How the bimodal format of presentation affects working memory: an overview. *Cognitive Processing, 9*(1), 69–76. <https://doi.org/10.1007/s10339-007-0195-6>
- Matthies, S., Philipsen, A., & Svaldi, J. (2012). Risky decision making in adults with ADHD. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 43*(3), 938–946. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2012.02.002>
- Mayr, U. (2002). Inhibition of action rules. *Psychonomic Bulletin & Review, 9*(1), 93–99.
- Mazur-Palandre, A., Abadie, R., & Bedoin, N. (2016). Etudiants dyslexiques à l'Université : Spécificité des difficultés ressenties et évaluation des déficits. *Développements, 18-19.*, 139–177.
- McArthur, G. M., & Bishop, D. V. M. (2004). Frequency discrimination deficits in people with specific language impairment: reliability, validity, and linguistic correlates. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR, 47*(3), 527–541.

- [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2004/041\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2004/041))
- McNab, F., & Klingberg, T. (2008). Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nature Neuroscience*, *11*(1), 103–107. <https://doi.org/10.1038/nn2024>
- Medalia, A., & Lim, R. (2004). Treatment of cognitive dysfunction in psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Practice*, *10*(1), 17–25.
- Mehta, M. A., Calloway, P., & Sahakian, B. J. (2000). Amelioration of specific working memory deficits by methylphenidate in a case of adult attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Psychopharmacology*, *14*(3), 299–302. <https://doi.org/10.1177/026988110001400314>
- Melamed, I., & Heffron, M. (2016). Attention Deficit Disorder and Allergic Rhinitis: Are They Related? *Journal of Immunology Research*, *2016*. <https://doi.org/10.1155/2016/1596828>
- Melynyte, S., Ruksenas, O., & Griskova-Bulanova, I. (2017). Sex differences in equiprobable auditory Go/NoGo task: effects on N2 and P3. *Experimental Brain Research*, *235*(5), 1565–1574. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-4911-x>
- Meulemans, T., Collette, F., & Van der Linden, M. (2004). *Neuropsychologie des fonctions exécutives*.
- Mével, K., Grassiot, B., Chételat, G., Defer, G., Desgranges, B., & Eustache, F. (2010). Le réseau cérébral par défaut : rôle cognitif et perturbations dans la pathologie. *Revue Neurologique*, *166*(11), 859–872. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.01.008>
- Mischel, W., Ebbesen, E. B., & Raskoff Zeiss, A. (1972). Cognitive and attentional mechanisms in delay of gratification. *Journal of Personality and Social Psychology*, *21*(2), 204–218. <https://doi.org/10.1037/h0032198>
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(11), 1783–1793.
- Molina, B. S. G., Pelham, W. E., Gnagy, E. M., Thompson, A. L., & Marshal, M. P. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder risk for heavy drinking and alcohol use disorder is age specific. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *31*(4), 643–654. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00349.x>
- Monigard, C. (2010). *Mécanismes d'inhibition chez des patients atteints de Parkinson* (Master 2 Professionnalisant en neuropsychologie). Université Lumière Lyon II.
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends in Cognitive Sciences*, *7*(3), 134–140. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(03\)00028-7](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(03)00028-7)

- Mordkoff, J. T., & Yantis, S. (1991). An interactive race model of divided attention. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 17(2), 520–538.
- Mullane, J. C., Corkum, P. V., Klein, R. M., McLaughlin, E. N., & Lawrence, M. A. (2010). Alerting, Orienting, and Executive Attention in Children With ADHD. *Journal of Attention Disorders*. <https://doi.org/10.1177/1087054710366384>
- Munakata, Y., Herd, S. A., Chatham, C. H., Depue, B. E., Banich, M. T., & O'Reilly, R. C. (2011). A unified framework for inhibitory control. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 453–459. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.011>
- Näätänen, R., Teder, W., Alho, K., & Lavikainen, J. (1992). Auditory attention and selective input modulation: a topographical ERP study. *Neuroreport*, 3(6), 493–496.
- Nakao, T., Radua, J., Rubia, K., & Mataix-Cols, D. (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *The American Journal of Psychiatry*, 168(11), 1154–1163. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020281>
- Nakata, H., Inui, K., Nishihira, Y., Hatta, A., Sakamoto, M., Kida, T., ... Kakigi, R. (2004). Effects of a go/nogo task on event-related potentials following somatosensory stimulation. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(2), 361–368.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2018, depuis). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. *NICE Guideline [NG87]*.
- Nicely, P. E., & Miller, G. A. (1957). Some effects of unequal spatial distribution on the detectability of radar targets. *Journal of Experimental Psychology*, 53(3), 195–198.
- Nieuwenhuis, S., Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychological Bulletin*, 131(4), 510–532. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.4.510>
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., & Cohen, J. D. (2004). Stimulus modality, perceptual overlap, and the go/no-go N2. *Psychophysiology*, 41(1), 157–160. <https://doi.org/10.1046/j.1469-8986.2003.00128.x>
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., Van Den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(1), 17–26.
- Nigg, J. T. (2001). Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychological Bulletin*, 127(5), 571–598.

- Nikolas, M. A., & Burt, S. A. (2010). Genetic and Environmental Influences on ADHD Symptom Dimensions of Inattention and Hyperactivity: A Meta-Analysis. *Journal of Abnormal Psychology, 119*(1), 1–17.
- Ochsner, K. N., Ray, R. R., Hughes, B., McRae, K., Cooper, J. C., Weber, J., ... Gross, J. J. (2009). Bottom-up and top-down processes in emotion generation: common and distinct neural mechanisms. *Psychological Science, 20*(11), 1322–1331. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02459.x>
- Oja. (2016). Behavioral and electrophysiological indicators of auditory distractibility in children with ADHD and comorbid ODD. *Brain Research, 1632*, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.12.003>
- Olinicy, A., Braff, D. L., Adler, L. E., Cadenhead, K. S., Calkins, M. E., Doble, D. J., ... Freedman, R. (2010). Inhibition of the P50 cerebral evoked response to repeated auditory stimuli: Results from the Consortium on Genetics of Schizophrenia. *Schizophrenia Research, 119*(1), 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.004>
- Oliva, F., Mangiapane, C., Nibbio, G., Portigliatti Pomeri, A., & Maina, G. (2018). MCMII-III Personality Disorders, Traits, and Profiles in Adult ADHD Outpatients. *Journal of Attention Disorders, 1087054718780319*. <https://doi.org/10.1177/1087054718780319>
- Overtom, C. C. E., Verbaten, M. N., Kemner, C., Kenemans, J. L., van Engeland, H., Buitelaar, J. K., ... Koelega, H. S. (2003). Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behavioural Brain Research, 145*(1–2), 7–15.
- Pagani, L. S. (2014). Environmental tobacco smoke exposure and brain development: The case of attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 44*, 195–205. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.03.008>
- Pani, P., Menghini, D., Napolitano, C., Calcagni, M., Armando, M., Sergeant, J. A., & Vicari, S. (2013). Proactive and reactive control of movement are differently affected in Attention Deficit Hyperactivity Disorder children. *Research in Developmental Disabilities, 34*(10), 3104–3111. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.06.032>
- Parisi, P., Verrotti, A., Paolino, M. C., Ferretti, A., Raucci, U., Moavero, R., ... Curatolo, P. (2014). Headache and attention deficit and hyperactivity disorder in children: common condition with complex relation and disabling consequences. *Epilepsy & Behavior: E&B, 32*, 72–75. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.028>
- Park, H. R. P., Lim, V. K., Kirk, I. J., & Waldie, K. E. (2015). P50 sensory gating deficits in schizotypy. *Personality and Individual Differences, 82*, 142–147.

