

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-259

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PSYCHIATRIE

par

Auxane BESLOT

Née le 16/10/1992 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2021

**Trouble Déficit de l'Attention Hyperactivité et caractéristiques de l'addiction
aux opiacés chez les patients adultes sous traitement de substitution : revue
de la littérature et étude transversale observationnelle**

Président du jury : Madame le Professeur Marie GRALL-BRONNEC

Directeur de thèse : Madame le Docteur Clémence CABELGUEN

Membres du Jury : Madame le Professeur Anne SAUVAGET

Madame le Professeur Caroline VICTORRI-VIGNEAU

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Marie Grall-Bronnec,

Je vous remercie de présider mon jury de thèse. Merci pour votre investissement dans la transmission de cette belle spécialité qu'est l'addictologie, ainsi que pour votre bienveillance et votre rigueur dont j'ai pu bénéficier lors de mes stages dans votre service. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Clémence Cabelguen,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci de m'avoir transmis ton intérêt pour le TDAH et de m'avoir fait bénéficier de tes conseils tout au long de cette année. Ton enthousiasme, ta rigueur de travail et ton ouverture d'esprit représentent un exemple pour moi.

À Madame le Professeur Anne Sauvaget,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci de m'avoir permis de découvrir les enjeux de la prise en charge du TDAH de l'adulte lors de mon stage dans votre service, et pour votre dynamisme et votre engagement dans la formation des internes.

Madame le Professeur Caroline Victorri-Vigneau,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre optimisme et pour la passion avec laquelle vous transmettez vos connaissances en pharmacologie aux internes, mon stage au CEIP-A a été riche d'enseignements.

Merci à Monsieur Goronflot pour son aide sur les analyses statistiques.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASRS-6 : Adult ADHD Self Report Scale 6 items

CIM10 : Classification Internationale des Maladies 10^{ème} édition

DAT : Dopamine Transporter

DIVA 2.0 : Diagnostic Interview for Adult ADHD 2^{ème} version

DSM-IV/5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 4^{ème} et 5^{ème} version

DOR : Delta Opioid Receptor

DRD2 : Dopamine Receptor D2

EDC : Etat Dépressif Caractérisé

KOR : Kappa Opioid Receptor

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

LSD : Diéthylamide d'Acide Lysergique

MOR : Mu Opioid Receptor

MPH : Méthylphénidate

NET : Norepinephrin Transporter

OPAL : Etude Opiacés/Pharmacologie

OPRM2 : Opioid Receptor Mu 2

RQTH : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé

SPA : Substance Psycho-Active

TC : Trouble des Conduites

TCC : Thérapie Cognitive et Comportementale

TDAH : Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité

TLUS : Trouble de l'Usage de Substances

TLUO : Trouble de l'Usage d'Opiacés

TSH : Thyroid Stimulating Hormon

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

TOP : Trouble Oppositionnel avec Provocation

WURS : Wender Utah Rating Scale

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	8
<u>1^{ERE} PARTIE : APPORTS THEORIQUES ET REVUE DE LITTERATURE</u>	10
I. <u>TDAH</u>	10
1) Epidémiologie	10
2) Etiopathogénie	11
1. <i>Neurophysiologie</i>	11
2. <i>Facteurs génétiques</i>	12
3. <i>Facteurs de risque environnementaux</i>	12
3) Aspects cliniques	13
4) Aspects thérapeutiques	15
II. <u>Trouble de l'usage d'opiacés</u>	16
1) Epidémiologie	16
2) Pharmacologie et physiopathologie	17
1. <i>Pharmacologie du système opioïde</i>	17
2. <i>Neurophysiologie du trouble de l'usage d'opiacés</i>	18
3. <i>Facteurs génétiques</i>	19
4. <i>Facteurs de risque environnementaux</i>	19
3) Aspects cliniques	19
4) Aspects thérapeutiques	21
III. <u>Revue de littérature : TDAH et trouble de l'usage d'opiacés</u>	22
1) Méthodologie	22
2) Résultats	22
1. <i>Prévalence du TDAH chez les consommateurs d'opiacés</i>	22
2. <i>Caractéristiques de l'addiction chez les patients TDAH</i>	23
3. <i>Comorbidités psychiatriques et addictologiques</i>	24
4. <i>Traitements pharmacologiques du TDAH et TSO</i>	25
5. <i>Etiopathogénie commune</i>	26
6. <i>Trouble des conduites, TDAH et addiction aux opiacés</i>	26
3) Discussion	28
1. <i>Résultats principaux</i>	28
2. <i>Risques de biais</i>	29
3. <i>Association entre TDAH et TLUS</i>	29
4. <i>TDAH, TC et TLUS</i>	30

<u>2EME PARTIE : ETUDE OBSERVATIONNELLE TRANSVERSALE</u>	31
I. <u>Matériels et méthodes</u>	31
1) Procédures	31
2) Participants	31
3) Mesures	32
1. <i>Données socio-démographiques</i>	32
2. <i>TDAH et impulsivité</i>	32
3. <i>Caractéristiques du TLUO et TSO</i>	34
4. <i>Comorbidités addictives</i>	34
4) Analyses statistiques	34
5) Ethique	35
II. <u>Résultats</u>	35
1) Description de la population	35
2) Caractéristiques du trouble addictif et du TSO	37
3) Comorbidités addictives	40
III. <u>Discussion</u>	42
1) Résultats significatifs et congruence avec la littérature	42
2) Forces et faiblesses de l'étude	44
3) Ouverture	47
 <u>CONCLUSION</u>	 49
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	 50
 <u>ANNEXES</u>	 59
Annexe 1 : Critères DSM-5 du TDAH	59
Annexe 2 : Critères DSM-5 du TLUO	60
Annexe 3 : Représentations des structures cérébrales impliquées dans le TDAH	61
Annexe 4 : ASRS-6	62
Annexe 5 : WURS-C	63
Annexe 6 : UPPS (version courte)	64
Annexe 7 : Cas Clinique	65
 <u>RESUME</u>	

INTRODUCTION

Les addictions aux substances opioïdes, légales ou non, connaissent depuis plusieurs années une augmentation de leur incidence, illustrée notamment par la crise des opioïdes responsable d'une forte mortalité aux Etats-Unis (1). Leur consommation a évolué, avec des modifications dans le profil des consommateurs et dans les modalités de prises (2). Ces addictions se caractérisent par une très forte dépendance à la substance, rendant le risque de rechute important à l'arrêt des consommations. L'accompagnement thérapeutique comporte habituellement un suivi médico-psycho-social régulier, ainsi que le recours à un traitement de substitution aux opiacés (TSO), qui permet de limiter ce risque ainsi que le report d'addiction sur une autre substance (3). Malgré ces traitements pharmacologiques largement utilisés à l'heure actuelle, un grand nombre de patients engagés dans une démarche d'arrêt des opiacés présentent des reconsommations ou des rechutes, avec près de 70% de taux de rechute lors de périodes d'observation prolongée (4,5).

Le trouble lié à l'usage des opiacés est fréquemment retrouvé associé à d'autres comorbidités psychiatriques, telles que des troubles anxieux, troubles de l'humeur, schizophrénie ou encore troubles de la personnalité (6).

Parmi les troubles psychiatriques encore peu étudiés dans la population des usagers d'opiacés, le TDAH est une pathologie neurodéveloppementale fréquente touchant environ 4 à 5% des enfants et persistant chez 2 à 3 % des adultes (7). Historiquement classé comme un trouble du comportement spécifique de l'enfant, principalement décrit par une symptomatologie d'hyperactivité, il est aujourd'hui reconnu comme un trouble multidimensionnel et poly-factoriel, dont le symptôme princeps serait la dysrégulation attentionnelle. Sa persistance et son retentissement chez l'adulte sont désormais solidement établis (8–10). Le diagnostic peut se faire chez des patients adultes n'ayant pas été repérés dans l'enfance comme porteurs d'un TDA, notamment du fait d'une méconnaissance initiale de la composante d'inattention dans la constitution du trouble, avec un défaut de repérage de ce symptôme chez les enfants concernés.

Malgré un nombre d'études sur le sujet du TDAH de l'adulte devenu conséquent au cours de ces dernières années, sa réalité et ses spécificités dans cette population restent encore mal connues (11). L'établissement d'un diagnostic le plus précoce possible est pourtant primordial compte tenu du risque de retentissement, notamment en ce qui concerne les comorbidités

addictives, qui sont très fréquemment retrouvées chez les patients atteints de TDAH, et qui peuvent être prévenues par la mise en place d'un traitement précoce.

L'addiction la plus fréquemment recherchée chez les patients atteints de TDAH est l'addiction à la cocaïne, une substance psychostimulante, notamment du fait de la similitude de son mécanisme pharmacologique avec les dérivés d'amphétamine utilisés dans le traitement du TDAH, par exemple le méthylphénidate (12,13).

L'addiction aux opiacés est habituellement moins associée à ce trouble. Le diagnostic de TDAH n'est pas systématiquement évoqué chez ces patients, qui présentent parfois d'autres troubles associés. Lorsque le diagnostic est évoqué et établi, se pose la question du traitement du TDAH, et de son innocuité chez des patients déjà consommateurs de substances psychoactives et potentiellement sous TSO.

Ce travail s'attachera à étudier les liens existant entre le TDAH et l'addiction aux opiacés chez les patients adultes. Une première partie consistera en une revue non systématique de la littérature, et la seconde partie portera sur une étude observationnelle transversale réalisée par le CHU de Nantes dans une population de patients traités pour un TLUO et sous TSO. L'objectif principal de cette étude était d'établir s'il existait une différence dans les caractéristiques du TLUO chez les patients avec un TDAH par rapport aux non TDAH. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'existence d'une différence dans la réponse au TSO et concernant les autres comorbidités addictives.

APPORTS THEORIQUES ET REVUE DE LA LITTERATURE

I. Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

1) Epidémiologie

Le TDAH a jusqu'à récemment été décrit comme un trouble de l'enfant, et son existence chez l'adulte n'a été envisagée et étudiée que récemment. De nombreuses études ont été menées afin d'évaluer sa prévalence chez l'enfant, avec des résultats variant selon les critères des classifications internationales retenues pour diagnostiquer le trouble (DSM-IV, DSM 5, CIM 10), et les moyens d'évaluation utilisés. Une méta-analyse de 2014 retrouvait une prévalence moyenne chez les enfants et adolescents évaluée à 5,3% (14). Cette prévalence variait peu selon la zone géographique étudiée. En France, une étude de 2011 se basant sur les critères du DSM-IV (15) retrouvait en effet une prévalence entre 3,5 et 5,6 % (16). La prévalence est plus élevée chez les garçons que chez les filles, quel que soit le sous-type de TDAH confondu, avec un ratio d'à peu près 3 garçons pour une fille (17). Bien qu'elles soient moins fréquentes que chez le garçon, les formes inattentives pures de TDAH sont davantage représentées chez les filles que les formes mixtes ou les formes hyperactives/impulsives.

Chez l'adulte le trouble peut s'amender mais persisterait dans 30 à 60 % des cas, avec des modifications fréquentes dans l'expression symptomatique et des passages d'un sous-type clinique à un autre. Une étude américaine retrouvait une prévalence à 4,4 % (9), et une étude française de 2014 une prévalence de 3%, sans différence significative entre les genres (18). Le TDAH chez l'adulte reste encore probablement sous-diagnostiqué (11). Plusieurs facteurs peuvent l'expliquer : un diagnostic plus malaisé en raison des éventuelles comorbidités addictives et psychiatriques qui touchent une très forte proportion des patients TDAH à l'âge adulte (10,19,20), une formation insuffisante sur le trouble et ses spécificités à l'âge adulte, ou encore un accès insuffisant aux structures de soin spécialisées.

2) Etiopathogénie

5. Neurophysiologie

Le TDAH est considéré comme un trouble neurodéveloppemental, donc affectant le développement précoce de l'encéphale et associé à des anomalies structurelles et fonctionnelles du cerveau. Son origine est multifactorielle (21).

Le TDAH est caractérisé par plusieurs dysfonctionnement neuropsychologiques portant sur les fonctions exécutives, parmi lesquels un défaut de l'attention sélective, un défaut de l'attention soutenue, et un défaut d'inhibition. Ceux-ci seraient liés à une dysrégulation de la sécrétion de noradrénaline et de dopamine dans les différentes zones du cortex préfrontal réglant l'attention, l'impulsivité et la motricité. Pour un fonctionnement du cortex préfrontal adapté en présence d'un stimuli et pour l'exécution d'une tâche, ces deux neurotransmetteurs sont nécessaires en quantité modérée (22).

Ces hypothèses neurobiologiques ont été évoquées dès les années 1970, après la découverte de l'effet thérapeutique des psychostimulants, principaux traitements médicamenteux du TDAH. Le méthylphénidate augmente la concentration de dopamine dans la fente synaptique par l'intermédiaire du blocage du transporteur de la dopamine (DAT). Cette augmentation extracellulaire de dopamine au niveau des neurones striataux diminuerait leur activité de base aléatoire et permettrait aux afférences cortico-striatales liées aux stimulus pertinents d'être plus efficaces. La dopamine diminue, schématiquement, "le bruit de fond". Cette première hypothèse de déplétion dopaminergique a été affinée suite à la découverte de l'action thérapeutique des agonistes noradrénergiques (l'atoxoméline et la guanfacine). La noradrénaline, via les récepteurs postsynaptiques alpha 2A augmente les réponses synaptiques du réseau préfrontal et améliore les capacités attentionnelles et de mémoire de travail en permettant au cortex préfrontal de jouer son rôle d'inhibiteur sur le cortex moteur et les régions sous corticales. La noradrénaline permet le "focus" (23).

Des anomalies neurologiques ont été constatées chez les patients présentant un TDAH via des études en imagerie structurelle et fonctionnelle, avec des anomalies de la substance grise qui semblent en faveur d'un défaut de maturation cérébrale, mais également des anomalies au

sein des réseaux de substance blanche reliant entre eux des zones déjà impliquées dans la physiopathologie du TDAH (24) (Annexe 3).

6. Facteurs génétiques

L'existence de facteurs génétiques est bien démontrée, avec une héritabilité du TDAH estimée entre 60 et 90% (21). Plusieurs gènes candidats ont été identifiés, notamment des gènes intervenant dans le transport des monoamines cérébrales. Des variations génétiques ont été retrouvées associées au TDAH sur les gènes codant pour les transporteur de la dopamine DAT1 (SLC6A3) et de la sérotonine 5HTT (SCL6A4), des récepteurs de la dopamine D4 (DRD4) et D5 (DRD5) ou encore le transporteur de la sérotonine 5HT1B (HTR1B) (24). Des gènes codant pour des protéines impliquées dans la régulation des échanges synaptiques ont également été mis en cause (25).

Des études se sont également penchées sur les « copy number variants » (CNV), qui sont des répétitions de gènes sur un segment d'ADN. Il a été montré une charge plus importante de répétitions ou de déléptions de CNV dans le génome des patients atteints de TDAH, un résultat qui avait déjà été retrouvé dans d'autres pathologies telles que la schizophrénie ou l'autisme, notamment sur des gènes impliqués dans les phénomènes de prolifération et développement cellulaires (26).

Ces résultats n'expliquent toutefois qu'une partie de l'héritabilité du TDAH, qui serait donc un trouble polygénique, impliquant différentes associations d'un grand nombre de gènes.