<https://doi.org/10.1016/j.paid.2015.03.025>

- Patel, S. H., & Azzam, P. N. (2005). Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential. *Int J Med Sci*, 2(4), 147–54.
- Patterson, J. V., Hetrick, W. P., Boutros, N. N., Jin, Y., Sandman, C., Stern, H., ... Bunney, W. E. (2008). P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: A review and data analysis. *Psychiatry Research*, 158(2), 226–247. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.02.009>
- Peterson, B. S., Potenza, M. N., Wang, Z., Zhu, H., Martin, A., Marsh, R., ... Yu, S. (2009). An fMRI study of the effects of psychostimulants on default-mode processing during Stroop task performance in youths with ADHD. *The American Journal of Psychiatry*, 166(11), 1286–1294. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08050724>
- Piantadosi, S. (2005). *Clinical Trials: A Methodologic Perspective* (2nd Edition). John Wiley & Sons. Retrieved from <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0471727814.html>
- Plichta, M. M., & Scheres, A. (2014). Ventral–striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: A meta-analytic review of the fMRI literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 38, 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.012>
- Pliszka, S. R., Liotti, M., & Woldorff, M. G. (2000). Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biological Psychiatry*, 48(3), 238–246.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942–948.
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 434–442. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt261>
- Polich, J., & Corey-Bloom, J. (2005). Alzheimer’s disease and P300: review and evaluation of task and modality. *Current Alzheimer Research*, 2(5), 515–525.
- Posavac, H. D., Sheridan, S. M., & Posavac, S. S. (1999). A cueing procedure to control impulsivity in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Behavior*

- Modification*, 23(2), 234–253. <https://doi.org/10.1177/0145445599232003>
- Prox, V., Dietrich, D. E., Zhang, Y., Emrich, H. M., & Ohlmeier, M. D. (2007). Attentional processing in adults with ADHD as reflected by event-related potentials. *Neuroscience Letters*, 419(3), 236–241. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.011>
- Psychology Software Tools. (2015). *E-Prime application suite for psychology experiment design, implementation, and analysis*. Psychology Software Tools. Retrieved from <https://www.pstnet.com/eprime.cfm>
- Pulvermüller, F., & Shtyrov, Y. (2006). Language outside the focus of attention: the mismatch negativity as a tool for studying higher cognitive processes. *Progress in Neurobiology*, 79(1), 49–71. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.04.004>
- Qi, M., Gao, H., & Liu, G. (2017). Effect of acute psychological stress on response inhibition: An event-related potential study. *Behavioural Brain Research*, 323, 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.01.036>
- Ramtekkar, U. P., Reiersen, A. M., Todorov, A. A., & Todd, R. D. (2010). Sex and age differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms and diagnoses: Implications for DSM-V and ICD-11. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(3), 217-28.e1-3.
- Randell, N. J. S., Charlton, S. G., & Starkey, N. J. (2016). Driving With ADHD: Performance Effects and Environment Demand in Traffic. *Journal of Attention Disorders*. <https://doi.org/10.1177/1087054716658126>
- Read, D., Frederick, S., Orsel, B., & Rahman, J. (2005). Four Score and Seven Years from Now: The Date/Delay Effect in Temporal Discounting. *Management Science*, 51(9), 1326–1335. <https://doi.org/10.1287/mnsc.1050.0412>
- Reimer, B., Mehler, B., D’Ambrosio, L. A., & Fried, R. (2010). The impact of distractions on young adult drivers with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Accident Analysis & Prevention*, 42(3), 842–851. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2009.06.021>
- Rentsch, J., Jockers-Scherübl, M. C., Boutros, N. N., & Gallinat, J. (2008). Test-retest reliability of P50, N100 and P200 auditory sensory gating in healthy subjects. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 67(2), 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.10.006>
- Reynaud, A. (2012). *Remédiation du trouble de l’inhibition des réponses automatiques chez l’enfant et l’adolescent traumatisé crânien*. (Master 2 Professionnalisant en

- neuropsychologie). Université d'Angers.
- Riccio, C. A., Reynolds, C. R., Lowe, P., & Moore, J. J. (2002). The continuous performance test: a window on the neural substrates for attention? *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *17*(3), 235–272.
- Riccio, C., Wolfe, M., Davis, B., Romine, C., George, C., & Lee, D. (2005). Attention Deficit Hyperactivity Disorder: manifestation in adulthood. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*(2), 249–269. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.07.005>
- Richard-Lepouriel, H., Etain, B., Hasler, R., Bellivier, F., Gard, S., Kahn, J.-P., ... Henry, C. (2016). Similarities between emotional dysregulation in adults suffering from ADHD and bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, *198*, 230–236. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.047>
- Rietveld, M. j. h., Hudziak, J. j., Bartels, M., van Beijsterveldt, C. e. m., & Boomsma, D. i. (2004). Heritability of attention problems in children: longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *45*(3), 577–588. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00247.x>
- Roberts, C. A., Fairclough, S. H., Fisk, J. E., Tames, F., & Montgomery, C. (2013). ERP evidence suggests executive dysfunction in ecstasy polydrug users. *Psychopharmacology*, *228*(3), 375–388. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3044-6>
- Romo, L., Ladner, J., Kotbagi, G., Morvan, Y., Saleh, D., Tavoracci, M. P., & Kern, L. (2018). Attention-deficit hyperactivity disorder and addictions (substance and behavioral): Prevalence and characteristics in a multicenter study in France. *Journal of Behavioral Addictions*, 1–9. <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.58>
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S. C., Simmons, A., & Bullmore, E. T. (1999). Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *The American Journal of Psychiatry*, *156*(6), 891–896. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.6.891>
- Rubia, Katya, Smith, A. B., Brammer, M. J., & Taylor, E. (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *NeuroImage*, *20*(1), 351–358.
- Ruchsow, M., Groen, G., Kiefer, M., Hermle, L., Spitzer, M., & Falkenstein, M. (2008). Impulsiveness and ERP components in a Go/Nogo task. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *115*(6), 909–915. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0042-7>

- Rutledge, K. J., Bos, W., McClure, S. M., & Schweitzer, J. B. (2012). Training Cognition in ADHD: Current Findings, Borrowed Concepts, and Future Directions. *Neurotherapeutics*, *9*(3), 542–558. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0134-9>
- Saby, M. (2010). (*dir. Bedoin, N*) *Mécanismes d'inhibition et de levée d'inhibition dans l'alternance entre tâches : Approche développementale et psychopathologique*. (Master 1 de Sciences Cognitives). Université Lumière Lyon 2.
- Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., & Russell, V. A. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *The Behavioral and Brain Sciences*, *28*(3), 397–419; discussion 419-468. <https://doi.org/10.1017/S0140525X05000075>
- Salinas, E., & Stanford, T. R. (2013). The Countermanding Task Revisited: Fast Stimulus Detection Is a Key Determinant of Psychophysical Performance. *The Journal of Neuroscience*, *33*(13), 5668–5685. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3977-12.2013>
- Scheres, A., Dijkstra, M., Ainslie, E., Balkan, J., Reynolds, B., Sonuga-Barke, E., & Castellanos, F. X. (2006). Temporal and probabilistic discounting of rewards in children and adolescents: effects of age and ADHD symptoms. *Neuropsychologia*, *44*(11), 2092–2103. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.012>
- Scheres, A., Oosterlaan, J., Geurts, H., Morein-Zamir, S., Meiran, N., Schut, H., ... Sergeant, J. A. (2004). Executive functioning in boys with ADHD: primarily an inhibition deficit? *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *19*(4), 569–594. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2003.08.005>
- Schneidt, A., Jusyte, A., Rauss, K., & Schönenberg, M. (2018). Distraction by salient stimuli in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence for the role of task difficulty in bottom-up and top-down processing. *Cortex*, *101*, 206–220. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.01.021>
- Schulze, K. K., Hall, M.-H., McDonald, C., Marshall, N., Walshe, M., Murray, R. M., & Bramon, E. (2007). P50 auditory evoked potential suppression in bipolar disorder patients with psychotic features and their unaffected relatives. *Biological Psychiatry*, *62*(2), 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.006>
- Seidman, L. J. (2006). Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clinical Psychology Review*, *26*(4), 466–485. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.01.004>
- Seidman, L. J., Valera, E. M., & Makris, N. (2005). Structural Brain Imaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *57*(11), 1263–1272.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.11.019>

- Semrud-Clikeman, M., Biederman, J., Sprich-Buckminster, S., Lehman, B. K., Faraone, S. V., & Norman, D. (1992). Comorbidity between ADDH and learning disability: a review and report in a clinically referred sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *31*(3), 439–448. <https://doi.org/10.1097/00004583-199205000-00009>
- Senn, S. S. (2002). *Cross-over Trials in Clinical Research* (2 edition). Chichester, Eng. ; New York: Wiley.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., ... Rapoport, J. L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(49), 19649–19654. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707741104>
- Shen, I.-H., Lee, D.-S., & Chen, C. (2014). The role of trait impulsivity in response inhibition: event-related potentials in a stop-signal task. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *91*(2), 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.11.004>
- Shi, M., Liu, L., Sun, X., & Wang, L. (2018). Associations between symptoms of attention-deficit/ hyperactivity disorder and life satisfaction in medical students: the mediating effect of resilience. *BMC Medical Education*, *18*(1), 164. <https://doi.org/10.1186/s12909-018-1261-8>
- Sibley, M. H., Swanson, J. M., Arnold, L. E., Hechtman, L. T., Owens, E. B., Stehli, A., ... the MTA Cooperative Group. (2017). Defining ADHD symptom persistence in adulthood: optimizing sensitivity and specificity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *58*(6), 655–662. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12620>
- Silvetti, M., Wiersema, J. R., Sonuga-Barke, E., & Verguts, T. (2013). Deficient reinforcement learning in medial frontal cortex as a model of dopamine-related motivational deficits in ADHD. *Neural Networks: The Official Journal of the International Neural Network Society*, *46*, 199–209. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2013.05.008>
- Simmonds, D. J., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, *46*(1), 224–232. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.015>
- Simon, L. J., & Chinchilli, V. M. (2008). A pattern mixture model for a paired 2 × 2 crossover design. In *Collections* (pp. 257–271). Beachwood, Ohio, USA: Institute of Mathematical

- Statistics. Retrieved from <http://projecteuclid.org/euclid.imsc/1207058278>
- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, Á., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *194*(3), 204–211. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048827>
- Sinopoli, K. J., & Dennis, M. (2012). Inhibitory control after traumatic brain injury in children. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *30*(3), 207–215. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.08.006>
- Sklar, A. L., & Nixon, S. J. (2014). DISRUPTION OF SENSORY GATING BY MODERATE ALCOHOL DOSES. *Psychopharmacology*, *231*(22), 4393–4402. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3591-5>
- Smallwood, J. M., Baracaia, S. F., Lowe, M., & Obonsawin, M. (2003). Task unrelated thought whilst encoding information. *Consciousness and Cognition*, *12*(3), 452–484.
- Smallwood, J., & Schooler, J. W. (2006). The restless mind. *Psychological Bulletin*, *132*(6), 946–958. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.6.946>
- Smith, D. A., Boutros, N. N., & Schwarzkopf, S. B. (1994). Reliability of P50 auditory event-related potential indices of sensory gating. *Psychophysiology*, *31*(5), 495–502.
- Smith, J. L., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2004). Inhibitory processing during the Go/NoGo task: an ERP analysis of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *115*(6), 1320–1331. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.027>
- Smith, J. L., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2007). Response priming in the Go/NoGo task: the N2 reflects neither inhibition nor conflict. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *118*(2), 343–355. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.09.027>
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1987). Effectiveness of an attention-training program. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *9*(2), 117–130. <https://doi.org/10.1080/01688638708405352>
- Sokal, R., & Rohlf, F. (2012). *Biometry: the principles and practice of statistics in biological research*. 2nd ed (Vol. 133). <https://doi.org/10.2307/2343822>
- Solanto, M. V. (2002). Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behavioural Brain Research*, *130*(1–2), 65–71.
- Sonuga-Barke. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioural Brain Research*, *130*(1–2), 29–36.

- Sonuga-Barke. (2003). The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(7), 593–604. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.08.005>
- Sonuga-Barke. (2005). Causal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From Common Simple Deficits to Multiple Developmental Pathways. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1231–1238. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.09.008>
- Sonuga-Barke, Bitsakou, P., & Thompson, M. (2010). Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(4), 345–355.
- Sonuga-Barke, & Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31(7), 977–986. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.02.005>
- Sonuga-Barke, Houlberg, K., & Hall, M. (1994). When is “impulsiveness” not impulsive? The case of hyperactive children’s cognitive style. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 35(7), 1247–1253.
- Sonuga-Barke, Saxton, T., & Hall, M. (1998). The role of interval underestimation in hyperactive children’s failure to suppress responses over time. *Behavioural Brain Research*, 94(1), 45–50.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., Toga, A. W., & Peterson, B. S. (2003). Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 362(9397), 1699–1707. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14842-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14842-8)
- Spencer, T. J., Biederman, J., & Mick, E. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Journal of Pediatric Psychology*, 32(6), 631–642. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsm005>
- Sprich-Buckminster, S., Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S. V., & Lehman, B. K. (1993). Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32(5), 1032–1037. <https://doi.org/10.1097/00004583-199309000-00023>
- Spronk, M., Jonkman, L. M., & Kemner, C. (2008). Response inhibition and attention processing in 5- to 7-year-old children with and without symptoms of ADHD: An ERP study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(12), 2738–2752.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.09.010>

- Starcevic, V., & Khazaal, Y. (2017). Relationships between Behavioural Addictions and Psychiatric Disorders: What Is Known and What Is Yet to Be Learned? *Frontiers in Psychiatry*, 8, 53. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00053>
- Stavrinos, G., Iliadou, V.-M., Edwards, L., Sirimanna, T., & Bamiou, D.-E. (2018). The Relationship between Types of Attention and Auditory Processing Skills: Reconsidering Auditory Processing Disorder Diagnosis. *Frontiers in Psychology*, 9, 34. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00034>
- Stawarczyk, D., Majerus, S., Maj, M., Van der Linden, M., & D'Argembeau, A. (2011). Mind-wandering: Phenomenology and function as assessed with a novel experience sampling method. *Acta Psychologica*, 136(3), 370–381. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2011.01.002>
- Steele, V. R., Fink, B. C., Maurer, J. M., Arbabshirani, M. R., Wilber, C. H., Jaffe, A. J., ... Kiehl, K. A. (2014). Brain potentials measured during a Go/NoGo task predict completion of substance abuse treatment. *Biological Psychiatry*, 76(1), 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.030>
- Steinberg, L., Graham, S., O'Brien, L., Woolard, J., Cauffman, E., & Banich, M. (2009). Age differences in future orientation and delay discounting. *Child Development*, 80(1), 28–44. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2008.01244.x>
- Steinmann, T. P., Andrew, C. M., Thomsen, C. E., Kjær, T. W., Meintjes, E. M., Molteno, C. D., ... Sorensen, H. B. D. (2011). An auditory Go/No-Go study of event-related potentials in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference, 2011*, 789–792. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6090181>
- Stock, A.-K., Popescu, F., Neuhaus, A. H., & Beste, C. (2016). Single-subject prediction of response inhibition behavior by event-related potentials. *Journal of Neurophysiology*, 115(3), 1252–1262. <https://doi.org/10.1152/jn.00969.2015>
- Stuphorn, V., & Emeric, E. E. (2012). Proactive and reactive control by the medial frontal cortex. *Frontiers in Neuroengineering*, 5. <https://doi.org/10.3389/fneng.2012.00009>
- Sur, S., & Sinha, V. K. (2009). Event-related potential: An overview. *Industrial Psychiatry Journal*, 18(1), 70. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.57865>
- Swann, A. C., Lijffijt, M., Lane, S. D., Steinberg, J. L., Acas, M. D., Cox, B., & Moeller, F. G.