7. Facteurs de risque environnementaux

Plusieurs facteurs de risque environnementaux ont été identifiés comme associés au TDAH. L'influence des stress prénataux et les stress précoces a particulièrement été mise en évidence. On peut citer notamment l'exposition in-utero à des substances telles que le tabac,

l'alcool, le plomb, mais également les complications de la grossesse et obstétricales dont l'hypoxie in utero ou le faible poids de naissance (27).

Une revue de la littérature a également montré une association entre un attachement insécuré ou désorganisé et le TDAH de l'enfant, toutefois il n'était pas possible d'affirmer si les troubles de l'attachement étaient consécutifs à la symptomatologie du TDAH ou inversement (28).

Une étude s'est également penché sur l'association entre un TDAH à l'âge adulte et des antécédents de maltraitance dans l'enfance. Ceux-ci étaient significativement associés à une augmentation des symptômes du TDAH chez les adultes. Là encore, les résultats ne permettaient pas d'établir une causalité directe entre ces deux facteurs (29).

L'association de ces différents facteurs de risque peut évoquer l'imputabilité des stress répétés précoces dans la genèse du TDAH. L'exposition aux stress prénataux générerait des altérations épigénétiques, susceptibles d'interférer avec les processus de maturation cérébrale. Ceci favoriserait le développement de plusieurs troubles mentaux, tels que les troubles neurodéveloppementaux, dont le TDAH, mais également la schizophrénie ou le trouble bipolaire (30).

3) Aspects cliniques (8,21,31)

Comme mentionné plus haut, le TDAH est décrit dans le DSM-5 comme l'association des trois syndromes suivant : troubles de l'attention, hyperactivité et impulsivité. Selon le symptôme prédominant, on peut alors déterminer un sous-type inattentif prédominant, un sous-type hyperactif/impulsif prédominant et un sous-type mixte en cas de coexistence des syndromes inattention et hyperactivité. Bien qu'il soit considéré de manière catégorielle dans les classifications actuelles, il peut être intéressant d'envisager le TDAH de manière dimensionnelle, comme l'extrémité d'un spectre diagnostique dans la continuité de la normale.

La fonction attentionnelle consiste en deux composantes bien distinctes : l'attention sélective, soit la capacité à répartir l'attention entre plusieurs stimuli et passer de l'un à l'autre et

l'attention soutenue consistant à maintenir l'attention sur la durée nécessaire pour exécuter une réponse appropriée (32).

L'inattention peut se manifester par un grand nombre de signes cliniques, répertoriés dans les classifications diagnostiques. Il s'agit en fait moins de symptômes d'inattention pure que d'une conséquence directe d'un défaut de la régulation de l'attention ciblée et soutenue. En découlent des difficultés à planifier des tâches complexes et hiérarchiser les informations, mais également des fluctuations attentionnelles et une dégradation de la qualité de l'attention dans la durée. L'inattention prend aussi sa source dans un défaut d'inhibition de réponse aux stimuli intercurrents lors de la réalisation d'une tâche, avec une forte distractibilité. Un défaut de mobilisation de l'attention peut entraîner procrastination et évitement des tâches rébarbatives. La symptomatologie peut être d'autant plus difficile à évaluer que la présence du trouble n'exclut pas des capacités de se concentrer de manière ponctuelle sur des tâches particulièrement stimulantes.

L'hyperactivité est surtout décrite dans sa forme physique, avec des patients qui décrivent être comme « montés sur ressort », ressentant une nécessité de bouger et un inconfort à rester immobiles, particulièrement dans les situations génératrices d'ennui. L'hyperactivité peut également être psychique, avec une tendance à ne pas pouvoir inhiber des pensées intercurrentes, qui peuvent être soit trop nombreuses soit inappropriées, ce qui peut se traduire dans le discours par un excès de parole ou une tendance à interrompre son interlocuteur par exemple. Le symptôme d'hyperactivité est essentiellement présent et objectivable dans l'enfance, il a tendance à s'amender à l'âge adulte, ou tout du moins à s'intérioriser avec une hyperactivité qui devient davantage cognitive.

L'impulsivité chez les patients TDAH peut également être décrite comme un défaut d'inhibition dans la manière d'agir et de penser, qui se font alors « sans calculs ». L'impulsivité « psychique » peut se traduire par des fautes d'étourderies ou une tendance à sauter aux conclusions par exemple, l'impulsivité motrice va elle conduire à une impatience motrice, une tendance à se précipiter, une maladresse. L'impulsivité favorise également les comportements de recherche de sensations fortes ou de prises de risque, notamment à l'adolescence et à l'âge adulte.

Une composante moins souvent décrite et non considérée comme un critère diagnostique dans les classifications internationales est la dysrégulation émotionnelle (33,34). Parfois responsable d'une confusion diagnostique avec les troubles du spectre bipolaire, elle se caractérise par une labilité de l'humeur, une tendance à des réponses émotionnelles intenses, et une intolérance au stress et à la frustration. Il existe souvent un défaut de contrôle et de gestion des émotions. Des altérations de la motivation et du traitement de la récompense pourraient sous-tendre certains aspects de la dysrégulation attentionnelle. Ce symptôme se retrouverait chez 25 à 45 % des enfants et chez 30 à 70% des adultes porteurs de TDAH.

Les signes cliniques détaillés ci-dessus peuvent se manifester de façon plus ou moins importante et ainsi constituer des tableaux cliniques variés. La symptomatologie peut parfois être masquée ou biaisée du fait de mise en place de stratégies compensatoires, qui peuvent être efficaces mais coûteuses en énergie ou en temps. A l'âge adulte, le diagnostic est rendu ardu par la coexistence fréquente de comorbidités psychiatriques ou addictologiques dont le tableau peut être au premier plan . L'évaluation clinique devra alors être synchronique et diachronique afin de pouvoir considérer l'évolution du trouble dans le temps.

4) Aspects thérapeutiques

Il n'existe pas de traitement pharmacologique étiologique du TDAH mais uniquement des traitements symptomatiques. En France le seul traitement ayant une indication actuellement est le méthylphénidate, dérivé de l'amphétamine. Il est indiqué dans le traitement du TDAH chez les enfants de plus de six ans, et a récemment obtenu l'AMM chez l'adulte dans sa forme à libération prolongée (RITALINE LP®) (35) .

Sur un plan pharmacologique, il agit comme inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, en antagonisant les transporteurs DAT et NET au niveau des neurones pré-synaptiques. La disponibilité de la dopamine et de la noradrénaline au niveau de la fente synaptique se trouve alors augmentée. Il semblerait que les différentes pharmacocinétiques entre les formes LI et LP du méthylphénidate modulent l'activité sur le récepteur DAT, la forme LP étant moins responsable d'un effet euphorisant et de l'activation du système de récompense (22).

L'efficacité du méthylphénidate a été démontrée sur les symptômes d'inattention et d'hyperactivité, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte (36–38).

Les principaux effets secondaires retrouvés sont les troubles du sommeil et l'anorexie avec un amaigrissement associé. En raison de l'activation adrénérgique provoquée par le traitement, un bilan cardiologique est requis avant l'introduction. Un bilan standard comportant un dosage de TSH est également nécessaire (35).

Le traitement pharmacologique du TDAH peut être associé à une prise en charge psychothérapique, de type TCC, dont le but sera d'optimiser les stratégies pour compenser les troubles induits par le TDAH et favoriser les compétences organisationnelles, de planification et d'évitement de la procrastination. D'autres types de thérapies, telle que la méditation de pleine conscience, peuvent permettre une amélioration sur la gestion des émotions et de l'impulsivité (8).

Les mesures permettant un accompagnement médico-social du TDAH, telles qu'un accompagnement scolaire pour les enfants atteints de TDAH, une reconnaissance MDPH, ou l'accès à des postes de travail aménagés par exemple, sont permises par des dispositions légales en France (8).

II. Troubles de l'usage d'Opiacés

1) Epidémiologie

L'expérimentation de l'héroïne concernait 1,5% des sujets âgés de 18 à 64 ans en France en 2014, avec un sex-ratio de 4 hommes pour une femme. (39). Le trouble de l'usage d'héroïne concerne selon les études américaines de 0,3 à 0,7 % de la population totale (40,41), il n'existe pas d'estimation de la fréquence du trouble de l'usage d'héroïne dans la population française. L'âge moyen de début des consommations est d'environ 20,5 ans chez les patients dépendants (2).

Les études différencient généralement la prévalence de l'usage d'héroïne et la prévalence de l'usage des opioïdes « légaux » détournés de leur usage tels que la morphine, l'oxycodone ou

le fentanyl. La prévalence du mésusage de ces traitements chez les patients ayant reçu des opiacés à visée antalgique était de 4,5% (42).

Le taux de mortalité est particulièrement élevé chez les patients dépendants aux opiacés, estimé à entre 0,5 et 3% des patients par an (3,43), avec une mortalité évaluée de six à vingt fois supérieure à la moyenne de la population générale (5) et les opioïdes étaient en cause de plus de trois quart des cas de décès par surdose à une substance en 2017 (44).

2) Pharmacologie et Physiopathologie

1. Pharmacologie du système opioïde

Le système opioïde regroupe trois classes de protéines G couplés aux récepteurs opioïdes : mu (MOR), delta (DOR), kappa (KOR), trois types de peptides endogènes : les bêta-endorphines, les enképhalines et les dynorphines.

Les récepteurs sont exprimés à la fois dans le système nerveux central et périphérique, mais de façon particulièrement importante dans les régions cérébrales impliquées dans le circuit de la récompense, le stress, et les processus analgésiques. Le rôle des peptides endogènes est de venir moduler la neurotransmission à ces différents niveaux.

Les récepteurs aux opioïdes ont la particularité d'être activés par des alcaloïdes opioïdes exogènes tels que la morphine, l'héroïne, la méthadone, ou la buprénorphine. Le récepteur mu est celui dont les effets sont les mieux connus ; il médie via deux voies différentes, à la fois un effet antalgique, recherché en thérapeutique, et un effet euphorisant qui est souvent l'effet recherché par les consommateurs d'opiacés illicites (45).

Les agonistes mu complets comprennent entre autre l'héroïne, la morphine ou la méthadone. Ils ont également une action sur les récepteur kappa et delta qui reste encore mal définie. La buprénorphine en revanche est un agoniste partiel du récepteur mu, et un antagoniste kappa (22). Son action sur mu sera antagoniste en présence d'un autre agoniste mu.

Une fois activés par une molécule agoniste, les récepteurs mu aux opiacés induisent une inhibition du système gabaergique, qui a lui-même une action inhibitrice sur la libération de dopamine au niveau du circuit de la récompense. Par ce mécanisme indirect, les opiacés

induisent donc un relargage de dopamine au niveau du système de récompense, ce qui leur confère leur potentiel addictogène.

Une revue systématique parue en 2018 a étudié les rôles des différents récepteurs dans la genèse de l'addiction aux opiacés (46) Les récepteurs mu sont particulièrement étudiés dans les phénomènes de renforcement positif de l'addiction aux opiacés, car ils sont impliqués dans l'effet euphorisant et l'activation du système de récompense. Ils interviendraient également de façon indirecte via des cascades de neurotransmetteurs dans la pharmacologie d'autres substances à l'origine d'addictions, telles que l'alcool et le cannabis.

2. Neurophysiologie du trouble de l'usage d'opiacés

Le mécanisme de l'addiction aux opiacés est similaire au mécanisme général des troubles de l'usage de substance. Une addiction consiste en le fait qu'un usage initialement choisi d'une substance évolue vers une prise compulsive et ne répondant plus au contrôle volontaire. La substance psychoactive, opiacé ou non, entraîne une libération massive de dopamine dans le circuit méso-cortico-limbique. On observe alors un phénomène de renforcement positif, la prise de substance étant associée à une « récompense », ce qui amène à répéter le comportement. Cette répétition est favorisée par un phénomène de conditionnement opérant. Des adaptations neurophysiologiques telles que la tolérance viennent encore renforcer la nécessité de répéter le comportement pour obtenir le même effet. Un effet de renforcement négatif se met progressivement en place, pour éviter les effets désagréables et le stress induit par le sevrage en substance (47). In fine, la balance entre le contrôle volontaire exercé par le cortex préfrontal et le comportement réflexe médié par le circuit de la récompense est déséquilibrée en faveur de ce dernier.

La consommation répétée de substances induit des modifications cérébrales, sur le système de la récompense mais aussi sur les différents circuits impliqués dans la régulation de l'humeur, la motivation et les apprentissages.

3. Facteurs génétiques

Un poids des facteurs génétiques d'environ 30 à 40 % est rapporté dans les troubles addictifs. Plusieurs phénotypes génétiques ont été associés à une vulnérabilité au TLUO ou une moins bonne réponse au traitement, notamment sur des gènes de la signalisation dopaminergique comme DRD2, codant pour un récepteur à la dopamine. Des variants génétiques ont également été identifiés pour le gène OPRM1 codant pour le récepteur mu (45).

4. Facteurs de risque environnementaux

Les facteurs de risque associés au trouble de l'usage d'opiacés sont communs aux facteurs de risques des troubles de l'usage de substance en général, à savoir des carences affectives précoces et un milieu socio-économique défavorable, ainsi que la facilité d'accès aux substances. L'installation d'une dépendance est d'autant plus fréquente que le début des consommations est précoce (3).

Une histoire de psychotraumatismes et la présence de comorbidités psychiatriques sont associés à la persistance de l'usage d'opioïdes, quand une bonne insertion sociale, familiale et professionnelle, est un facteur favorisant du maintien de l'abstinence (5).

3) Aspects cliniques

L'addiction aux opiacés répond aux critères diagnostiques du DSM-5 communs à tous les troubles de l'usage de substances (48) comportant notamment une perte de contrôle de l'usage de la substance, un retentissement et des conséquences significatives pour le sujet, et la présence de signes spécifiques d'exposition répétée à une substance tels que les signes de sevrage, le craving ou encore la tolérance.

L'addiction aux opiacés se caractérise par des cravings intenses, la recherche et la consommation de la substance occupant généralement une place importante et entraînent un retentissement majeur sur la vie du sujet. L'installation d'une tolérance rapide est décrite.

Le syndrome de sevrage en opiacés associe un ensemble de signes cliniques et de symptômes physiques et psychiques. Apparaissent tout d'abord un syndrome pseudo-grippal, des sueurs

profuses, un larmoiement et une rhinorrhée, puis des troubles digestifs, le tout s'accompagnant d'un état dysphorique et d'une forte anxiété. Le sevrage en opiacés n'est jamais mortel mais est décrit comme extrêmement inconfortable par les sujets (3).

En l'absence de traitement spécifique, la rechute après l'arrêt de la substance est généralement la règle.

La principale complication sanitaire liée à l'addiction aux opiacés reste la surdose et par conséquent le risque de décès par dépression respiratoire centrale. Les autres risques (infectieux, cutanés, bucco-dentaires) sont davantage liés au mode de consommation et au partage de matériel à risque infectieux.

Le trouble de l'usage d'opiacés peut également provoquer des troubles cognitifs et notamment des troubles de l'attention. Ceux-ci sont difficilement évaluables lors des consommations d'opiacés, ces derniers étant des ralentisseurs du système nerveux central donc responsables d'une obnubilation et d'une apathie (22).