- (2013). Pre-attentive information processing and impulsivity in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 47(12), 1917–1924. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.08.018>
- Swensen, A. R., Birnbaum, H. G., Secnik, K., Marynchenko, M., Greenberg, P., & Claxton, A. (2003). Attention-deficit/hyperactivity disorder: increased costs for patients and their families. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42(12), 1415–1423. <https://doi.org/10.1097/00004583-200312000-00008>
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, U. (2011). Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *NeuroImage*, 56(3), 1655–1665. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.070>
- Szekely, E., Sudre, G. P., Sharp, W., Leibenluft, E., & Shaw, P. (2017). Defining the Neural Substrate of the Adult Outcome of Childhood ADHD: A Multimodal Neuroimaging Study of Response Inhibition. *The American Journal of Psychiatry*, 174(9), 867–876. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16111313>
- Tarantino, V., Vindigni, V., Bassetto, F., Pavan, C., & Vallesi, A. (2017). Behavioral and electrophysiological correlates of cognitive control in ex-obese adults. *Biological Psychology*, 127, 198–208. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.05.012>
- Tekok-Kilic, A., Shucard, J. L., & Shucard, D. W. (2001). Stimulus modality and Go/NoGo effects on P3 during parallel visual and auditory continuous performance tasks. *Psychophysiology*, 38(3), 578–589.
- Thaker, G. K. (2007). Neurophysiological Endophenotypes Across Bipolar and Schizophrenia Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 34(4), 760–773. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn049>
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, K. (2013). Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 54(1), 3–16. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x>
- Thomas, Susan J., Gonsalvez, C. J., & Johnstone, S. J. (2014). How specific are inhibitory deficits to obsessive-compulsive disorder? A neurophysiological comparison with panic disorder. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(3), 463–475. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.08.018>
- Thomas, Susan J., Gonsalvez, C. J., & Johnstone, S. J. (2016). Electrophysiology of facilitation priming in obsessive-compulsive and panic disorders. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(1), 464–478.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.05.026>

- Thomas, Susan Jennifer, Gonsalvez, C. J., & Johnstone, S. J. (2009). Sequence effects in the Go/NoGo task: Inhibition and facilitation. *International Journal of Psychophysiology*, *74*(3), 209–219. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.09.002>
- Thorell, L. B., Lindqvist, S., Bergman Nutley, S., Bohlin, G., & Klingberg, T. (2009). Training and transfer effects of executive functions in preschool children. *Developmental Science*, *12*(1), 106–113. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2008.00745.x>
- Tomescu, M. I., Rihs, T. A., Roinishvili, M., Karahanoglu, F. I., Schneider, M., Menghetti, S., ... Cappe, C. (2015). Schizophrenia patients and 22q11.2 deletion syndrome adolescents at risk express the same deviant patterns of resting state EEG microstates: A candidate endophenotype of schizophrenia. *Schizophrenia Research. Cognition*, *2*(3), 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.04.005>
- Toplak, M. E., Jain, U., & Tannock, R. (2005). Executive and motivational processes in adolescents with Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behavioral and Brain Functions : BBF*, *1*, 8. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-1-8>
- Trifilieff, P., Feng, B., Urizar, E., Winiger, V., Ward, R. D., Taylor, K. M., ... Javitch, J. A. (2013). Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation. *Molecular Psychiatry*, *18*(9), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.57>
- Tucha, L., Fuermaier, A. B. M., Koerts, J., Buggenthin, R., Aschenbrenner, S., Weisbrod, M., ... Tucha, O. (2017). Sustained attention in adult ADHD: time-on-task effects of various measures of attention. *Journal of Neural Transmission*, *124*(Suppl 1), 39–53. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1426-0>
- Tucha, L., Tucha, O., Laufkötter, R., Walitza, S., Klein, H. E., & Lange, K. W. (2008). Neuropsychological assessment of attention in adults with different subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *115*(2), 269–278. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0836-z>
- Tucha, L., Tucha, O., Walitza, S., Sontag, T. A., Laufkötter, R., Linder, M., & Lange, K. W. (2009). Vigilance and sustained attention in children and adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, *12*(5), 410–421. <https://doi.org/10.1177/1087054708315065>
- Tun, P. A., O’Kane, G., & Wingfield, A. (2002). Distraction by competing speech in young and older adult listeners. *Psychology and Aging*, *17*(3), 453–467.
- Turgay, A., Goodman, D. W., Asherson, P., Lasser, R. A., Babcock, T. F., Pucci, M. L., &

- Barkley, R. (2012). Lifespan persistence of ADHD: The life transition model and its application. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(2), 192–201. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06628>
- Uddin, L. Q., Kelly, A. M. C., Biswal, B. B., Margulies, D. S., Shehzad, Z., Shaw, D., ... Milham, M. P. (2008). Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *Journal of Neuroscience Methods*, 169(1), 249–254. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.11.031>
- Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E., & Seidman, L. J. (2007). Meta-Analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 61(12), 1361–1369. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.011>
- van Boxtel, G. J., van der Molen, M. W., Jennings, J. R., & Brunia, C. H. (2001). A psychophysiological analysis of inhibitory motor control in the stop-signal paradigm. *Biological Psychology*, 58(3), 229–262.
- van, L., van, der E., Koot, H. M., & Verhulst, F. C. (2007). Which better predicts conduct problems? The relationship of trajectories of conduct problems with ODD and ADHD symptoms from childhood into adolescence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 48(6), 601–608. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01724.x>
- van Meel, C. S., Heslenfeld, D. J., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2007). Adaptive control deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): the role of error processing. *Psychiatry Research*, 151(3), 211–220. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.05.011>
- van Tricht, M. J., Nieman, D. H., Koelman, J. H. T. M., van der Meer, J. N., Bour, L. J., de Haan, L., & Linszen, D. H. (2010). Reduced parietal P300 amplitude is associated with an increased risk for a first psychotic episode. *Biological Psychiatry*, 68(7), 642–648. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.022>
- van Tricht, M. J., Nieman, D. H., Koelman, J. T. M., Mensink, A. J. M., Bour, L. J., van der Meer, J. N., ... de Haan, L. (2015). Sensory gating in subjects at ultra high risk for developing a psychosis before and after a first psychotic episode. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 16(1), 12–21. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.680911>
- Van Veen, V., & Carter, C. S. (2002). The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(4), 593–602. <https://doi.org/10.1162/08989290260045837>
- Vantalon, V. (2005). *L'hyperactivité de l'enfant*. John Libbey Eurotext.

- Vantalon, V. (2014). Expression phénotypique du TDAH en fonction de l'âge. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, 172(4), 287–292. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2014.03.005>
- Venables, P. H. (1964). INPUT DYSFUNCTION IN SCHIZOPHRENIA. *Progress in Experimental Personality Research*, 72, 1–47.
- Verbruggen, F., Liefoghe, B., & Vandierendonck, A. (2004). The interaction between stop signal inhibition and distractor interference in the flanker and Stroop task. *Acta Psychologica*, 116(1), 21–37. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2003.12.011>
- Verbruggen, F., Liefoghe, B., & Vandierendonck, A. (2006). The effect of interference in the early processing stages on response inhibition in the stop signal task. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* (2006), 59(1), 190–203. <https://doi.org/10.1080/17470210500151386>
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008). Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(11), 418–424. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.07.005>
- Verreault, M., & Berthiaume, C. (2010). Efficacité d'une thérapie cognitivo-comportementale auprès d'enfants présentant en concomitance un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité et un trouble anxieux. */data/revues/11551704/v20i3/S1155170410001151/*. Retrieved from <http://www.em-consulte.com/en/article/271562>
- Wan, L., Friedman, B. H., Boutros, N. N., & Crawford, H. J. (2008). P50 sensory gating and attentional performance. *International Journal of Psychophysiology*, 67(2), 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.10.008>
- Wang, J., Miyazato, H., Randall, M., Hokama, H., Hiramatsu, K.-I., & Ogura, C. (2003). The N200 abnormalities of auditory event-related potentials in patients with panic disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27(6), 1013–1021.
- Waschbusch, D., & Perry Hill, G. (2003). Empirically supported, promising, and unsupported treatments for children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (pp. 333–362).
- Waszak, F., Hommel, B., & Allport, A. (2003). Task-switching and long-term priming: role of episodic stimulus-task bindings in task-shift costs. *Cognitive Psychology*, 46(4), 361–413.
- Wegmann, E., Brand, M., Snagowski, J., & Schiebener, J. (2017). Are you able not to react to what you hear? Inhibition behavior measured with an auditory Go/NoGo paradigm.

- Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 39(1), 58–71.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1201461>
- Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M., & Woldorff, M. G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature Neuroscience*, 9(7), 971–978.
<https://doi.org/10.1038/nn1727>
- White, H. A., & Shah, P. (2011). Creative style and achievement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Personality and Individual Differences*, 50(5), 673–677.
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.12.015>
- Wickstrom, R. (2007). Effects of nicotine during pregnancy: Human and experimental evidence. *Current Neuropharmacology*, 5(3), 213–222.
<https://doi.org/10.2174/157015907781695955>
- Wilens, T.E., Vitulano, M., & Upadhyaya, H. (2008). Important environmental factors appear to add to the risk of smoking associated with ADHD. *J Pediatr*, 153, 414–419.
- Wilens, Timothy E, Morrison, N. R., & Prince, J. (2011). An update on the pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(10), 1443–1465. <https://doi.org/10.1586/ern.11.137>
- Willcutt, E. G. (2012). The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 490–499.
<https://doi.org/10.1007/s13311-012-0135-8>
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1336–1346.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.006>
- Williams, N. M., Zaharieva, I., Martin, A., Langley, K., Mantripragada, K., Fossdal, R., ... Thapar, A. (2010). Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *The Lancet*, 376(9750), 1401–1408.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61109-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61109-9)
- Woltering, S., Liu, Z., Rokeach, A., & Tannock, R. (2013). Neurophysiological differences in inhibitory control between adults with ADHD and their peers. *Neuropsychologia*, 51(10), 1888–1895. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.023>
- Wong, J., & Leboe, J. P. (2009). Distinguishing between inhibitory and episodic processing accounts of switch-cost asymmetries. *Canadian Journal of Experimental Psychology = Revue Canadienne De Psychologie Experimentale*, 63(1), 8–23.

<https://doi.org/10.1037/a0013222>

- Wu, Z.-M., Bralten, J., An, L., Cao, Q.-J., Cao, X.-H., Sun, L., ... Wang, Y.-F. (2017). Verbal working memory-related functional connectivity alterations in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of methylphenidate. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 269881117715607. <https://doi.org/10.1177/0269881117715607>
- Yeung, N., & Cohen, J. D. (2006). The impact of cognitive deficits on conflict monitoring. Predictable dissociations between the error-related negativity and N2. *Psychological Science*, 17(2), 164–171. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01680.x>
- Yeung, N., & Monsell, S. (2003). The effects of recent practice on task switching. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 29(5), 919–936. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.29.5.919>
- Young, S., Sedgwick, O., Fridman, M., Gudjonsson, G., Hodgkins, P., Lantigua, M., & González, R. A. (2015). Co-morbid psychiatric disorders among incarcerated ADHD populations: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 45(12), 2499–2510. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000598>
- Young, Susan, González, R. A., Fridman, M., Hodgkins, P., Kim, K., & Gudjonsson, G. H. (2018). The economic consequences of attention-deficit hyperactivity disorder in the Scottish prison system. *BMC Psychiatry*, 18(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1792-x>
- Zepf, F. D., Bubbenzer-Busch, S., Runions, K. C., Rao, P., Wong, J. W. Y., Mahfouda, S., ... Langner, R. (2017). Functional connectivity of the vigilant-attention network in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain and Cognition*. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2017.10.005>
- Zhu, J., Fan, F., McCarthy, D. M., Zhang, L., Cannon, E. N., Spencer, T. J., ... Bhide, P. G. (2017). A prenatal nicotine exposure mouse model of methylphenidate responsive ADHD-associated cognitive phenotypes. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 58, 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.01.014>
- Zysset, S., Huber, O., Ferstl, E., & von Cramon, D. Y. (2002). The anterior frontomedian cortex and evaluative judgment: an fMRI study. *NeuroImage*, 15(4), 983–991. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1008>

ANNEXES



NOTICE D'INFORMATION - ADULTES TDAH PROTOCOLE IDEEE

Impulsivité et Distractibilité chez les adultes TDAH : Evaluation, Entraînement et EEG

Etude 1

Ce document a pour objectif de vous donner toutes les informations relatives à cette étude de façon à vous permettre d'exercer au mieux votre liberté de décision.

Il décrit précisément l'étude et mentionne toutes les autorisations réglementaires obtenues pour sa mise en œuvre.

Vous devez conserver ce document. N'hésitez pas à poser des questions si vous ne comprenez pas certains éléments.

Promoteur de cette étude:

CNRS

Représenté par :
Madame Catherine Jessus
Directrice
Institut des Sciences Biologiques
3 Rue Michel-Ange
75794 – Paris Cedex 16
Tél. : 01.44.96.40.32
Fax : 01.44.96.49.22

Investigateur coordonnateur :

Dr Philippe Neuschwander

13 Rue Garibaldi
69006 - Lyon
Tel : 04.78.89.62.35
p.neusch@wanadoo.fr

Investigateur assurant votre prise en charge :

Nom, Prénom :

.....

Fonction :

.....

Contact (téléphonique et mail) :

.....

IDEEE

Notice information Etude 1 adultes TDAH – V2 du 07/01/2016

Page 1 sur 5

Bonjour,

Vous avez été sollicité(e) pour participer à l'étude « Impulsivité et Distractibilité chez les adultes TDAH : Evaluation, Entrainement et EEG », dont le promoteur est le CNRS, représenté par Catherine Jesus, et l'investigateur principal est Philippe Neuschwander. Cette étude vous a été proposée car vous présentez un trouble-déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Cette étude a pour objectif de caractériser votre profil attentionnel et notamment de préciser comment fonctionne, de manière qualitative et quantitative, votre capacité à contrôler l'impulsivité et la distractibilité. Nous souhaitons comparer les scores des personnes ayant un TDAH et ceux de personnes n'ayant pas de TDAH dans différentes épreuves. Certaines sont déjà normées et utilisées en consultation neuropsychologique, d'autres ont été spécialement créées pour cette étude et permettront d'enrichir le bilan en s'intéressant notamment à la modalité auditive (encore peu étudiée). Deux épreuves réalisées durant un enregistrement électroencéphalographique permettront d'évaluer comment sont réalisés les processus permettant de contrôler l'impulsivité (inhibition de réponse) et de contrôler la distractibilité (suppression de l'interférence).

DUREE ET LIEU DE REALISATION DE L'ETUDE

L'Etude se réalise en deux visites d'une heure quarante-cinq, soit trois heures trente au total. Les deux visites se réalisent dans une salle d'expérimentation du Laboratoire Dynamique du Langage (Institut des Sciences de l'Homme, 14 avenue Berthelot, 69007 Lyon).

DEROULEMENT DE L'ETUDE

VISITE 1:

- Questions relatives aux données démographiques et au diagnostic du TDAH
- Bilan Neuropsychologique (8 épreuves)

Durée : 1h45

Lors de la première visite, après avoir signé la feuille de consentement, une série de questions vous sera posée notamment au sujet de votre attention et de votre qualité de vie. Il vous sera ensuite proposé un bilan neuropsychologique ciblant vos capacités attentionnelles. Ce bilan est composé d'épreuves standardisées et d'épreuves originales créées au Laboratoire Dynamique du Langage.

VISITE 2:

- Epreuves durant un enregistrement électroencéphalographique (2 épreuves)

Durée : 1h45

Lors de la deuxième visite, un bonnet auquel sont fixées des électrodes sera posé sur votre tête et nous permettra d'enregistrer l'activité de vos neurones. Pendant l'enregistrement, vous devrez effectuer deux expériences durant lesquelles des sons vous seront présentés aux deux oreilles par le biais d'un casque et vous devrez, par exemple, appuyer sur une touche de réponse lorsque vous entendrez un certain son et vous retenir d'appuyer si vous entendez un autre son.

BENEFICES ATTENDUS

Le bilan neuropsychologique issu de cette étude permettra de décrire plus finement votre profil attentionnel, notamment concernant votre contrôle de l'impulsivité et de la distractibilité, ce qui peut orienter les cliniciens sur la prise en charge la plus adaptée à adopter.

La réalisation des épreuves en EEG ne vous apportera aucun bénéfice mais permet de mieux caractériser les différents profils des patients TDAH et ainsi, améliorer les connaissances générales sur les causes sous-jacentes au déficit.