Des troubles cognitifs ont été retrouvés dans une étude chez des patients sous traitement par TSO au long cours. Ceux-ci présentaient de moins bons résultats sur les tests des fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information et l'apprentissage verbal et non-verbal que les patients sans antécédents de TLUO (49). Concernant plus spécifiquement les troubles de l'attention, une étude a notamment montré un déficit de l'attention soutenue chez des patients consommateurs d'opiacés substitués par méthadone au long cours, avec des anomalies du métabolisme du glucose dans les régions cérébrales impliquées dans l'attention (50). Des anomalies de l'attention du même ordre avaient été retrouvées par une étude antérieure (51), mais d'autres travaux ne constataient cependant pas de différences avec une population témoin (52,53).

Au total, les troubles cognitifs concernant l'attention et les fonctions exécutives semblaient dépendre de la durée de la dépendance aux opiacés et du traitement de substitution, ainsi que des comorbidités addictives du TLUO, et de la comorbidité dépressive (54).

Le TLUO est du reste davantage associé à certains traits de personnalités tels que l'impulsivité, la recherche de sensations et l'alexithymie (3).

4) Aspects thérapeutiques

La prise en charge du TLUO répond aux grands principes de la prise en charge addictologiques, avec un accompagnement motivationnel centré sur les objectifs du patient vis-à-vis du comportement addictif, au cours d'un suivi ambulatoire régulier.

Chez la plupart des patients, l'accompagnement au sevrage en opiacés se fera également dans un cadre ambulatoire. Selon leur objectif, un traitement pharmacologique de type TSO peut être proposé. Les molécules disponibles en France sont la méthadone et la buprénorphine, qui peut parfois être associée à la naloxone pour empêcher les risques d'abus.

Le but du traitement de substitution est d'une part de supprimer les signes de sevrage physique et psychique, et d'atténuer le craving à l'origine de la recherche compulsive d'opiacés (3).

La méthadone est un agoniste pur des récepteurs opioïdes de longue durée d'action, ce qui permet un lissage des concentrations sanguines d'opiacés sur la journée. Son risque principal est de fait un surdosage en opiacés et le risque vital qui en découle. L'introduction se fait de manière progressive, jusqu'à la dose efficace. Cette dernière est atteinte lorsque le patient décrit une absence d'envie de reconsommation d'autres opiacés, elle est variable selon les patients mais est généralement comprise entre 80 et 200 mg/jour (55).

La buprénorphine est un agoniste partiel aux récepteurs opioïdes, elle atteint donc un palier d'efficacité à l'augmentation des doses. Elle présente une longue demi-vie et une très forte affinité pour les récepteurs opioïdes. Le fait qu'elle soit un agoniste partiel implique que les cas de surdosage auront une gravité moindre, sa prescription et son encadrement sont donc moins stricts que pour la méthadone (56). Les objectifs du traitement sont les mêmes que pour la méthadone. Les doses prescrites oscillent en général entre 2 et 24 mg (3).

III. TDAH et TLUO : revue de la littérature

1) Méthode

Cette revue de la littérature est une étude narrative non systématique. Les bases de données utilisées pour la recherche d'article étaient Pubmed, Science Direct, et Google Scholar.

La recherche d'articles a été effectuée en anglais selon les termes MeSH « attention deficit disorder » OR « attention deficit hyperactivity disorder » OR « hyperkinetic disorder » AND « opiates, addiction » OR « heroin, addiction » OR « heroin, abuse ».

Les articles obtenus ont été sélectionnés une première fois sur leur titre, puis sur leur résumé. Les critères d'inclusion sont une année de publication entre 1990 et 2020 et la présence des mots-clés suivants dans les parties de l'article analysées : "heroin", "opioïds", "opiates", et "addiction", "dépendance", "abus", "use disorder" et "ADHD", "attention deficit disorder", "hyperactivité", "hyperkinetic disorder".

Les articles retenus ont ensuite été lus puis classés en catégorie selon leur thématique principale.

2) Résultats

1. Prévalence

La prévalence du TDAH chez les patients consommateurs d'opiacés a été évaluée par plusieurs études.

Une première étude menée en 1982 dans une population de patients dépendants aux opiacés retrouvait déjà un historique d' « hyperactivité » chez 22% d'entre eux (57).

Une méta-analyse néerlandaise de 2012 (58) identifiait trois études portant sur les consommateurs d'opiacés rapportant 33% (59), 19% (60) et 11% (61) de prévalence, études dont la méthodologie était toutefois très variée.

Plusieurs études évaluant la prévalence des symptômes du TDAH dans une population de patients adultes consommateurs d'opiacés trouvaient un pourcentage entre 8 et 58% (61–64)

Une étude de Carpentier de 2011 évaluait à la fois la prévalence du TDAH dans l'enfance et à l'âge adulte dans une population d'usagers d'opiacés, avec des chiffres de respectivement 35.2% et 24.9% (65).

Une étude israélienne de 2012 s'intéressait également à cette double temporalité et retrouvait une prévalence de 33.1% dans l'enfance et de 21.4% persistant à l'âge adulte (62).

Une étude espagnole de 2019 a étudié la prévalence d'un TDAH, avec une évaluation diagnostique effectué par passation de l'échelle DIVA 2.0, dans une population de patients dépendants à l'héroïne sous TSO, et retrouvait une prévalence de 13.5% (66).

La majorité des articles portaient sur des patients présentant un trouble de l'usage d'héroïne, toutefois une article étudiait une population d'usagers d'opioïdes « légaux », et retrouvait que les utilisateurs d'opioïdes sur ordonnance étaient plus susceptibles de présenter un TDAH actuel et de se voir prescrire des médicaments pour le TDAH (59).

Une étude norvégienne de 2014 adoptait une méthode différente en évaluant la fraction de patients traités pour une dépendance aux opiacés recevant également un traitement du TDAH (67). Elle retrouvait un pourcentage de 2.8% de patients traités pharmacologiquement pour un TDAH, soit sept fois la proportion retrouvée dans la population générale.

2. Caractéristiques de l'addiction et des TSO

La plupart des études trouvaient un ensemble de facteurs signant des addictions aux opiacés plus précoces, plus sévères, et avec davantage de complications ou de comorbidités psychiatriques et addictologiques.

L'âge de début des troubles était retrouvé plus précoce dans quatre études (61,62,67,68), et l'une d'entre elle relevait également un âge plus précoce d'entrée dans les soins (61). Un autre article démontrait que les patients souffrant de TLUO et de TDAH avaient plus de probabilité d'être sous traitement de substitution que les patients avec un TLUO seul, ce qui était interprété comme une potentielle plus grande sévérité (69).

Les scores de sévérité de l'addiction étaient retrouvés plus élevés chez les patients atteints de TDAH dans deux études (65,67), les fréquences de consommation étaient plus importantes (64) et les scores de craving également plus élevés (66).

Concernant, les traitements de substitution, on retrouvait une proportion plus importante de patients sous méthadone que sous buprénorphine dans une étude (70). Les résultats étaient discordants entre deux études concernant le dosage des TSO, l'une d'entre elle retrouvant un dosage significativement plus élevé chez les patients TDAH (66) et l'autre ne montrant pas de différence (70).

Concernant le retentissement sur la vie du sujet, les résultats montraient de façon constante un moins bon niveau socioprofessionnel et un moindre soutien social chez les sujets avec un TDAH (62,65,70), une qualité de vie moindre (64,65) et un état général global plus altéré (67).

3. Comorbidités psychiatriques et addictologiques

De nombreuses études se sont penchées sur les comorbidités psychiatriques dans la population des patients TDAH et TLUO, et retrouvaient systématiquement une plus grande incidence des troubles psychiatriques dans cette population (60,65), et davantage d'hospitalisations en psychiatrie (68). Ces résultats concernaient des pathologies diverses : symptômes psychotiques (62,70), états dépressifs caractérisés (62,64), antécédents de tentatives de suicide (62,68), TOC (70) , trouble des conduites. Une étude retrouvait également davantage de psychotraumatismes qu'en population TLUO non TDAH (62). Une étude démontrait que la sévérité des EDC était plus élevée chez les patients avec un TDAH (64).

Une seule étude ne retrouvait pas de différences en terme de fréquence des comorbidités psychiatriques (66).

La plus grande occurrence des comorbidités addictologiques était également démontrée dans la majorité des études, mais là encore avec une disparité des substances concernées. De manière générale, les patients avec un trouble dual TDAH et TLUO semblaient présenter davantage de polyconsommations (65,67,68). Les principales substances concernées étaient la cocaïne (66,68) et le THC (66,67). Une étude retrouvait également davantage de

consommation de stimulants et de benzodiazépines (67). Deux études retrouvaient une consommation tabagique plus importante (62,70).

4. Traitement pharmacologique du TDAH et TSO

Un seul essai randomisé a été mené sur l'intérêt d'un traitement pharmacologique du TDAH dans une population d'usagers d'opiacés, et ne retrouvait pas d'efficacité propre du méthylphénidate ni sur le TDAH, ni sur l'addiction aux opiacés. Un effet placebo particulièrement important était en revanche retrouvé. Sur le plan de la tolérance, il n'y avait pas eu d'observation de mésusage du traitement psychostimulant (71).

Une autre étude montrait une diminution significative, mais pas un amendement complet, des scores de TDAH dans une population de patients sous TSO traités par psychostimulants durant 8 semaines (72). Aucune complication grave ni augmentation de l'abus de substance n'a été observée pendant le traitement.

Une étude naturaliste menée sur un petit échantillon de patients sous double traitement, TSO et MPH, constatait en revanche une augmentation de la consommation récréative d'amphétamines chez certains patients traités (73).

De manière générale, les études ne retrouvent pas de risque accru de mésusage du traitement du TDAH chez les patients usagers de substance sous réserve que la forme prescrite soit à libération retardée ou prolongée (74).

Une étude de grande ampleur a été réalisée sur des bases de données norvégiennes (75) et retrouvait une fréquence de prescription des traitements du TDAH dans la population des patients TLUO plus faible qu'attendue compte tenu de la forte prévalence du trouble. De manière paradoxale un fort taux de prescription de traitements à fort risque de dépendance tels que des benzodiazépines ou des gabapentinoïdes était retrouvé dans cette même population (76).

5. *Etiopathogénie commune*

Une seule étude s'est intéressée aux facteurs génétiques communs au TDAH et au TLUO, et portait sur la transmission d'allèles impliquées dans la pathogénèse du TDAH aux enfants issus de parents consommateurs d'opiacés (77). La présence d'allèles identifiées dans le TDAH était élevée chez les parents dépendants aux opiacés, sans que ceux-ci aient un retentissement clinique significatif qui y soit systématiquement associé.

Les enfants de parents consommateurs d'opiacés avaient un risque élevé de présenter un TDAH, mais aucune association n'a pu être établie avec la transmission d'allèles à risque. La présence d'un TDAH semblait en fait davantage liée à l'exposition intra-utéro aux opiacés.

La physiopathologie du TDAH et du TLUO retrouve plusieurs altérations communes, la principale étant un dysfonctionnement du système dopaminergique. Une dysrégulation des voies dopaminergiques pourrait entraîner une plus grande impulsivité avec un faible contrôle inhibiteur, deux caractéristiques retrouvées à la fois dans le TDAH et dans les troubles de l'usage de substance dont le TLUO. Ces altérations pourraient notamment s'exprimer dans l'enfance par une impossibilité à retarder un comportement vecteur de récompense (28).

En lien avec les facteurs de risque communs, les stress précoces, notamment liés à des expériences d'attachement insécures ou des négligences ou violences dans l'enfance, pourraient entraîner une dysrégulation des monoamines cérébrales, influant sur la réponse ultérieure aux stress et aux émotions négatives (78).

6. *Trouble des conduites, TDAH et addiction aux opiacés*

Le trouble des conduites (TC), et dans une moindre mesure le trouble oppositionnel avec provocation (TOP), a été identifié comme le principal facteur de confusion dans les différentes études portant sur l'association entre le TDAH et les différentes caractéristiques de l'addiction aux opiacés. Le trouble des conduites est défini par l'OMS comme « un ensemble de conduites répétitives et persistantes dans lesquelles sont bafoués soit les droits fondamentaux des autres, soit les normes ou les règles sociales correspondant à l'âge de l'enfant » (OMS, 1993).

Dans le DSM-5, il est décrit comme l'association de conduites et comportements antisociaux responsables d'une altération significative du fonctionnement.

Le TC est fréquemment comorbide du TDAH (19,79), notamment en ce qui concerne ses formes mixtes et hyperactive prédominante (80).

La sévérité du TDAH est par ailleurs un facteur de risque concernant les conduites antisociales futures (81), indépendamment d'un TC coexistant, notamment les conduites concernant la criminalité liée à la drogue.

De manière générale, plusieurs études montrent que le TC était un facteur prédictif majeur de l'apparition d'un trouble de l'usage de substances à l'âge adulte (82,83), mais qui serait potentialisé par l'association avec un TDAH (84). Cette association entre TC et TLUS est particulièrement retrouvée dans le TLUO, avec une prévalence oscillant entre 39 et 68% de cette population (85). Dans la continuité du TC, le trouble de personnalité de type antisociale (cf. critères DSM 5) est aussi très fréquemment retrouvé chez les patients usagers d'opiacés, avec des prévalences variables selon les études (86,87).

Deux études se sont plus particulièrement penchées sur la question de l'association entre TC, TDAH et trouble de l'usage des opiacés.

La première est une étude suisse de 2001 (61), qui a étudié cent hommes adultes dépendants des opioïdes, répartis en quatre groupes de patients, à savoir TDAH seul (4 patients), TDAH et TC (7 patients), TC seul (47 patients) et ni TDAH ni TC (42 patients), qui ont par la suite été analysés et comparés entre eux.

Les patients souffrant de TDAH, seul ou avec une comorbidité de TC, semblaient bien avoir débuté leur consommation d'opioïdes et de SPA en général de manière plus précoce que les patients sans TDAH, et avoir été admis pour le premier traitement en milieu hospitalier plus tôt.

Les patients atteints de TC (seuls ou avec TDAH comorbide) présentaient statistiquement plus de conduites à type d'infraction des lois sur les stupéfiants. Les patients atteints de TDAH et TC avaient un risque significativement plus élevé d'accident en état d'ébriété.

Les résultats de cette étude étaient toutefois peu significatifs en raison du faible nombre de patients atteints de TDAH et ne permettent pas de conclure à l'imputabilité respective du TDAH et du TC dans la genèse et les caractéristiques de l'addiction aux opiacés. Par ailleurs, seuls les symptômes du TDAH dans l'enfance ont été recherchés, non les symptômes persistants à l'âge adulte.

La deuxième étude est une étude néerlandaise transversale rétrospective de 2012 (85), menée dans une population d'usagers d'opiacés. L'étude retrouvait une proportion de 60% des patients atteints d'un trouble des conduites, et une proportion de 24.9 % de patients atteints d'un TDAH persistant à l'âge adulte. L'association des deux troubles était fréquente, puisque la prévalence du TDAH dans la population des patients atteint de TC était de 31.9%, contre 14.3% chez les patients indemnes de TC. On peut toutefois noter que la proportion de patients non TC atteints de TDAH restait supérieure à la prévalence du TDAH dans la population générale adulte.

La présence d'un TDAH était significativement associée à la sévérité des comorbidités psychiatriques et des conséquences relationnelles, et ce d'autant plus qu'un TC y était associé. En revanche, bien qu'une relation ait été mise en évidence entre la présence d'un TC et la prévalence et la sévérité du trouble addictif, ainsi qu'entre la présence d'un TC et la précocité du trouble de l'usage de substance, le poids du TDAH sur ces différents facteurs semblait faible.

3) Discussion

1. Résultats principaux

Cette revue de littérature permet de mettre en évidence plusieurs résultats principaux : tout d'abord la prévalence du TDAH est retrouvée systématiquement plus élevée chez les patients consommateurs d'opiacés qu'en population générale, qu'elles soient évaluées à l'âge adulte ou rétrospectivement sur des symptômes de l'enfance. Les prévalences sont variables et comprises entre 6 et 55%, selon les méthodologies utilisées pour leur estimation.

Le TLUO était retrouvé plus sévère en cas de TDAH comorbide. Bien que les différentes études aient évalué des critères différents, la majorité semblait aller dans le sens d'une addiction

d'installation plus précoce, avec une plus grande sévérité des critères du TLUO, et nécessitant des doses plus importantes de TSO pour être stabilisée.

Un plus grand nombre de comorbidités psychiatriques et addictives était retrouvé chez les patients présentant un trouble dual TLUO et TDAH par rapport aux seuls TLUO.

Concernant le traitement pharmacologique des deux troubles associés, aucune contre-indication ou effet indésirable n'était retrouvé lors du traitement par psychostimulant chez des patients atteints de TLUO ou sous TSO. Le risque de mésusage des psychostimulants semblait faible. L'efficacité du traitement pharmacologique psychostimulant sur le TDAH semblait mal démontrée dans cette population particulière, et aucun effet n'était retrouvé sur les consommations d'opiacés.

2. Risques de biais

Les méthodologies des différentes études n'étaient pas toutes équivalentes concernant l'évaluation du TDAH. Un diagnostic positif de TDAH se fait habituellement via une évaluation clinique soigneuse, et par des échelles diagnostiques validées. La plus utilisée en France est la DIVA 2.0 (88), qui porte à la fois sur des symptômes de TDAH actuels et de l'enfance.

Plusieurs des études précitées utilisaient des questionnaires de dépistage du TDAH, le risque étant alors de surévaluer sa prévalence.

Par ailleurs, les analyses pratiquées n'étaient pas systématiquement appariées sur d'éventuels facteurs de confusion, comme les comorbidités psychiatriques autres dont le trouble des conduites, tel que décrit plus haut.

3. Association TDAH et trouble de l'usage de substances

Les résultats retrouvés concernant la comorbidité TDAH et TLUO sont à l'avenant de l'association décrite entre le TDAH et les troubles de l'usage de substances non spécifiés.

Plusieurs études retrouvent que les adultes avec un TDAH ont davantage d'addictions (89), des addictions plus sévères, plus précoces, plus persistantes, avec des craving plus intenses et une moins bonne réponse aux traitements (90–92,92).

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ces résultats. Tout d'abord a été avancée la possibilité que les patients consomment des substances à visée d'auto-médication pour apaiser les symptômes du TDAH (93), mais cela n'a pas été démontré.

La variabilité des substances retrouvées comme associées au TDAH semble laisser penser qu'il n'existe pas une substance de prédilection liée à ce trouble, malgré le fait que certains psychostimulants tels que la cocaïne aient un mécanisme d'action similaire à celui des traitements pharmacologique du TDAH (12). Les déterminants de la nature des substances consommées relèvent probablement davantage de facteurs de personnalité ou de l'accessibilité des produits.

D'autre part, les altérations de l'attention et de l'impulsivité pourraient favoriser la persistance des TLUS, en favorisant la rechute par exemple. L'impulsivité semblerait ainsi être un facteur commun aux deux troubles (94).

L'impulsivité fait d'ailleurs le lien avec le trouble des conduites et la personnalité antisociale, qui sont également largement retrouvés chez les patients souffrant de troubles de l'usage de substances au sens large, non spécifiquement consommateurs d'opiacés (95).

4. TDAH, TC et TLUS

Il faut souligner que les liens entre TDAH et TC sont encore mal définis, notamment en ce qui concerne l'imputabilité du TDAH dans le développement du TC. Le TDAH ayant différentes formes cliniques, il est également possible que certaines formes soit plus à risque de développement d'un TLU ou d'un TC. On peut d'ailleurs penser que certaines formes de TDAH, notamment la forme hyperactive/impulsive prédominante, sont à risque d'être diagnostiquées à tort comme un TOP ou un TC devant des symptômes d'impulsivité ou de dysrégulation émotionnelle au premier plan avec des symptômes d'inattention qui passeraient inaperçus.

La relation de cause à effet entre trouble de l'usage de substance, trouble des conduites et TDAH reste encore à définir. On peut cependant noter que le traitement pharmacologique du TDAH chez l'enfant est associé à une moindre incidence du TLUS à l'âge adulte (96), ce qui semble invalider l'hypothèse d'une imputabilité uniquement liée au TC dans le développement des TLUS.

ETUDE TRANSVERSALE OBSERVATIONNELLE

I. MATERIEL ET METHODES

1) Procédure

Les données utilisées pour cette étude sont issues de la banque de données de l'étude OPAL (Opiacés/Pharmacologie) (NCT01847729), qui a déjà donné lieu à des publications antérieures (97,98). OPAL est une étude observationnelle transversale multicentrique. L'inclusion des participants et le recueil des données concernant notamment les caractéristiques du trouble addictif, du TSO, et les comorbidités addictives ont été effectués au sein de dix centres de soin d'addictologie de l'Ouest de la France. Les structures impliquées étaient variées : centres hospitaliers, structures de soins ambulatoires, unité sanitaire carcérale.

2) Participants

Les patients inclus dans l'étude initiale étaient âgés de 18 ans et plus, et devait recevoir un TSO (méthadone, buprénorphine, ou association buprénorphine-naloxone) depuis au moins six mois pour une dépendance aux opiacés décrite selon les critères du DSM-IV (15). La période minimale de six mois a été déterminée car il s'agit du temps habituellement nécessaire pour adapter et stabiliser le dosage du traitement de substitution aux opiacés. Les critères d'exclusion étaient les difficultés à lire ou écrire le français et la présence d'une mesure de protection juridique.

Le nombre de patients initialement inclus dans l'étude OPAL était de 263.

Ont été exclus pour cette étude les patients dont le profil TDAH ne pouvait être déterminé en raison de données manquantes sur les réponses aux tests d'évaluation du TDAH (23 patients).

Le nombre de sujets inclus dans notre étude était donc de 240 patients.

3) Mesures

L'évaluation a été faite au cours d'un unique entretien semi-structuré, mais les informations recueillies portaient sur deux périodes de temps distinctes : avant et après l'introduction du traitement de substitution.

1. *Données sociodémographiques*

L'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le statut marital et parental, le logement, l'existence d'un entourage social, le statut professionnel et la situation financière ont été évalués à l'aide d'un hétéro-questionnaire.

2. *TDAH et impulsivité*

La présence d'un TDAH était évaluée par deux auto-questionnaires : la Wender Utah Rating Scale-Child (WURS-C) (99) en version française (100) pour effectuer un dépistage rétrospectif du TDAH dans l'enfance, et l'Adult Self-Report Scale Symptom Checklist (ASRS v1.1) dans sa version courte (101) pour rechercher les symptômes de TDAH chez l'adulte.

La WURS-C comporte 25 items évaluant les symptômes du TDAH présents dans l'enfance, notés de 0 à 4 sur une échelle de Likert. L'ASRS v1.1 est basée sur les 18 critères diagnostiques du DSM-IV, cotés selon leur fréquence. La version courte de l'ASRS utilisée ici porte sur les 6 items de dépistage principaux, évaluant à la fois la dimension inattentive et la dimension hyperactive/impulsive (102).

En se basant sur les résultats de ces questionnaires, il était possible de dépister le TDAH de l'enfance (WURS-C > 45/100) et le TDAH probablement persistant à l'âge adulte (WURS-C > 45 et 4/6 item cochés dans les colonnes grisées dans la première partie de l'ASRS v1.1).

Nous avons identifié trois profils de patients en fonction de leurs résultats obtenus aux deux échelles d'évaluations du TDAH. Le premier groupe était constitué de patients non TDAH, c'est-à-dire n'ayant pas présenté de symptômes dans l'enfance (WURS-C < 46/100), quel que soit le score de l'ASRS. Le TDAH étant un trouble neurodéveloppemental, nous avons considéré qu'une absence de symptômes dans l'enfance rendait moins probable le diagnostic. 131 patients ont été identifiés dans cette catégorie.

Les deux autres groupes étaient constitués de patients ayant probablement présenté un TDAH au cours de leur vie. Le deuxième groupe regroupait les patients avec une WURS-C positive ($\geq 46/100$) et un score ASRS-6 négatif, considérés comme ayant présenté un TDAH dans l'enfance mais s'étant amendé à l'âge adulte. 49 patients ont été inclus dans ce groupe. Enfin, le troisième groupe était composé des sujets présentant à la fois une WURS-C positive ($\geq 46/100$) et un score ASRS-6 positif, soit les patients atteints d'un TDAH toujours symptomatique à l'âge adulte. 60 patients étaient inclus dans ce groupe (Fig. 1).

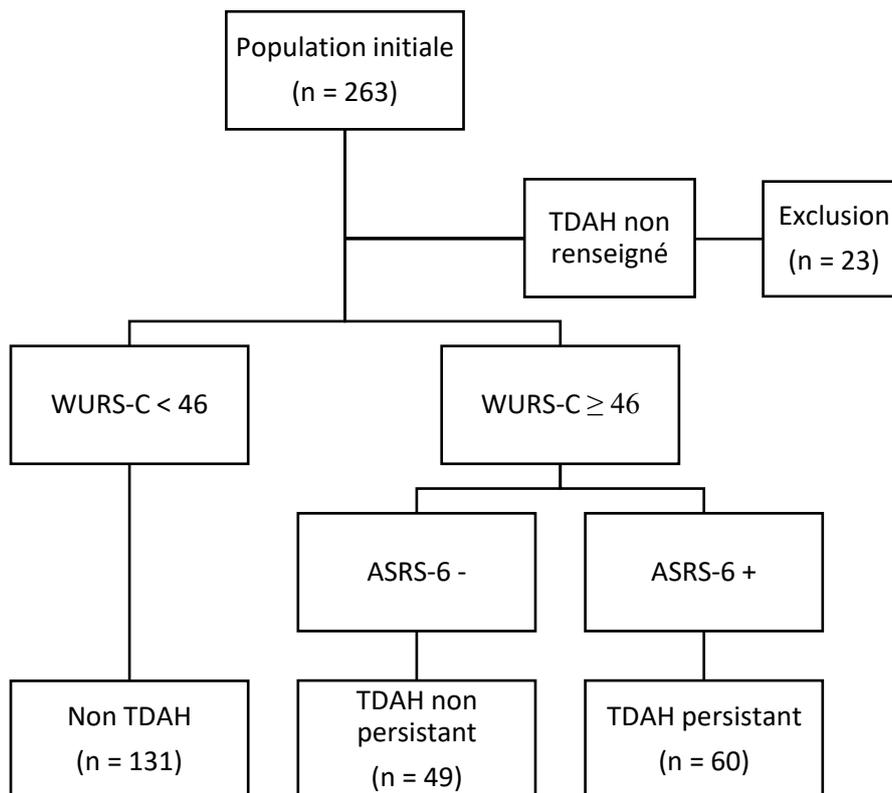


Figure 1 : flow-chart

L'impulsivité était mesurée à l'aide d'une version courte de l'UPPS Impulsive Behavior Scale (UPPS-P) (103). L'UPPS-P est un auto-questionnaire évaluant cinq dimensions de l'impulsivités : l'urgence positive, l'urgence négative, le manque de persévérance, le manque de préméditation et la recherche de sensations. La version courte de l'UPPS-P est une version à 20 item, réduite par rapport à l'UPPS-P initiale de 59 item. Chaque dimension est évaluée par quatre questions notées de 1 à 4 sur une échelle de Likert.

3. *Caractéristiques du trouble de l'usage d'opiacés*

Les données collectées incluaient l'âge de la première expérimentation d'opioïdes, l'âge de début de la dépendance aux opioïdes, l'âge lors de la première tentative d'arrêt des opioïdes (par sevrage ou mise en place d'un TSO), la principale substance utilisée (héroïne, usage détourné de codéïne, morphine, buprénorphine et méthadone), la principale voie d'administration (nasale, intraveineuse, inhalée, orale), la fréquence des consommations, et les conséquences négatives liées à la dépendance aux opioïdes (financières, socio-affectives, psychiatriques, médicales, professionnelles, judiciaires).

Etaient ensuite collectées les caractéristiques du TSO (molécule utilisée, recours à différents prescripteurs ou différentes pharmacies pour la délivrance du traitement, la dose maximale quotidienne, la dose quotidienne actuelle, l'observance, la présence de signes de sevrage, l'usage actuel d'opioïdes malgré le TSO ou l'abstinence en opioïdes, définie par l'absence reportée d'usage d'opioïde au cours des 6 derniers mois).

4. *Comorbidités addictives*

Les données concernant la consommation d'autres substances psychoactives hors opiacés ont été recueillies par un auto-questionnaire. A été recherchée la fréquence actuelle d'usage de substances (nicotine, alcool > 3 unités standard par jour pour les hommes et > 2 unités pour les femmes, cannabis, cocaïnes, amphétamines, LSD ou autres drogues synthétiques, benzodiazépines ou barbituriques).

4) Analyses statistiques

Nous avons cherché à évaluer s'il existait des différences significatives dans les caractéristiques de la dépendance aux opioïdes, dans la réponse au traitement de substitution et dans les comorbidités addictives entre les trois groupes en fonction du statut TDAH des patients.

Une analyse statistique descriptive a été réalisée pour l'ensemble de la population. Les variables continues distribuées selon une loi normale ont été décrites par la moyenne et les écarts-types, les variables continues non distribuées normalement ont été décrites par la

médiane et les interquartiles et les variables catégorielles ont été présentées en nombres et en pourcentages.

Une analyse univariée a été réalisée afin d'étudier la distribution des variables d'intérêt dans chaque groupe.

Les tests utilisés étaient l'analyse de la variance (ANOVA) pour les variables quantitatives distribuées normalement, le test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives non distribuées normalement et le test de Fisher pour les variables qualitatives

Le risque alpha retenu était de 5%, pour chaque analyse une p-value < 0.05 signifiait donc que la distribution dans au moins un des groupes différait de celle des deux autres.

5) Ethique

L'étude OPAL a été conduite en accord avec les recommandations de bonnes pratiques cliniques et la charte d'Helsinki. Elle a été approuvée par le Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS), le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les participants étaient informés de cette étude et leur consentement écrit était systématiquement recueilli.

II. Résultats

1) Description de la population

L'âge moyen de toute la population était de 34,7 ans, les âges moyens de chaque groupe allaient de 33,8 à 35 ans. Une forte proportion d'hommes était retrouvée dans les trois groupes, et allait de 71% dans le groupe TDAH persistant à 78% dans le groupe TDAH enfant.

La majorité des participants avaient un logement fixe, environ un tiers était en couple. On retrouvait un entourage consommateur chez la majorité d'entre eux et ce dans tous les groupes étudiés.

Moins de la moitié des participants avaient mené des études supérieures au-delà du niveau du baccalauréat, avec des pourcentages allant de 28,6% dans le groupe TDAH persistant à

45,8% dans le groupe non TDAH. Le pourcentage de sujets ayant une activité professionnelle variait de 35% dans le groupe TDAH persistant à 53% dans le groupe TDAH enfant.