RISQUES ENCOURUS

Cette étude ne comporte aucun risque particulier. La réalisation des différentes épreuves a été programmée sur deux séances afin d'éviter de vous fatiguer excessivement.

La réalisation d'un EEG est indolore. Aucune substance n'étant utilisée, les effets indésirables inattendus sont peu probables dans cette étude où le seul élément extérieur est l'utilisation d'un gel conducteur hypoallergénique, bactériostatique et soluble à l'eau pour la pose des électrodes.

INDEMNITES EN COMPENSATION DES CONTRAINTES SUBIES

Durant cette étude, vous ne pourrez pas participer simultanément à une autre étude. Afin de dédommager cette contrainte, ainsi que vos déplacements jusqu'au Laboratoire Dynamique du Langage, un défraiement à hauteur de dix euros par heure sera réalisé (17.5 euros pour chacune des visites soit 35 euros pour l'intégralité de l'Etude).

INFORMATIONS RELATIVES AUX RESULTATS DE L'ETUDE

A l'issue de la recherche, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux de cette recherche en contactant Agathe Marcastel (collaboratrice scientifique de cette étude) par téléphone au 04.72.72.65.34 ou par mail à agathe.marcastel@univ-lyon2.fr

INFORMATIONS RELATIVES A LA PROTECTION DES PERSONNES

Vous êtes invité à prendre le temps de la réflexion et à en discuter, si vous le souhaitez, avec votre médecin et/ou vos proches. Vous avez le droit de refuser de participer sans avoir à vous justifier et sans conséquence sur la suite de votre prise en charge. Vous avez également le droit de retirer votre consentement à tout moment sans avoir à vous justifier ce qui signifie l'arrêt immédiat de la prise en charge proposée dans ce protocole. Ce consentement ne décharge pas les investigateurs et le promoteur de leurs responsabilités.

La recherche sera menée dans le respect de la réglementation française en vigueur, notamment des dispositions relatives à la recherche biomédicale du Code de la Santé Publique - titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales – (accessible en ligne via le site LégiFrance www.legifrance.gouv.fr). Le traitement informatisé des données nominatives est conforme aux dispositions de la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (www.cnil.fr). Vous pourrez exercer votre droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de ladite loi en vous adressant à Agathe Marcastel (agathe.marcastel@univ-lyon2.fr), collaboratrice de cette étude.

Votre participation à cette étude ne peut se faire que si vous êtes affilié à un régime de sécurité sociale ou êtes bénéficiaire d'un tel régime. Le CNRS, représenté par Catherine JESSUS, a contracté une assurance spécifique pour cette recherche (Compagnie d'Assurance: GERLING, Contrat n° : 0100630314037).

IDEEE

Notice information Etude 1 adultes TDAH – V2 du 07/01/2016

Page 4 sur 5

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé a donné son autorisation à la mise en œuvre de cette recherche le 10/07/2015, et le Comité de Protection des Personnes Sud-Est IV a donné son avis favorable en date du 27/01/2016.

Toute connaissance médicale nouvelle qui pourrait survenir et de nature à remettre en question votre participation vous sera communiquée. Les données recueillies pour la recherches seront confidentielles et ne seront consultables que par l'investigateur et son équipe médicale, des personnes mandatées par le promoteur et soumises au secret professionnel, et des personnes mandatées par les autorités sanitaires et judiciaires.



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Projet Impulsivité et Distractibilité chez les adultes TDAH : Evaluation, Entraînement et EEG

Étude 1 – Participants TDAH

Je soussigné(e) M., Mme ou Mlle (nom, prénom) _____
déclare accepter participer à la recherche intitulée « **Impulsivité et Distractibilité chez les adultes TDAH : Evaluation, Entraînement et EEG** » organisée par le Dr Philippe Neuschwander dans les conditions précisées ci-dessous.

Le but de cette étude est d'améliorer les connaissances sur le fonctionnement du cerveau humain, notamment sur son rôle dans l'attention. Nous nous intéressons particulièrement à l'inhibition de réponse et au contrôle de la distractibilité, deux processus cognitifs de haut-niveau qui sont primordiaux dans l'organisation de la vie quotidienne.

Pendant cette étude, un bilan neuropsychologique ciblant les capacités attentionnelles vous sera proposé lors d'une première visite. Il dure 1h45. Une épreuve en EEG sera également réalisée lors d'une deuxième visite. Elle dure 1h45.

La participation à cette recherche est volontaire et le participant peut l'interrompre à tout moment. Toutes les informations personnelles sur le participant ainsi que les résultats seront traités de manière anonyme et avec une totale confidentialité. Les résultats seront manipulés uniquement par des personnes travaillant dans notre groupe de recherche.

J'ai lu et compris les informations qui m'ont été données, et je comprends les usages universels, les méthodes et les demandes de l'étude. Toutes les questions que j'ai pu poser ont été traitées de manière satisfaisante.

Il m'a été précisé que :

- je suis libre d'accepter ou de refuser ainsi que d'arrêter à tout moment ma participation.
- les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent avec le Dr P. Neuschwander et, éventuellement, un représentant des autorités de santé. Je pourrai à tout moment demander des informations à Agathe Marcastel, collaboratrice au Projet IDEEE au 04.72.72.65.34 ou par courrier électronique : agathe.marcastel@cnrs.fr et je pourrai exercer mon droit d'accès, de rectification ou d'opposition.
- la publication des résultats de la recherche ne comportera aucun résultat individuel identifiant.
- je recevrais 35 euros de défraiement suite à ma participation.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Le __/__/____

Le __/__/____

Nom et prénom du participant :

Nom et prénom de l'investigateur :

Signature du participant :

Signature de l'investigateur :

Consentement Etude 1 adultes TDAH – V2 du 07/01/2016 - EXEMPLAIRE PARTICIPANT

Ce document est réalisé en deux exemplaires originaux, l'un doit être conservé par l'investigateur dans le dossier médical et l'autre remis au participant signant le consentement.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Projet Impulsivité et Distractibilité chez les adultes TDAH : Evaluation, Entraînement et EEG

Etude 1 – Participants TDAH

Je soussigné(e) M., Mme ou Mlle (nom, prénom) _____
déclare accepter participer à la recherche intitulée « **Impulsivité et Distractibilité chez les adultes TDAH : Evaluation, Entraînement et EEG** » organisée par le Dr Philippe Neuschwander dans les conditions précisées ci-dessous.

Le but de cette étude est d'améliorer les connaissances sur le fonctionnement du cerveau humain, notamment sur son rôle dans l'attention. Nous nous intéressons particulièrement à l'inhibition de réponse et au contrôle de la distractibilité, deux processus cognitifs de haut-niveau qui sont primordiaux dans l'organisation de la vie quotidienne.

Pendant cette étude, un bilan neuropsychologique ciblant les capacités attentionnelles vous sera proposé lors d'une première visite. Il dure 1H45. Une épreuve en EEG sera également réalisée lors d'une deuxième visite. Elle dure 1h45.

La participation à cette recherche est volontaire et le participant peut l'interrompre à tout moment. Toutes les informations personnelles sur le participant ainsi que les résultats seront traités de manière anonyme et avec une totale confidentialité. Les résultats seront manipulés uniquement par des personnes travaillant dans notre groupe de recherche.

J'ai lu et compris les informations qui m'ont été données, et je comprends les usages universels, les méthodes et les demandes de l'étude. Toutes les questions que j'ai pu poser ont été traitées de manière satisfaisante.

Il m'a été précisé que :

- je suis libre d'accepter ou de refuser ainsi que d'arrêter à tout moment ma participation.
- les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent avec le Dr P. Neuschwander et, éventuellement, un représentant des autorités de santé. Je pourrai à tout moment demander des informations à Agathe Marcastel, collaboratrice au Projet IDEEE au 04.72.72.65.34 ou par courrier électronique : agathe.marcastel@cnrs.fr et je pourrai exercer mon droit d'accès, de rectification ou d'opposition.
- la publication des résultats de la recherche ne comportera aucun résultat individuel identifiant.
- je recevrais 35 euros de défraiement suite à ma participation.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Le __/__/____

Nom et prénom du participant :

Signature du participant :

Le __/__/____

Nom et prénom de l'investigateur :

Signature de l'investigateur :

Consentement Etude 1 adultes TDAH – V2 du 07/01/2016 - EXEMPLAIRE INVESTIGATEUR

Ce document est réalisé en deux exemplaires originaux, l'un doit être conservé par l'investigateur dans le dossier médical et l'autre remis au participant signant le consentement.