Variables	Population totale (n = 240)	Non TDAH (n = 131)	TDAH enfant (n = 49)	TDAH persistant (n = 60)
Caractéristiques sociodémographiques				
Âge (moyenne (ET))	34.70 (7.37)	34.90 (6.97)	33.78 (8.39)	35.00 (7.42)
Genre (% hommes)	178 (74.2)	97 (74.0)	38 (77.6)	43 (71.7)
Niveau d'étude				
Diplôme (% > lycée)	92 (38.3)	60 (45.8)	15 (30.6)	17 (28.6)
Diplôme (% < collège)	22 (9.2)	6 (4.6)	6 (12.2)	10 (16.7)
Mode de vie				
Vie en couple (%)	90 (37.5)	46 (35.1)	23 (46.9)	21 (35.0)
Enfants (%)	110 (45.8)	61 (46.6)	19 (38.8)	30 (50.0)
Entourage social (%)	219 (91.2)	120 (91.6)	46 (93.9)	53 (88.3)
Entourage consommateur (%)	175 (72.9)	91 (69.5)	38 (77.6)	46 (76.7)
Conjoint consommateur (%)	43 (17.9)	23 (17.6)	13 (26.5)	7 (11.7)
Logement stable (%)	211 (87.9)	114 (87.0)	43 (87.8)	54 (90.0)
Situation professionnelle et financière				
Activité professionnelle (%)	115 (47.9)	68 (51.9)	26 (53.1)	21 (35.0)
Pas de ressources (%)	11 (4.6)	7 (5.3)	3 (6.1)	1 (1.7)
Minima sociaux (%)	82 (34.2)	33 (25.2)	19 (38.8)	30 (50.0)
Revenus réguliers (%)	134 (55.8)	82 (62.6)	26 (53.1)	26 (43.3)
Endettement (%)	85 (35.4)	44 (33.6)	15 (30.6)	26 (43.3)

Tableau 1 : description de la population

De manière attendue, les scores retrouvés à la WURS et à l'ASRS-6 différaient dans les trois groupes de patients, avec un score WURS bien inférieur dans le groupe non TDAH par rapport aux deux groupes TDAH.

Variables	Population totale (n = 240)	Non TDAH (n = 131)	TDAH enfant (n = 49)	TDAH persistant (n = 60)
TDAH				
WURS (médiane [IQ])	43.00 [28.75, 58.25]	30.00 [22.50, 38.00]	57.00 [52.00, 64.00]	61.50 [53.75, 71.00]
ASRS-6 (médiane [IQ])	12.00 [9.00, 15.00]	10.00 [7.00, 13.00]	11.00 [10.00, 12.00]	16.00 [14.00, 18.00]

Tableau 2 : scores de TDAH

Concernant le score d'impulsivité mesuré par l'UPPS, le score total médian était significativement différent entre les groupes, avec un score chez les patients TDAH persistant supérieur de 6 points à celui des patients TDAH de l'enfance et de 9 points à celui des patients non TDAH. Les patients TDAH persistants avaient des sous-scores d'impulsivité systématiquement supérieurs de façon significative à ceux des deux autres sous-populations. Le score des patients TDAH de l'enfance n'était supérieur à celui des patients non TDAH que concernant l'urgence négative et l'urgence positive.

Variables)	Population totale (n = 240)	Non TDAH (n = 131)	TDAH enfant (n = 49)	TDAH persistant (n = 60)	p
Urgence négative (médiane [IQR])	11.00 [8.50, 13.00]	10.00 [8.00, 12.00]	11.00 [9.00, 13.00]	12.00 [10.00, 14.00]	<0.001
Urgence positive (médiane [IQR])	11.00 [9.00, 12.00]	10.00 [8.00, 12.00]	11.00 [9.00, 12.00]	12.00 [11.00, 13.00]	<0.001
Préméditation (médiane [IQR])	8.00 [7.00, 10.00]	8.00 [7.00, 9.00]	8.00 [7.00, 9.00]	9.00 [8.00, 11.00]	0.001
Persévérance (médiane [IQR])	8.00 [6.00, 10.00]	8.00 [6.00, 9.50]	8.00 [7.00, 10.00]	9.50 [8.00, 12.00]	<0.001
Sensations (médiane [IQR])	11.00 [9.00, 12.00]	11.00 [8.00, 12.00]	11.00 [9.00, 13.00]	12.00 [9.75, 14.00]	0.010
Total (médiane [IQR])	49.00 [43.00, 55.00]	46.00 [40.00, 51.00]	49.00 [44.00, 55.00]	55.00 [49.00, 60.00]	<0.001

Tableau 3 : scores d'impulsivité

2) Caractéristiques du trouble addictif et du TSO

Concernant l'addiction aux opiacés, l'âge moyen de première consommation dans la population totale était de 20.51 ans, et l'âge moyen de début d'une dépendance aux opiacés était de 22.81 ans. L'âge de la première tentative d'arrêt était de 25.9 ans.

On retrouvait une différence significative entre les groupes sur l'âge de première consommation avec un âge moyen de début de 2,27 ans et 1,99 ans plus précoce

respectivement chez les patients avec un TDAH de l'enfance et un TDAH persistant à l'âge adulte.

L'âge de début de la dépendance survenait en moyenne 2,3 ans après la première consommation de produit dans la population totale. On retrouvait là aussi un début de dépendance plus précoce chez les patients TDAH de l'enfance et chez les patients TDAH persistant, soit respectivement 2.45 et 1.33 années plus tôt que chez les non TDAH.

Concernant l'âge de la première tentative d'arrêt, on retrouvait à nouveau un âge significativement plus précoce chez les patients TDAH enfant (23.86 ans) que chez les patients non TDAH, mais pas chez les patients TDAH persistant (26.03 ans). Ainsi, le delta entre le début de la dépendance et la première tentative d'arrêt était de 2.96 ans chez les patients non TDAH, 2.36 ans chez les patients TDAH de l'enfance et de 3.71 ans chez les patients TDAH persistant.

Le principal opiacé consommé était l'héroïne à 90%, les autres opiacés retrouvés étaient la morphine, la codéine, la méthadone et la buprénorphine. La voie d'administration principale était la voie nasale pour un peu plus de la moitié des sujets ; la voie intraveineuse était retrouvée chez environ un quart des participants. Les autres voies étaient par ordre de fréquence les voies inhalées et orales. La grande majorité des patients participants consommaient des opiacés quotidiennement.

Aucune différence significative n'était retrouvée entre les groupes concernant l'opiacé consommé, la voie d'administration, et la fréquence des consommations.

En terme de retentissement, les conséquences les plus fréquemment retrouvées étaient financières, psychiatriques et socio-affectives, chacune pour environ 70% des patients. Les conséquences judiciaires et professionnelles étaient retrouvées pour environ la moitié des sujets. Les conséquences somatiques étaient les moins fréquentes, elles étaient retrouvées pour environ un tiers des patients. Aucune différence n'était retrouvée entre les groupes sur la fréquence des conséquences du trouble addictif.

Variables	Population totale (n = 240)	Non TDAH (n = 131)	TDAH enfant (n = 49)	TDAH persistant (n = 60)	p
Stade TLUO					
âge début de prise (moy (ET))	20.51 (5.19)	21.47 (5.11)	19.20 (3.97)	19.48 (5.85)	0.007
âge début de dépendance (moy (ET))	22.81 (5.62)	23.65 (5.36)	21.20 (4.41)	22.32 (6.70)	0.025
âge première tentative arrêt (moy (ET))	25.90 (5.88)	26.61 (5.49)	23.86 (4.68)	26.03 (7.20)	0.019
opiacé principal (%)					
héroïne	216 (90.0)	117 (89.3)	46 (93.9)	53 (88.3)	0.947
morphine	6 (2.5)	4 (3.1)	0 (0.0)	2 (3.3)	
codéine	9 (3.8)	5 (3.8)	2 (4.1)	2 (3.3)	
buprénorphine	7 (2.9)	4 (3.1)	1 (2.0)	2 (3.3)	
méthadone	2 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.7)	
voie principale (%)					
orale ou sublinguale	10 (4.2)	6 (4.6)	2 (4.1)	2 (3.3)	0.679
inhalée	28 (11.7)	19 (14.5)	6 (12.2)	3 (5.0)	
nasale	142 (59.2)	77 (58.8)	26 (53.1)	39 (65.0)	
IV	56 (23.3)	26 (19.8)	15 (30.6)	15 (25.0)	
autres	4 (1.6)	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.7)	
Consommations quotidiennes (%)	228 (95.0)	124 (94.7)	46 (93.9)	58 (96.7)	0,573
Retentissement					
Problèmes psychiatriques (%)	167 (69.6)	88 (67.2)	32 (65.3)	47 (78.3)	0.228
Problèmes somatiques (%)	76 (31.7)	36 (27.5)	18 (36.7)	22 (36.7)	0.311
Problèmes professionnels	131 (54.6)	68 (51.9)	26 (53.1)	37 (61.7)	0.441
Problèmes affectifs (%)	167 (69.6)	84 (64.1)	36 (73.5)	47 (78.3)	0.113
Problèmes judiciaires (%)	117 (48.8)	59 (45.0)	23 (46.9)	35 (58.3)	0.224
Problèmes financiers (%)	169 (70.4)	87 (66.4)	34 (69.4)	48 (80.0)	0.159

Tableau 4 : Caractéristiques du TLUO

Concernant le TSO prescrit, on constatait une prescription de méthadone chez environ deux tiers des patients, le tiers restant par buprénorphine. Un seul sujet était traité par une association de buprénorphine et naloxone (SUBOXONE®). Bien que le proportion de patients des groupes TDAH sous méthadone soit supérieure à celle des patients non TDAH, cette différence n'était pas retrouvée comme significative.

La posologie quotidienne moyenne de méthadone était de 55.0 mg et celle de buprénorphine de 6.7 mg. La posologie maximale reçue moyenne de méthadone était de 84.3 mg et celle de buprénorphine de 11.1 mg.

Concernant l'efficacité, une majorité de patients avaient arrêtés complètement leurs consommations d'opiacés et rapportaient une bonne observance du TSO, et une minorité,

17%, rapportaient des signes de manque sous TSO. Aucune différence significative n'était retrouvée entre les groupes sur ces variables.

Variables	Population totale (n = 240)	Non TDAH (n = 131)	TDAH enfant (n = 49)	TDAH persistant (n = 60)	p
TSO prescrit (%)					
Méthadone	161 (67.1)	83 (63.4)	33 (67.3)	45 (75.0)	0.631
Buprénorphine	73 (30.4)	43 (32.8)	15 (30.6)	15 (25.0)	
autre (suboxone, subutex)	6 (2.5)	5 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	
Encadrement du TSO					
Différents prescripteurs (%)	23 (9.6)	14 (10.7)	5 (10.2)	4 (6.7)	0.640
Différentes pharmacies (%)	22 (9.2)	12 (9.2)	5 (10.2)	5 (8.3)	0.774
Posologies					
Posologie méthadone actuelle (moy (ET))	55.0 (31.6)	58.5 (34.7)	51.5 (28.9)	55.0 (31.3)	0.672
Posologie bupré actuelle (moy(ET))	6.7 (4.9)	7.6 (5.1)	6.8 (5.1)	5.7 (4.4)	0.672
Posologie méthadone max (moy (ET))	84.3 (37.4)	80.2 (33.2)	80.0 (37.4)	92.8 (41.6)	0.090
Posologie bupré max (moy (ET))	11.1 (5.3)	10.9 (5.8)	11.8 (4.6)	10.5 (5.4)	0.090
Efficacité					
Signes de manque (%)	41 (17.1)	21 (16.0)	7 (14.3)	13 (21.7)	0.576
Bonne observance (%)	226 (94.2)	122 (93.1)	47 (95.9)	57 (95.0)	0.770
Arrêt opiacés (%)	185 (77.1)	93 (71.0)	40 (81.6)	52 (86.7)	0.123

Tableau 5 : caractéristiques et efficacité du TSO

3) Comorbidités addictives

Dans la population totale, une très forte majorité des patients, soit 95%, consommaient une autre substance psychoactive que les opiacés (hors tabac). Le tabagisme était également très prévalent avec 94% de patients consommateurs. Concernant les autres substances psychoactives, près d'un quart des patients consommaient quotidiennement de l'alcool. Près de la moitié avaient des consommations régulières de cocaïne, soit plus d'une fois par an. Une forte proportion consommait régulièrement du cannabis. La consommation de médicaments sédatifs (benzodiazépines ou barbituriques) étaient également fréquemment retrouvée. La consommation de LSD était la plus faible retrouvée avec 15% de patients qui en consommaient plus d'une fois par an.

Une différence sur la fréquence des consommations d'amphétamines était retrouvée entre les groupes, avec une proportion de patients abstinents de 10% supérieure dans le groupe

non TDAH par rapport aux autres groupes, et des consommations globalement plus fréquentes, notamment dans le groupe TDAH persistant. Une différence significative sur les consommations de LSD ou autres drogues synthétiques était également retrouvée suivant un profil similaire avec une plus grande proportion de patients abstinents dans le groupe non TDAH comparativement aux groupes TDAH, et une fréquence de consommations plus élevée chez les patients TDAH persistant.

Il paraît intéressant de noter que la proportion de patients consommant quotidiennement de l'alcool était nettement plus élevée dans les groupes TDAH, notamment dans le groupe TDAH de l'enfance (38,8 %), comparativement au groupe non TDAH (16%). Cependant, cette différence était non significative avec un p limite à 0,051.

Variables	Population totale (n = 240)	Non TDAH (n = 131)	TDAH enfant (n = 49)	TDAH persistant (n = 60)	p
Tabagisme actif(%)	225 (93.8)	123 (93.9)	44 (89.8)	58 (96.7)	0.336
Consommations SPA (%)	229 (95.4)	121 (92.4)	49 (100.0)	59 (98.3)	0.043
Alcool (%)					
moins d'une fois par an	16 (6.7)	10 (7.6)	2 (4.1)	4 (6.7)	0.051
moins d'une fois par mois	31 (12.9)	20 (15.3)	8 (16.3)	3 (5.0)	
moins d'une fois par semaine	50 (20.8)	27 (20.6)	8 (16.3)	15 (25.0)	
au moins une fois par semaine	55 (22.9)	30 (22.9)	9 (18.4)	16 (26.7)	
tous les jours	57 (23.8)	21 (16.0)	19 (38.8)	17 (28.3)	
abstinence	19 (7.9)	13 (9.9)	3 (6.1)	3 (5.0)	
Cannabis (%)					
moins d'une fois par an	19 (7.9)	9 (6.9)	5 (10.2)	5 (8.3)	0.808
moins d'une fois par mois	29 (12.1)	17 (13.0)	5 (10.2)	7 (11.7)	
moins d'une fois par semaine	28 (11.7)	15 (11.5)	6 (12.2)	7 (11.7)	
au moins une fois par semaine	41 (17.1)	20 (15.3)	9 (18.4)	12 (20.0)	
tous les jours	74 (30.8)	37 (28.2)	18 (36.7)	19 (31.7)	
abstinence	37 (15.4)	23 (17.6)	6 (12.2)	8 (13.3)	
Cocaïne (%)					
moins d'une fois par an	52 (21.7)	27 (20.6)	12 (24.5)	13 (21.7)	0.390
moins d'une fois par mois	74 (30.8)	36 (27.5)	20 (40.8)	18 (30.0)	
moins d'une fois par semaine	17 (7.1)	10 (7.6)	2 (4.1)	5 (8.3)	
au moins une fois par semaine	15 (6.2)	10 (7.6)	1 (2.0)	4 (6.7)	
tous les jours	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.7)	
abstinents	67 (27.9)	37 (28.2)	13 (26.5)	17 (28.3)	
Amphétamines (%)					
moins d'une fois par an	66 (27.5)	33 (25.2)	20 (40.8)	13 (21.7)	0.021
moins d'une fois par mois	33 (13.8)	13 (9.9)	4 (8.2)	16 (26.7)	

moins d'une fois par semaine	6 (2.5)	3 (2.3)	1 (2.0)	2 (3.3)	
au moins une fois par semaine	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	
abstinent	121 (50.4)	71 (54.2)	23 (46.9)	27 (45.0)	
LSD (%)					
moins d'une fois par an	60 (25.0)	28 (21.4)	18 (36.7)	14 (23.3)	0.016
moins d'une fois par mois	31 (12.9)	13 (9.9)	4 (8.2)	14 (23.3)	
moins d'une fois par semaine	5 (2.1)	3 (2.3)	2 (4.1)	0 (0.0)	
au moins une fois par semaine	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	
abstinent	131 (54.6)	77 (58.8)	24 (49.0)	30 (50.0)	
Sédatifs (%)					
moins d'une fois par an	40 (16.7)	25 (19.1)	11 (22.4)	4 (6.7)	0.165
moins d'une fois par mois	7 (2.9)	4 (3.1)	1 (2.0)	2 (3.3)	
moins d'une fois par semaine	5 (2.1)	1 (0.8)	2 (4.1)	2 (3.3)	
au moins une fois par semaine	14 (5.8)	6 (4.6)	2 (4.1)	6 (10.0)	
tous les jours	44 (18.3)	21 (16.0)	9 (18.4)	14 (23.3)	
abstinent	117 (48.8)	63 (48.1)	24 (49.0)	30 (50.0)	

Tableau 6 : Comorbidités addictives

III. Discussion

4) Résultats significatifs et congruence avec la littérature

De cette étude ressortent deux résultats principaux.