NOTICE D'INFORMATION - ADULTES TDAH PROTOCOLE IDEEE

Impulsivité et Distractibilité chez les adultes TDAH : Evaluation, Entraînement et EEG

Etude 2 – Ordre A

Ce document a pour objectif de vous donner toutes les informations relatives à cette étude de façon à vous permettre d'exercer au mieux votre liberté de décision.

Il décrit précisément l'étude et mentionne toutes les autorisations réglementaires obtenues pour sa mise en œuvre.

Vous devez conserver ce document. N'hésitez pas à poser des questions si vous ne comprenez pas certains éléments.

Promoteur de cette étude:

CNRS

Représenté par :
Madame Catherine Jessus
Directrice
Institut des Sciences Biologiques
3 Rue Michel-Ange
75794 – Paris Cedex 16
Tél. : 01.44.96.40.32
Fax : 01.44.96.49.22

Investigateur coordonnateur :

Dr Philippe Neuschwander

13 Rue Garibaldi
69006 - Lyon
Tel : 04.78.89.62.35
p.neusch@wanadoo.fr

Investigateur assurant votre prise en charge :

Nom, Prénom :

.....

Fonction :

.....

Contact (téléphonique et mail) :

.....

IDEEE

Notice information ETUDE 2 – V2 du 07/01/2016

Page 1 sur 7

Bonjour,

Vous avez déjà participé dans le cadre de cette étude à l'Etude 1 et nous vous proposons de participer à l'Etude 2 dont l'objectif est de réaliser une remédiation cognitive ciblant le contrôle de l'impulsivité et, secondairement, de la distractibilité.

DUREE ET LIEU DE REALISATION DE L'ETUDE

Cette étude comprend une visite d'explication de l'Etude, deux entraînements à réaliser chez vous, trois bilans d'évaluation au Laboratoire et un bilan téléphonique réalisé un mois après le deuxième entraînement. Chaque entraînement dure deux semaines à raison de 30 minutes par jour, cinq jours sur sept. Les bilans réalisés au Laboratoire durent trois heures réparties en 2 visites. Ils se réalisent dans une salle d'expérimentation du Laboratoire Dynamique du Langage (Institut des Sciences de l'Homme, 14 avenue Berthelot, 69007 Lyon).

DEROULEMENT DE L'ETUDE

VISITE 1 :

- Explication du déroulement de l'Etude
 - Installation du programme sur votre ordinateur ou explication du fonctionnement de l'ordinateur prêté par le laboratoire
- Durée : 1 heure

Cette visite a pour objectif de vous présenter le protocole et le matériel. Vous pourrez à cette occasion poser toutes vos questions relatives à l'Etude. Après cette visite, vous débuterez l'entraînement 1.

ENTRAINEMENT 1

- Trois exercices à réaliser (30 minutes par jour / 5 jours sur 7)
- Durée : 2 semaines

L'entraînement est à réaliser 30 minutes par jour, durant 2 semaines (5 jours sur 7). Il se compose de trois exercices à réaliser sur un logiciel installé à cet effet sur votre ordinateur ou sur un ordinateur prêté par le laboratoire. Ces exercices durent environ dix minutes et

vous demande, par exemple, de vous concentrer sur des sons et d'appuyer quand vous entendez un certain son. Cette partie se réalise chez vous.

Bilan comportemental post-entraînement 1 :

- Evaluation neuropsychologique post-entraînement
Durée : 2 heures

Cette évaluation permet d'évaluer l'effet de l'entraînement sur vos performances au bilan neuropsychologique. Il s'agit d'un bilan comparable à celui réalisé lors de l'Etude 1 et se réalise en deux heures.

Expérience en EEG post-entraînement 1 :

- Expérience Nogomode en électroencéphalographie
Durée : 1 heure

Lors de cette expérience, un bonnet auquel sont fixés des électrodes sera posé sur votre tête et nous permettra d'enregistrer l'activité de vos neurones. Pendant l'enregistrement, vous devrez effectuer une expérience (que vous aviez déjà réalisé lors de l'Etude 1) durant laquelle des sons vous seront présentés aux deux oreilles par le biais d'un casque et vous devrez appuyer sur une touche de réponse lorsque vous entendrez un certain son et vous retenir d'appuyer si vous entendez un autre son.

PAUSE

Durée : 1 mois

Vous ne serez pas sollicité durant un mois à partir de l'Expérience en EEG post-entraînement 1.

Bilan comportemental pré-entraînement 2 :

- Evaluation neuropsychologique pré-entraînement
Durée : 2 heures

Cette évaluation aura pour objectif d'évaluer les effets de l'entraînement un mois après arrêt des séances. Il s'agit du même bilan attentionnel que celui réalisé à la suite de l'entraînement 1. Ce bilan servira également de ligne de base pour la deuxième partie de l'entraînement.

Expérience en EEG pré-entraînement 2 :

- Expérience Nogomode en électroencéphalographie
Durée : 1 heure

Cette expérience Nogomode permettra d'évaluer l'effet de l'entraînement sur les corrélats électrophysiologiques un mois après l'arrêt de la prise en charge. Les données serviront également de ligne de base pour la deuxième partie de l'entraînement.

ENTRAINEMENT 2

- Trois exercices à réaliser (30 minutes par jour / 5 jours sur 7)
Durée : 2 semaines

L'entraînement est à réaliser 30 minutes par jour, durant 2 semaines (5 jours sur 7). Il se compose de livres audios à écouter très attentivement. A la fin de chaque histoire, dix questions. Les questions seront posées sur ordinateur sous forme de QCM ou de petites réponses à formuler (en deux lignes) dans un programme créé à cet effet. Cette phase se réalise chez vous.

Bilan comportemental post-entraînement 2 :

- Evaluation neuropsychologique post-entraînement
Durée : 2 heures

Cette visite aura pour objectif d'évaluer les effets de l'entraînement un mois après arrêt des séances. Il s'agit du même bilan attentionnel que celui réalisé en post-entraînement 1 et en pré-entraînement 2.

Expérience en EEG post-entraînement 2 :

- Expérience Nogomode en électroencéphalographie
Durée : 1 heure

Cette visite permettra d'évaluer l'effet de l'entraînement sur les corrélats électrophysiologiques. Durant cette visite le compte rendu neuropsychologique faisant suite à votre participation vous sera remis en main propre.

PAUSE

Durée : 1 mois

Vous ne serez pas sollicité durant un mois à partir de la fin de votre prise en charge.

Contact post-prise en charge

- Questionnaires
Durée : 15 minutes

Deux semaines après l'arrêt de cette prise en charge, vous serez contacté(e) par Agathe Marcastel (psychologue, collaboratrice scientifique de cette étude) afin d'évaluer le maintien ou non des effets de l'entraînement. Nous vous ferons donc passer les critères diagnostiques du DSM-V ainsi que les questionnaires ASRS et WHOQOL-Bref évaluant spécifiquement le ressenti du TDAH sur votre vie quotidienne et des questions plus générales sur votre qualité de vie. Cet échange nous permettra également d'avoir une appréciation de votre part sur cette prise en charge.

ORGANISATION DES ENTRAÎNEMENTS

Deux entraînements vous seront proposés, espacés d'un intervalle d'un mois pendant lequel vous ne serez sollicité. Chaque entraînement contient 10 séances à réaliser en deux semaines. C'est à vous de choisir quand les faire (sachant que vous ne devez pas faire plus d'une séance par jour).

Un dossier informatique sera installé sur votre ordinateur, un clavier externe ainsi qu'un casque vous seront prêtés pour réaliser les exercices. D'autre part, un journal de bord en version papier vous sera remis afin de suivre votre progression journalière.