Tout d'abord, la présence d'un TDAH de l'enfance persistant ou non à l'âge adulte était associée à une précocité des premières consommations et de l'installation d'une dépendance aux opiacés. Étaient constatées à la fois une vulnérabilité à l'accès au produit du fait de la précocité des premières consommations, et une vulnérabilité à l'installation d'un trouble de l'usage ultérieur. Ces résultats sont congruents avec les données retrouvées par deux études, la première retrouvant un âge de début des consommations d'opiacés de 16,7 ans dans une population de patients avec des symptômes de TDAH (sans TC associé) contre 21,5 ans chez les non TDAH (61), et la deuxième retrouvant un début des troubles à 20,6 ans chez les patients ayant présenté un TDAH enfants contre 24,5 ans chez les non TDAH (62). Une étude portant sur des consommateurs d'héroïne ou de cocaïne retrouvait également un début du trouble addictif plus précoce chez les sujets atteints de TDAH (68). Bien que le TDAH ne puisse pas être identifié comme un facteur causal dans notre étude mais uniquement comme un

facteur associé, des hypothèses peuvent expliquer ces différences d'usage dans la population des patients TDAH.

Ainsi les premières consommations de produit seraient davantage liées à une forte impulsivité avec une recherche de sensation et de prises de risque, quand l'installation d'une dépendance relèverait davantage des comorbidités psychiatriques et d'une dysrégulation de la réponse aux stress (104).

L'un des résultats intéressants de l'étude est le fait que l'intervalle de temps entre l'installation d'une dépendance et la première tentative d'arrêt était significativement plus élevé chez les patients avec un TDAH persistant à l'âge adulte comparativement aux non TDAH, mais également comparativement aux patients avec un TDAH de l'enfance non persistant, laissant penser qu'une symptomatologie active du TDAH pourrait être la cause de ce retard de soin. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce fait : les troubles attentionnels inhérents au TDAH peuvent représenter un écueil pour les patients qui souhaitent mettre en œuvre un changement de comportement. La mise en œuvre des démarches menant à une prise en charge par une structure de soin peut être particulièrement difficile chez des patients présentant des difficultés de planification telles que retrouvées dans le TDAH. L'impulsivité peut là encore être un facteur expliquant une plus grande difficulté à reprendre le contrôle sur les consommations de substance. La question de la motivation, centrale en ce qui concerne la prise en charge des troubles addictifs, peut également venir faire défaut, le TDAH venant, comme abordé plus haut, interagir avec les circuits neuronaux de la motivation menant à l'initiation de tâches et leur maintien. On peut également penser qu'une moindre insertion socio-professionnelle, un niveau d'étude et des revenus moindres comme fréquemment retrouvé dans la population des patients atteints de TDAH (105,106), constituent un obstacle aux soins donc à l'arrêt des substances.

Le deuxième résultat mis en évidence était la surreprésentation au sein des patients atteints de TDAH des consommations d'autres substances psychoactives hors tabac. Le TDAH a bien été identifié comme un facteur de risque de poly consommations de substances psychoactives dans des études longitudinales antérieures (68,107–109). L'association était significative avec des consommations d'amphétamines, de LSD, et à la limite de la significativité concernant les consommations d'alcool. Les données retrouvées dans la littérature portant plus

spécifiquement sur les patients consommateurs d'opiacés retrouvent également un risque augmenté de consommations d'autres substances psychoactives (65,67,68), mais sont hétéroclites concernant la nature des autres substances consommées, certaines études retrouvant une association préférentielle avec la cocaïne (68), d'autres avec le cannabis (62,67), d'autres encore avec la consommation de benzodiazépines (67).

L'association entre TDAH et trouble de l'usage des amphétamines a été peu décrite, la plupart des études réalisées portant sur le mésusage des psychostimulants utilisés comme traitement du TDAH, et non sur les troubles liés à l'usage d'amphétamines illicites ou leurs dérivés. Nous avons retrouvé une seule étude montrant cette association (67), et un travail de thèse antérieur décrivait également ce résultat (110) Cette association soulève la question d'une association à visée auto-thérapeutique. Toutefois cette hypothèse n'est pas confirmée par le fait que la majeure partie des patients présentaient des consommations d'amphétamines à une fréquence mensuelle ou moins.

Les consommations de LSD étant essentiellement décrites comme des consommations festives, à visée de recherche de sensations, avec peu de risque d'évolution vers un trouble addictif (3), l'association retrouvée dans notre étude peut laisser penser que les patients présentant un TDAH sont davantage à risque de consommations festives, et que ces consommations sont favorisées par des profils d'impulsivité menant à une recherche de prises de risque, de sensations fortes et de nouveauté.

5) Forces et faiblesses de l'étude

Cette étude est l'une des rares s'intéressant aux liens entre TDAH et TLUO ayant porté à la fois sur les patients avec un TDAH de l'enfance non persistant à l'âge adulte et les patients adultes ayant un TDAH toujours actif. Cette différenciation a permis de mettre en évidence le fait que les patients ayant eu un TDAH, même non persistant, présentent tout de même des caractéristiques addictives différentes des non TDAH, mais que la persistance des symptômes entraîne toutefois un profil d'addiction dissemblable, notamment sur le délai avant la première tentative d'arrêt, ou sur les comorbidités addictives.

La principale force de cette étude est le nombre important de sujets dans la population étudiée. Ce nombre a permis d'obtenir des résultats significatifs. La bonne représentativité de l'échantillon de patients du fait du caractère multicentrique de l'étude peut laisser penser que nos résultats sont généralisables à la population des consommateurs d'opiacés stabilisés sous traitement de substitution.

Les limitations de cette étude sont en premier lieu son caractère transversal, ne permettant pas d'établir l'existence d'un lien de cause à effet entre la présence d'un TDAH et les différentes caractéristiques du TLUO et du traitement de substitution, mais seulement de pouvoir affirmer une association. Par ailleurs, une partie du recueil des données étant déclarative et rétrospective sur deux périodes de temps différentes, un biais de mémorisation ne peut être écarté.

Ensuite, la validité du diagnostic de TDAH est une limite fréquemment retrouvée dans les études dans cette population. L'échelle utilisée dans cette étude pour évaluer la présence d'un TDAH à l'âge adulte était l'ASRS-6, qui n'est initialement pas une échelle diagnostique mais une échelle de dépistage (101). Le risque est donc de sur-diagnostiquer des patients présentant des symptômes évocateurs d'un TDAH mais possiblement trop aspécifiques pour permettre de poser un diagnostic, ce dernier devant normalement se faire grâce à un entretien structuré, la passation d'échelles diagnostiques standardisées telles que la DIVA 2.0 (88), voire nécessite parfois un bilan neuropsychologique pour confirmer le diagnostic. Cette démarche diagnostique permet également d'identifier la forme clinique de TDAH : inattentive, hyperactive/impulsive ou mixte, et de dépister les comorbidités psychiatriques pouvant compliquer l'évaluation diagnostique. Ces mesures étaient difficilement applicables à cette étude car nécessitant un temps de consultation long et un fort investissement de la part du patient.

Afin d'augmenter la fiabilité du diagnostic de TDAH, les résultats de la WURS, évaluant le TDAH dans l'enfance, ont également été pris en compte. Le TDAH étant un trouble neurodéveloppemental, nous avons considéré qu'un diagnostic de TDAH ne pouvait être porté que si des symptômes préexistaient dans l'enfance. Ainsi, nous avons limité le risque de considérer comme TDAH les patients qui présentaient des symptômes attentionnels ou d'hyperactivité liés à d'autres causes que le TDAH, par exemple aux TLUS existants ou aux comorbidités thymiques et anxieuses fréquentes dans cette population (20,111). L'association

des deux échelles WURS-C et ASRS-6 est considérée par plusieurs études comme suffisante pour pouvoir évoquer un diagnostic de TDAH de façon fiable (8,112).

Le fait que les patients inclus étaient traités et stabilisés par TSO depuis une durée de six mois a également permis d'éviter des biais de confusion, des symptômes d'inattention ou d'hyperactivité pouvant être directement liés aux effets des substances ou du sevrage en opiacés.

Un biais important de notre étude est l'absence d'une évaluation précise des comorbidités psychiatriques et des traitements psychotropes associés. Une association entre TDAH et comorbidités psychiatriques étant bien démontrée (10,111,113), et la présence de troubles psychiatriques étant associée à une plus grande fréquence et sévérité des troubles addictifs, il peut donc exister un biais de confusion. Celui-ci est d'autant plus vrai concernant le trouble des conduites, tel que discuté plus haut, qui n'était pas spécifiquement recherché dans cette étude.

La présence de troubles psychiatriques était cependant évaluée par la question portant sur la présence d'un retentissement psychiatrique du trouble lié à l'usage d'opiacés. Ce dernier n'était pas significativement plus fréquent chez les patients des groupes TDAH, laissant penser que les populations étaient comparables sur ce point. Toutefois, cette évaluation restait parcellaire, et déclarative de la part du patient. Un recueil des traitements en cours aurait pu être une méthode pour obtenir un reflet des comorbidités psychiatriques dans la population étudiée.

L'association de scores élevés d'impulsivité dans les groupes TDAH de notre étude pourrait être considérée comme un facteur de confusion, dans l'hypothèse qu'une forte impulsivité d'origine multifactorielle et non nécessairement liée au TDAH pourrait en soit favoriser la survenue précoces de comportements addictifs. Néanmoins, le fait que le score d'impulsivité soit surtout plus élevé dans la population des patients TDAH persistant, et de manière bien moindre chez les patients TDAH enfants, laisse penser qu'il s'agit bien d'une impulsivité liée aux symptômes du TDAH. Plusieurs études font par ailleurs l'hypothèse que l'impulsivité serait en fait un facteur commun au TDAH et aux troubles de l'usage de substances (94,114), qui expliquerait donc l'association entre ces deux troubles.

L'impulsivité ne constitue pas un trouble psychiatrique à part entière, mais est, d'une part, un signe clinique transnosographique, retrouvé dans différents troubles psychiatriques, et d'autre part intégrée dans les principaux modèles de description de la personnalité (115). Elle est notamment décrite dans les troubles de la personnalité de type borderline ou antisociale, mais est également retrouvée comme un facteur associé aux troubles de l'usage de substance (116,117). L'impulsivité est constituée de différentes dimensions cliniques individualisables, permettant de définir différents profils d'impulsivité (118). Plusieurs modèles théoriques de l'impulsivité sont actuellement envisagés.

Les dimensions de l'impulsivité particulièrement associées aux consommations de substance sont de l'impulsivité étaient la tendance aux choix impulsifs (choix d'une récompense immédiate plutôt qu'une récompense plus importante retardée) et le défaut d'inhibition comportementale avec l'incapacité à arrêter un comportement (116,119).

Une étude de 2015 a étudié ces deux dimensions liées à l'impulsivité, défaut d'inhibition et choix impulsifs, en y ajoutant la recherche de sensations, et retrouvait que le TDAH était associé à des déficits dans ces trois dimensions. Le TDAH et les TLU partageraient des dysfonctionnements neurophysiologiques communs touchant à ces trois composantes de l'impulsivité, comme une activité cérébrale anormale dans les zones impliquées dans l'inhibition et les processus cognitifs-émotionnels complexes (114). Dans notre étude, l'UPPS-S utilisée pour l'évaluation de l'impulsivité porte bien sur la recherche de sensations, mais les autres dimensions évaluées – urgence positive, urgence négative, défaut de persévérance et défaut de planification – ne correspondent pas complètement aux composantes « défaut d'inhibition » et « choix impulsif ».

6) Ouverture

Afin de compléter les résultats obtenus sur cette études, des analyses statistiques plus poussées pourraient être pratiquées, afin notamment de limiter les biais cités plus haut. Compte tenu des résultats montrant une différence significative sur les scores d'impulsivité entre les différents groupes, une analyse de médiation pourrait être menée pour cette variable. Si l'on part de l'hypothèse que le TDAH exerce une influence sur le TLUO via sa

valence d'impulsivité, une telle analyse permettrait une meilleure compréhension de cette médiation d'effet.

Notre étude ne faisait d'ailleurs pas la distinction entre les différents sous-types de TDAH, ce qui aurait pu être une dimension intéressante à développer, afin de pouvoir identifier des symptômes plus particulièrement associés au TLUO.

Afin de davantage affiner les connaissances sur les liens entre TDAH et addiction aux opiacés, d'autres études pourraient être menées à l'avenir. Une étude de type longitudinale prospective de grande ampleur menée sur des patients présentant un TDAH pourrait permettre d'évaluer une relation de cause à effet spécifique entre TDAH et TLUO. Ce dernier trouble étant toutefois peu fréquent, une telle étude nécessiterait un grand nombre de patients inclus pour pouvoir recueillir des résultats significatifs.

Une étude de type cas témoin comparant sujets TDAH et sujets sains pourrait permettre une comparaison de la prévalence du TDAH entre ces deux populations, tout en appariant sur d'éventuels facteurs de confusion tels que les comorbidités psychiatriques et addictives ou encore l'impulsivité.

CONCLUSION

Les résultats de notre étude confirment que le TDAH est associé à un début plus précoce de l'addiction aux opiacés, ainsi qu'à une plus grande fréquence des comorbidités addictives. La revue de littérature est congruente avec ces résultats, et rapporte de maune plus grande sévérité des troubles, ainsi qu'une plus grande fréquence des comorbidités psychiatriques et addictologiques. Ces résultats sont également constatés pour d'autres troubles de l'usage de substances, sans présumer de la nature du produit consommé.

Le TDAH et les troubles addictifs, dont le TLUO, partagent des facteurs de risque communs et leurs mécanismes physiopathologiques, bien qu'encore partiellement compris, semblent se recouper.

Notre étude ne démontrait pas de lien de cause à effet entre TDAH et TLUO, mais il a été montré qu'une prise en charge précoce du TDAH chez les enfants atteint permettait une prévention des troubles de l'usage de substance ultérieur, suggérant donc que les troubles addictifs pourraient partiellement découler d'une symptomatologie du TDAH. Le rôle de l'impulsivité semble particulièrement prépondérant dans les liens entre TDAH et troubles addictifs, étant l'un des principaux dénominateurs communs dans leurs mécanismes. Ce rôle pourrait être davantage exploré dans des études ultérieures.

En terme d'implications pratiques, cette étude souligne tout d'abord la nécessité de dépister le TDAH chez les patients consultant pour un TLUO, ce qui pourrait être fait de façon systématique lors des mises sous TSO. Compte tenu de la plus grande précocité des consommations, une prévention ciblée sur les troubles addictifs et un suivi impliquant une recherche systématique de ces troubles pourraient être proposés aux jeunes patients avec un TDAH.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, Kreiner P, Eadie JL, Clark TW, et al. The prescription opioid and heroin crisis: a public health approach to an epidemic of addiction. *Annu Rev Public Health*. 18 mars 2015;36:559-74.
2. Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. The changing face of heroin use in the United States: a retrospective analysis of the past 50 years. *JAMA Psychiatry*. 1 juill 2014;71(7):821-6.
3. Reynaud M, Karila L, Aubin H-J, Benyamina A. *Traité d'Addictologie 2ème édition*. Lavoisier. 741 p.
4. Clark RE, Baxter JD, Aweh G, O'Connell E, Fisher WH, Barton BA. Risk Factors for Relapse and Higher Costs Among Medicaid Members with Opioid Dependence or Abuse: Opioid Agonists, Comorbidities, and Treatment History. *J Subst Abuse Treat*. 1 oct 2015;57:75-80.
5. Hser Y-I, Evans E, Grella C, Ling W, Anglin D. Long-term course of opioid addiction. *Harv Rev Psychiatry*. avr 2015;23(2):76-89.
6. Krausz M, Verthein U, Degkwitz P. Psychiatric comorbidity in opiate addicts. *Eur Addict Res*. juin 1999;5(2):55-62.
7. Collège des Enseignants de Psychiatrie, Association pour l'Enseignement de la Sémiologie Psychiatrique. *Référentiel de psychiatrie et addictologie. 2ème édition*. Presses Universitaires François Rabelais; 2016.
8. Weibel S, Menard O, Ionita A, Boumendjel M, Cabelguen C, Kraemer C, et al. Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *L'Encéphale*. févr 2020;46(1):30-40.
9. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. avr 2006;163(4):716-23.
10. Torgersen T, Gjervan B, Rasmussen K. ADHD in adults: A study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *ADHD ADULTS*. 60(01):6.
11. Ginsberg Y, Quintero J, Anand E, Casillas M, Upadhyaya HP. Underdiagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014;16(3):PCC.13r01600.
12. Collins SL, Levin FR, Foltin RW, Kleber HD, Evans SM. Response to cocaine, alone and in combination with methylphenidate, in cocaine abusers with ADHD. *Drug Alcohol Depend*. 28 avr 2006;82(2):158-67.
13. Vogel M, Bucher P, Strasser J, Liechti ME, Krähenbühl S, Dürsteler KM. Similar and Different? Subjective Effects of Methylphenidate and Cocaine in Opioid-Maintained Patients. *J Psychoactive Drugs*. 14 mars 2016;48(2):93-100.
14. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. avr 2014;43(2):434-42.

15. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. Ward. 2000. 1002 p.
16. Lecendreux M, Konofal E, Faraone SV. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and associated features among children in France. *J Atten Disord.* août 2011;15(6):516-24.
17. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics.* juill 2012;9(3):490-9.
18. Caci HM, Morin AJS, Tran A. Prevalence and correlates of attention deficit hyperactivity disorder in adults from a French community sample. *J Nerv Ment Dis.* avr 2014;202(4):324-32.
19. Comorbidity in ADHD: Implications for Research, Practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1 août 1997;36(8):1065-79.
20. Biederman J, Ball SW, Monuteaux MC, Mick E, Spencer TJ, McCREARY M, et al. New Insights Into the Comorbidity Between ADHD and Major Depression in Adolescent and Young Adult Females. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* avr 2008;47(4):426-34.
21. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet Lond Engl.* 8 févr 2020;395(10222):450-62.
22. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology* 4th edition. 2013. (Cambridge Medicine).
23. Purper-Ouakil D, Lepagnol-Bestel A-M, Grosbellet E, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiologie du trouble déficit de l'attention/ hyperactivité. *médecine/sciences.* 1 mai 2010;26(5):487-96.
24. Gallo EF, Posner J. Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *Lancet Psychiatry.* juin 2016;3(6):555-67.
25. Brophy K, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M. Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population. *Mol Psychiatry.* 2002;7(8):913-7.
26. Williams NM, Zaharieva I, Martin A, Langley K, Mantripragada K, Fossdal R, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet.* 23 oct 2010;376(9750):1401-8.
27. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. sept 2007;96(9):1269-74.
28. Storebø OJ, Rasmussen PD, Simonsen E. Association Between Insecure Attachment and ADHD: Environmental Mediating Factors. *J Atten Disord.* févr 2016;20(2):187-96.
29. Capusan AJ, Kuja-Halkola R, Bendtsen P, Viding E, McCrory E, Marteinsdottir I, et al. Childhood maltreatment and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in adults: a large twin study. *Psychol Med.* sept 2016;46(12):2637-46.
30. Babenko O, Kovalchuk I, Metz GAS. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neurosci Biobehav Rev.* janv 2015;48:70-91.
31. Bange F. *Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité.* 2014. (Dunod).

32. Mirsky AF, Anthony BJ, Duncan CC, Ahearn MB, Kellam SG. Analysis of the elements of attention: A neuropsychological approach. *Neuropsychol Rev.* 1 juin 1991;2(2):109-45.
33. Faraone SV, Rostain AL, Blader J, Busch B, Childress AC, Connor DF, et al. Practitioner Review: Emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder - implications for clinical recognition and intervention. *J Child Psychol Psychiatry.* févr 2019;60(2):133-50.
34. Shaw P, Stringaris A, Nigg J, Leibenluft E. Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* mars 2014;171(3):276-93.
35. Résumé des caractéristiques du produit - RITALINE L.P. 10 mg, gélule à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61810983&typedoc=R>
36. Maia CRM, Cortese S, Caye A, Deakin TK, Polanczyk GV, Polanczyk CA, et al. Long-Term Efficacy of Methylphenidate Immediate-Release for the Treatment of Childhood ADHD. *J Atten Disord.* janv 2017;21(1):3-13.
37. Coghill DR, Seth S, Pedroso S, Usala T, Currie J, Gagliano A. Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 15 oct 2014;76(8):603-15.
38. Fredriksen M, Peleikis DE. Long-Term Pharmacotherapy of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Literature Review and Clinical Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* janv 2016;118(1):23-31.
39. Beck F, Richard J-B, Guignard R, Nézet OL, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2014. :7.
40. Martins SS, Sarvet A, Santaella-Tenorio J, Saha T, Grant BF, Hasin DS. Changes in US Lifetime Heroin Use and Heroin Use Disorder: Prevalence From the 2001-2002 to 2012-2013 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JAMA Psychiatry.* 1 mai 2017;74(5):445-55.
41. Han B, Volkow ND, Compton WM, McCance-Katz EF. Reported Heroin Use, Use Disorder, and Injection Among Adults in the United States, 2002-2018. *JAMA.* 11 févr 2020;323(6):568-71.
42. Minozzi S, Amato L, Davoli M. Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: a systematic review. *Addict Abingdon Engl.* avr 2013;108(4):688-98.
43. Darke S, Mills KL, Ross J, Teesson M. Rates and correlates of mortality amongst heroin users: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS), 2001-2009. *Drug Alcohol Depend.* 1 juin 2011;115(3):190-5.
44. Évolution du nombre de décès par surdose - OFDT [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/evolution-du-nombre-de-deces-par-surdose/>
45. Moninka H, Lichenstein S, Yip SW. Current understanding of the neurobiology of opioid use disorder: An overview. *Curr Behav Neurosci Rep.* 15 mars 2019;6(1):1-11.

46. Darcq E, Kieffer BL. Opioid receptors: drivers to addiction? *Nat Rev Neurosci.* août 2018;19(8):499-514.
47. Wise RA, Koob GF. The development and maintenance of drug addiction. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* janv 2014;39(2):254-62.
48. American Psychiatric Association. *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* 2015. (Elsevier Masson).
49. Darke S, McDonald S, Kaye S, Torok M. Comparative patterns of cognitive performance amongst opioid maintenance patients, abstinent opioid users and non-opioid users. *Drug Alcohol Depend.* 1 déc 2012;126(3):309-15.
50. Prosser J, London ED, Galyner II. Sustained attention in patients receiving and abstinent following methadone maintenance treatment for opiate dependence: Performance and neuroimaging results. *Drug Alcohol Depend.* 1 oct 2009;104(3):228-40.
51. Specka M, Finkbeiner T, Lodemann E, Leifert K, Kluwig J, Gastpar M. Cognitive-motor performance of methadone-maintained patients. *Eur Addict Res.* mars 2000;6(1):8-19.
52. Pau CWH, Lee TMC, Chan SF. The impact of heroin on frontal executive functions. *Arch Clin Neuropsychol.* 1 oct 2002;17(7):663-70.
53. Davis PE, Liddiard H, McMillan TM. Neuropsychological deficits and opiate abuse. *Drug Alcohol Depend.* 1 juin 2002;67(1):105-8.
54. Loeber S, Nakovics H, Kniest A, Kiefer F, Mann K, Croissant B. Factors affecting cognitive function of opiate-dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 1 janv 2012;120(1):81-7.
55. Résumé des caractéristiques du produit - CHLORHYDRATE DE METHADONE ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS 10 mg/7,5 ml, sirop en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68874401&typedoc=R>
56. Résumé des caractéristiques du produit - BUPRENORPHINE ARROW 0,4 mg, comprimé sublingual - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62368639&typedoc=R>
57. Eyre SL, Rounsaville BJ, Kleber HD. History of childhood hyperactivity in a clinic population of opiate addicts. *J Nerv Ment Dis.* sept 1982;170(9):522-9.
58. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, van den Brink W, Smit F, Crunelle CL, Swets M, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend.* 1 avr 2012;122(1):11-9.
59. Subramaniam GA, Stitzer MA. Clinical characteristics of treatment-seeking prescription opioid vs. heroin-using adolescents with opioid use disorder. *Drug Alcohol Depend.* 1 avr 2009;101(1):13-9.

60. King VL, Brooner RK, Kidorf MS, Stoller KB, Mirsky AF. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Treatment Outcome in Opioid Abusers Entering Treatment. *J Nerv Ment Dis.* août 1999;187(8):487-95.
61. Modestin J, Matutat B, Würmle O. Antecedents of opioid dependence and personality disorder: attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 21 mars 2001;251(1):42-7.
62. Peles E, Schreiber S, Sutzman A, Adelson M. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder among Former Heroin Addicts Currently in Methadone Maintenance Treatment. *Psychopathology.* 2012;45(5):327-33.
63. Fiksdal Abel K, Ravndal E, Clausen T, Bramness JG. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms are Common in Patients in Opioid Maintenance Treatment. *Eur Addict Res.* 2017;23(6):298-305.
64. Liao Y-T, Chen C-Y, Ng M-H, Huang K-Y, Shao W-C, Lin T-Y, et al. Depression and severity of substance dependence among heroin dependent patients with ADHD symptoms. *Am J Addict.* 2017;26(1):26-33.
65. Carpentier PJ, van Gogh MT, Knapen LJM, Buitelaar JK, De Jong CAJ. Influence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Conduct Disorder on Opioid Dependence Severity and Psychiatric Comorbidity in Chronic Methadone-Maintained Patients. *Eur Addict Res.* 2011;17(1):10-20.
66. Coppola M, Sacchetto G, Mondola R, Coppola M, Sacchetto G, Mondola R. Craving for heroin: difference between methadone maintenance therapy patients with and without ADHD. *Trends Psychiatry Psychother.* mars 2019;41(1):83-6.
67. Karlstad Ø, Furu K, Skurtveit S, Selmer R. Prescribing of Drugs for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Opioid Maintenance Treatment Patients in Norway. *Eur Addict Res.* 2014;20(2):59-65.
68. Arias AJ, Gelernter J, Chan G, Weiss RD, Brady KT, Farrer L, et al. Correlates of co-occurring ADHD in drug-dependent subjects: Prevalence and features of substance dependence and psychiatric disorders. *Addict Behav.* 1 sept 2008;33(9):1199-207.
69. Daigre C, Terán A, García-Vicent V, Roncero C. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad y dependencia de sustancias depresoras. Una revisión. *Adicciones.* 1 juill 2013;25(2):171-86.
70. Lugoboni F, Levin FR, Pieri MC, Manfredini M, Zamboni L, Somaini L, et al. Co-occurring Attention Deficit Hyperactivity Disorder symptoms in adults affected by heroin dependence: Patients characteristics and treatment needs. *Psychiatry Res.* 1 avr 2017;250:210-6.
71. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend.* 1 févr 2006;81(2):137-48.
72. Abel KF, Bramness JG, Martinsen EW. Stimulant Medication for ADHD in Opioid Maintenance Treatment. *J Dual Diagn.* janv 2014;10(1):32-8.

73. Blix O, Dalteg A, Nilsson P. Treatment of Opioid Dependence and ADHD/ADD with Opioid Maintenance and Central Stimulants. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 1 mars 2009;11.
74. Pérez de los Cobos J, Siñol N, Pérez V, Trujols J. Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in co-morbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction: Adult ADHD and addiction. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2014;77(2):337-56.
75. Vold JH, Aas C, Skurtveit S, Odsbu I, Chalabianloo F, Halmøy A, et al. Dispensation of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in patients receiving opioid agonist therapy; a national prospective cohort study in Norway from 2015 to 2017. *BMC Psychiatry.* 12 mars 2020;20:119.
76. Vold JH, Aas C, Skurtveit S, Odsbu I, Chalabianloo F, Reutfors J, et al. Potentially addictive drugs dispensing to patients receiving opioid agonist therapy: a register-based prospective cohort study in Norway and Sweden from 2015 to 2017. *BMJ Open.* 7 août 2020;10(8):e036860.
77. Ornoy A, Finkel-Pekarsky V, Peles E, Adelson M, Schreiber S, Ebstein PR. ADHD risk alleles associated with opiate addiction: study of addicted parents and their children. *Pediatr Res.* août 2016;80(2):228-36.
78. Maremmani I, Gerra G, Ripamonti IC, Mugelli A, Allegri M, Viganò R, et al. The prevention of analgesic opioids abuse: expert opinion. :4.
79. Cheung CHM, Rijdsdijk F, McLoughlin G, Faraone SV, Asherson P, Kuntsi J. Childhood predictors of adolescent and young adult outcome in ADHD. *J Psychiatr Res.* 1 mars 2015;62:92-100.
80. Murphy KR, Barkley RA, Bush T. YOUNG ADULTS WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: SUBTYPE DIFFERENCES IN COMORBIDITY, EDUCATIONAL, AND CLINICAL HISTORY: *J Nerv Ment Dis.* mars 2002;190(3):147-57.
81. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry.* 2004;45(2):195-211.
82. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Conduct and attentional problems in childhood and adolescence and later substance use, abuse and dependence: results of a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend.* avr 2007;88 Suppl 1:S14-26.
83. Nock MK, Kazdin AE, Hiripi E, Kessler RC. Prevalence, Subtypes, and Correlates of DSM-IV Conduct Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med.* mai 2006;36(5):699-710.
84. Elkins IJ, McGue M, Iacono WG. Prospective Effects of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Conduct Disorder, and Sex on Adolescent Substance Use and Abuse. *Arch Gen Psychiatry.* 1 oct 2007;64(10):1145.
85. Carpentier P-J, Knapen LJM, van Gogh MT, Buitelaar JK, De Jong CAJ. Addiction in Developmental Perspective: Influence of Conduct Disorder Severity, Subtype, and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder on Problem Severity and Comorbidity in Adults with Opioid Dependence. *J Addict Dis.* 1 janv 2012;31(1):45-59.
86. Rodríguez-Llera MC, Domingo-Salvany A, Brugal MT, Silva TC, Sánchez-Niubó A, Torrens M. Psychiatric comorbidity in young heroin users. *Drug Alcohol Depend.* 1 sept 2006;84(1):48-55.