Pour chaque séance (c'est-à-dire pour chaque jour d'entraînement), vous devrez ouvrir un sous-dossier contenant les exercices du jour. Vous devez réaliser tous les exercices présents dans le sous-dossier pour chaque séance. Les résultats sont enregistrés automatiquement, vous n'avez donc aucune manipulation à faire dans les fichiers.

A la fin de votre entraînement, les fichiers seront récupérés et analysés par un collaborateur scientifique à cette étude.

BENEFICES ATTENDUS

L'entraînement issu de cette étude devrait permettre de mieux contrôler votre impulsivité et votre distractibilité. L'entraînement vous sera remis gratuitement à la fin de la prise en charge afin de vous permettre de vous entraîner lorsque vous le désirez.

RISQUES ENCOURUS

Cette étude ne comporte aucun risque particulier. La réalisation des différentes épreuves a été programmée sur plusieurs séances afin d'éviter de vous fatiguer excessivement. D'autres part, l'entraînement se réalise chez vous afin d'éviter de vous faire déplacer au Laboratoire durant les périodes d'entraînement.

La réalisation d'un EEG est indolore. Aucune substance n'étant utilisée, les effets indésirables inattendus sont peu probables dans cette étude où le seul élément extérieur est l'utilisation d'un gel conducteur hypoallergénique, bactériostatique et soluble à l'eau pour la pose des électrodes.

INDEMNITES EN COMPENSATION DES CONTRAINTES SUBIES

Durant cette étude, vous ne pourrez pas participer simultanément à une autre étude. Afin de vous dédommager de cette contrainte, ainsi que vos déplacements jusqu'au Laboratoire Dynamique du Langage, un défraiement à hauteur de dix euros par heure sera réalisé (17.5 euros pour chacune des visites soit 110 euros pour l'intégralité de l'Etude).

INFORMATIONS RELATIVES AUX RESULTATS DE L'ETUDE

A l'issue de la recherche, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux de cette recherche en contactant Agathe Marcastel (collaboratrice scientifique de cette étude) par téléphone au 04.72.72.65.34 ou par mail à agathe.marcastel@univ-lyon2.fr

INFORMATIONS RELATIVES A LA PROTECTION DES PERSONNES

Vous êtes invité à prendre le temps de la réflexion et à en discuter, si vous le souhaitez, avec votre médecin et/ou vos proches. Vous avez le droit de refuser de participer sans avoir à vous justifier et sans conséquence sur la suite de votre prise en charge. Vous avez également le droit de retirer votre consentement à tout moment sans avoir à vous justifier ce qui signifie l'arrêt immédiat de la prise en charge proposée dans ce protocole. Ce consentement ne décharge pas les investigateurs et le promoteur de leurs responsabilités.

La recherche sera menée dans le respect de la réglementation française en vigueur, notamment des dispositions relatives à la recherche biomédicale du Code de la Santé Publique - titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales – (accessible en ligne via le site LégiFrance www.legifrance.gouv.fr). Le traitement informatisé des données nominatives est conforme aux dispositions de la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (www.cnil.fr). Vous pourrez exercer votre droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de ladite loi en vous adressant à Agathe Marcastel (agathe.marcastel@univ-lyon2.fr), collaboratrice de cette étude.

Votre participation à cette étude ne peut se faire que si vous êtes affilié à un régime de sécurité sociale ou êtes bénéficiaire d'un tel régime. Le CNRS, représenté par Catherine JESSUS, a contracté une assurance spécifique pour cette recherche (Compagnie d'Assurance: GERLING, Contrat n° : 0100630314037).

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé a donné son autorisation à la mise en œuvre de cette recherche le 10/07/2015, et le Comité de Protection des Personnes Sud-Est IV a donné son avis favorable en date du 27/01/2016.

Toute connaissance médicale nouvelle qui pourrait survenir et de nature à remettre en question votre participation vous sera communiquée. Les données recueillies pour la recherches seront confidentielles et ne seront consultables que par l'investigateur et son équipe médicale, des personnes mandatées par le promoteur et soumises au secret professionnel, et des personnes mandatées par les autorités sanitaires et judiciaires.



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LE PARTICIPANT

Etude 2

Je soussigné(e) M., Mme ou Mlle (nom, prénom) _____
déclare accepter participer à la recherche intitulée « **Impulsivité et Distractibilité chez les adultes TDAH : Evaluation, Entraînement et EEG** » organisée par le Dr Philippe Neuschwander dans les conditions précisées ci-dessous.

Le but de cette étude est d'évaluer un programme d'entraînement ciblant deux composantes attentionnelles majoritairement déficitaires dans le TDAH : le contrôle de l'impulsivité et le contrôle de la distractibilité.

Pendant cette étude, deux phases d'entraînement vont vous être proposées. Chaque phase dure 2 semaines et se réalisent à domicile.

La participation à cette recherche est volontaire et le participant peut l'interrompre à tout moment. Toutes les informations personnelles sur le participant ainsi que les résultats seront traités de manière anonyme et avec une totale confidentialité. Les résultats seront manipulés uniquement par des personnes travaillant dans notre groupe de recherche.

J'ai lu et compris les informations qui m'ont été données, et je comprends les usages universels, les méthodes et les demandes de l'étude. Toutes les questions que j'ai pu poser ont été traitées de manière satisfaisante.

Il m'a été précisé que :

- deux phases d'entraînements de 2 semaines me seraient proposées.
- l'effet des entraînements sera mesuré par des bilans pré et post-entraînement comprenant des épreuves comportementales et un EEG.
- je ne peux réaliser une autre étude en parallèle de celle-ci.
- je suis libre d'accepter ou de refuser ainsi que d'arrêter à tout moment ma participation.
- les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent avec le Dr Ph. Neuschwander et, éventuellement, un représentant des autorités de santé. Je pourrai à tout moment demander des informations à Agathe Marcastel, collaboratrice au Projet IDEEE, au 04.72.72.65.34 ou par courrier électronique : agathe.marcastel@cnrs.fr et je pourrai exercer mon droit d'accès, de rectification ou d'opposition.
- la publication des résultats de la recherche ne comportera aucun résultat individuel identifiant.
- je recevrai 120 euros de défraiement suite à ma participation.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Le ___/___/_____

Le ___/___/_____

Nom et prénom du participant :

Nom et prénom de l'investigateur :

Signature du participant :

Signature de l'investigateur :

EXEMPLAIRE PARTICIPANT

Ce document est réalisé en deux exemplaires originaux, l'un doit être conservé par l'investigateur dans le dossier médical et l'autre remis au participant signant le consentement

Annexe 5 : Contenu permettant de maintenir la motivation des participants durant l'entraînement

Jour 1 Jour 2 Jour 3 Jour 4 Jour 5 Jour 6 Jour 7 Jour 8 Jour 9 Jour 10

30% de l'entraînement réalisé

Objectifs L'épreuve Dicho-Dicho vous entraîne au contrôle de la distractibilité, elle vise à reproduire des situations où vous voulez écouter une personne et d'autres parlent à côté. Vous devez donc supprimer les informations qui viennent de l'autre oreille.

Le saviez-vous ? La **distractibilité** (ou déficit d'attention) est souvent le deuxième symptôme décrit comme impactant de façon négative le quotidien. C'est elle la responsable de la pièce jointe jamais envoyée, des clés oubliées sur la porte, des retards ou absences aux RDV fixés ou encore du téléphone laissé sur le comptoir du bar.
Si elle peut revêtir des aspects bien ennuyant, elle peut parfois se transformer en attention extrême sur une tâche (quitte à oublier tout le reste). On l'appelle à ce titre parfois hyperfocalisation, hyperattention !

Trucs et astuces Servez vous de votre smartphone comme de votre secrétaire personnelle. Il peut :

- **enregistrer vos RDV** et vous aider à les honorer (système de rappel inclus dans les agendas)
- vous servir de **liste des choses à faire** (vous pouvez ainsi marquer pour chaque jour ce que vous voulez réaliser)
- de **chronomètre** pour vos activités

Si vous êtes souvent distrait par le bruit ou les sons, la rubrique « Réduire les Distracteurs » dans la partie « Recommandations » vous proposera des techniques pour arriver à mieux vous concentrer !