87. Darke S, Williamson A, Ross J, Teesson M, Lynskey M. Borderline personality disorder, antisocial personality disorder and risk-taking among heroin users: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Drug Alcohol Depend.* 9 avr 2004;74(1):77-83.
88. Ramos-Quiroga JA, Nasillo V, Richarte V, Corrales M, Palma F, Ibáñez P, et al. Criteria and Concurrent Validity of DIVA 2.0: A Semi-Structured Diagnostic Interview for Adult ADHD. *J Atten Disord.* août 2019;23(10):1126-35.
89. Capusan AJ, Bendtsen P, Marteinsdottir I, Larsson H. Comorbidity of Adult ADHD and Its Subtypes With Substance Use Disorder in a Large Population-Based Epidemiological Study. *J Atten Disord.* oct 2019;23(12):1416-26.
90. Levin FR, Evans SM, Vosburg SK, Horton T, Brooks D, Ng J. Impact of attention-deficit hyperactivity disorder and other psychopathology on treatment retention among cocaine abusers in a therapeutic community. *Addict Behav.* déc 2004;29(9):1875-82.
91. Humfleet GL, Prochaska JJ, Mengis M, Cullen J, Muñoz R, Reus V, et al. Preliminary evidence of the association between the history of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and smoking treatment failure. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* juin 2005;7(3):453-60.
92. Wilens TE, Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis.* août 1997;185(8):475-82.
93. Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in comorbid adult attentiondeficit/hyperactivity disorder and addiction. :20.
94. Urcelay GP, Dalley JW. Linking ADHD, impulsivity, and drug abuse: a neuropsychological perspective. *Curr Top Behav Neurosci.* 2012;9:173-97.
95. Serra-Pinheiro MA, Coutinho ESF, Souza IS, Pinna C, Fortes D, Araújo C, et al. Is ADHD a Risk Factor Independent of Conduct Disorder for Illicit Substance Use? A Meta-Analysis and Metaregression Investigation. *J Atten Disord.* août 2013;17(6):459-69.
96. Dalsgaard S, Mortensen PB, Frydenberg M, Thomsen PH. ADHD, stimulant treatment in childhood and subsequent substance abuse in adulthood — A naturalistic long-term follow-up study. *Addict Behav.* janv 2014;39(1):325-8.
97. Grall-Bronnec M, Laforgue E-J, Challet-Bouju G, Cholet J, Hardouin J-B, Leboucher J, et al. Prevalence of Coadictions and Rate of Successful Treatment Among a French Sample of Opioid-Dependent Patients With Long-Term Opioid Substitution Therapy: The OPAL Study. *Front Psychiatry.* 17 oct 2019;10:726.
98. Victorri-Vigneau C, Verstuyft C, Bouquié R, Laforgue E, Hardouin J, Leboucher J, et al. Relevance of *CYP2B6* and *CYP2D6* genotypes to methadone pharmacokinetics and response in the OPAL study. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2019;85(7):1538-43.
99. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* juin 1993;150(6):885-90.

100. Romo L, Legauffre C, Mille S, Chèze N, Fougères A-L, Marquez S, et al. Propriétés psychométriques des versions françaises des échelles d'hyperactivité de Wender (WURS) et de l'Échelle de déficit d'attention de Brown (ADD). *L'Encéphale*. 1 oct 2010;36(5):380-9.
101. Kessler RC, Adler LA, Gruber MJ, Sarawate CA, Spencer T, Van Brunt DL. Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *Int J Methods Psychiatr Res*. 14 mai 2007;16(2):52-65.
102. Hesse M. The ASRS-6 Has Two Latent Factors: Attention Deficit and Hyperactivity. *J Atten Disord*. 1 avr 2013;17(3):203-7.
103. Billieux J, Rochat L, Ceschi G, Carré A, Offerlin-Meyer I, Defeldre A-C, et al. Validation of a short French version of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale. *Compr Psychiatry*. juill 2012;53(5):609-15.
104. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci*. nov 2005;8(11):1450-7.
105. Graaf R de, Kessler RC, Fayyad J, Have M ten, Alonso J, Angermeyer M, et al. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med*. 1 déc 2008;65(12):835-42.
106. Polderman TJC, Boomsma DI, Bartels M, Verhulst FC, Huizink AC. A systematic review of prospective studies on attention problems and academic achievement. *Acta Psychiatr Scand*. oct 2010;122(4):271-84.
107. Ameringer KJ, Leventhal AM. Associations between Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptom Domains and DSM-IV Lifetime Substance Dependence. *Am J Addict*. 2013;22(1):23-32.
108. Crunelle CL, van den Brink W, Moggi F, Konstenius M, Franck J, Levin FR, et al. International Consensus Statement on Screening, Diagnosis and Treatment of Substance Use Disorder Patients with Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Addict Res*. 2018;24(1):43-51.
109. Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. avr 2011;31(3):328-41.
110. Verschave M. Le trouble hyperactif avec déficit de l'attention de l'adulte chez les patients dépendants des opiacés [Internet] [These de doctorat]. Montpellier 1; 2011 [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2011MON11100>
111. Katzman MA. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. 2017;15.
112. Brevik EJ, Lundervold AJ, Haavik J, Posserud M-B. Validity and accuracy of the Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Self-Report Scale (ASRS) and the Wender Utah Rating Scale (WURS) symptom checklists in discriminating between adults with and without ADHD. *Brain Behav*. 2020;10(6):e01605.

113. Biederman J. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Selective Overview. *Biol Psychiatry*. juin 2005;57(11):1215-20.
114. Ortal S, van de Glind G, Johan F, Itai B, Nir Y, Iliyan I, et al. The Role of Different Aspects of Impulsivity as Independent Risk Factors for Substance Use Disorders in Patients with ADHD: A Review. *Curr Drug Abuse Rev*. 2015;8(2):119-33.
115. Evenden J. Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 mars 1999;13(2):180-92.
116. Perry JL, Carroll ME. The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 sept 2008;200(1):1-26.
117. Mitchell MR, Potenza MN. Addictions and Personality Traits: Impulsivity and Related Constructs. *Curr Behav Neurosci Rep*. 1 mars 2014;1(1):1-12.
118. Whiteside SP, Lynam DR. The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personal Individ Differ*. 1 mars 2001;30(4):669-89.
119. Kozak K, Lucatch AM, Lowe DJE, Balodis IM, MacKillop J, George TP. The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: implications for treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1451(1):71-91.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères diagnostiques du TDAH selon le DSM-5

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

A1. Inattention : Six (ou plus) des symptômes suivants ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a directement des conséquences négatives sur les activités sociales et académiques/professionnelles :

Remarque : les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement d'opposition, d'une déficience, hostilité, ou de l'incompréhension de tâches ou d'instructions. Pour les grands adolescents et les adultes (âgés de 17 ans et plus), au moins 5 symptômes sont exigés.

- a) Souvent ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités (ex : néglige ou oublie des détails, le travail n'est pas précis).
- b) A souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux (ex : a du mal à rester concentré durant un cours, une conversation, la lecture d'un texte long).
- c) Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement (ex : leur esprit paraît ailleurs, même en l'absence d'une distraction manifeste).
- d) Souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (ex : commence le travail mais perd vite le fil et est facilement distrait).
- e) A souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités (ex : difficultés à gérer des tâches séquentielles ; difficultés à conserver ses outils et ses affaires personnelles en ordre ; complique et désorganise le travail ; gère mal le temps ; ne respecte pas les délais fixés).
- f) Souvent évite, a en aversion, ou fait à contre-cœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (ex : le travail scolaire ou les devoirs à la maison ; pour les adolescents et les adultes, préparation de rapports, formulaires à remplir, revoir un long article).
- g) Perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (matériel scolaire, crayons, livres, outils, portefeuille, clés, papiers, lunettes, téléphone mobile).
- h) Souvent se laisse facilement distraire par des stimuli externes (pour les adolescents et les adultes, cela peut inclure passer du « coq à l'âne »).
- i) A des oublis fréquents dans la vie quotidienne (ex : faire les corvées, les courses ; pour les adolescents et les adultes, répondre à ses appels, payer ses factures, respecter ses rendez-vous).

A2. Hyperactivité et impulsivité

Six (ou plus) des symptômes suivants ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a un retentissement négatif directe sur les activités sociales et académiques/professionnelles :

Remarque : les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement d'opposition, d'une déficience, hostilité, ou de l'incompréhension de tâches ou d'instructions. Pour les grands adolescents et les adultes (âgés de 17 ans et plus), au moins 5 symptômes sont exigés.

- a) Remue souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège.
- b) Se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis (ex : se lève de sa place en classe, au bureau ou à son travail, ou dans d'autres situation qui nécessitent de rester assis).
- c) Souvent, court ou grimpe partout, dans les situations où cela est inapproprié (remarque : chez les adolescents ou les adultes, cela peut se limiter à un sentiment d'agitation).
- d) A souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir.
- e) Est souvent "sur la brèche" ou agit souvent comme s'il était "monté sur ressorts" (ex : incapable ou inconfortable de se tenir immobile pendant un long moment, comme dans les

restaurants, les réunions ; peut être perçu par les autres comme agité, ou comme difficile à suivre).

f) Souvent, parle trop.

g) Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée (ex : termine la phrase de leur interlocuteurs ; ne peut attendre son tour dans une conversation).

h) A souvent du mal à attendre son tour (ex : lorsque l'on fait la queue)

i) Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (ex : fait irruption dans les conversations, les jeux ou les activités ; peut commencer à utiliser les biens d'autrui, sans demander ou recevoir leur autorisation ; pour les adolescents et les adultes, peut s'immiscer ou s'imposer et reprendre ce que d'autres font).

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

Critères C : Certains des symptômes d'inattention ou d'hyperactivité/impulsivité sont présents dans deux ou plus de deux types d'environnement différents (ex : à la maison, l'école, ou le travail ; avec des amis ou des relations ; dans d'autres activités).

Critères D : On doit clairement mettre en évidence une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel et de la qualité de vie

Critères E : Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'une schizophrénie, ou d'un autre trouble psychotique, et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif, trouble de la personnalité, intoxication par une prise de substance ou son arrêt).

Annexe 2 : Critères diagnostiques du trouble de l'usage de substances selon le DSM-5

Critères A : Mode d'usage problématique des opiacés conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins deux des manifestations suivantes, au cours d'une période de 12 mois :

1. Les opiacés sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévue
2. Il y a un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'usage d'opiacés
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opiacés, à utiliser des opiacés ou à récupérer de leurs effets
4. Envie impérieuse (craving), fort désir ou besoin pressant d'utiliser les opiacés
5. Usage répété d'opiacés conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
6. Usage continu d'opiacés malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opiacés
7. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage d'opiacés
8. Usage répété d'opiacés dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
9. L'usage d'opiacés est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par les opiacés.
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. Besoin de quantités notablement plus fortes d'opiacés pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. Effet notablement diminué en cas d'usage continu de la même quantité d'opiacés

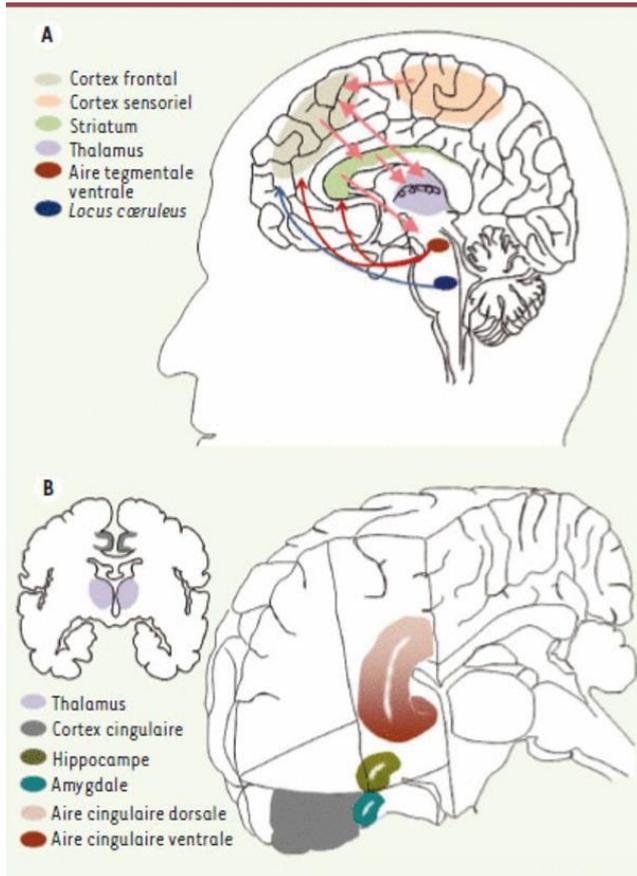
NB : ce critère n'est pas considéré comme valable pour ceux qui prennent les opiacés uniquement sous surveillance médicale

11. Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- a. Syndrome de sevrage caractéristique des opiacés
- b. Les opiacés (ou une substance très proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

NB : Ce critère n'est pas considéré comme valable pour ceux qui prennent les opiacés uniquement sous surveillance médicale.

Annexe 3 : Représentation schématique des régions cérébrales impliquées dans le TDAH (23)



A. Illustration des connexions cortico-striatales, sensori-frontales et des interactions thalamo-cingulaires. De plus, les structures corticales sont modulées par des afférences noradrénergiques et dopaminergiques provenant du tronc cérébral (respectivement locus coeruleus et aire tegmentale ventrale). **B.** Illustration de la localisation du cortex cingulaire avec les aires corticales cingulaires dorsales et ventrales qui interagissent avec d'autres structures du système limbique, en particulier l'amygdale et l'hippocampe.

Grille d'auto-évaluation des symptômes pour les adultes atteints du TDAH (ASRS-v1.1)

Nom du Patient	Date d'aujourd'hui				
<p>Veillez répondre aux questions ci-dessous. Chacune d'elle correspond à un critère particulier. Vous devrez y répondre en vous basant sur l'échelle qui se trouve à la droite de la page. Pour répondre, faites un 'X' dans la case qui correspond le plus à comment vous vous êtes senti ou conduit au cours des six derniers mois. Veuillez par la suite remettre cette liste, complétée, à votre professionnel de la santé. Vous pourrez alors en discuter avec lui lors de votre prochaine rencontre.</p>	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
1. À quelle fréquence avez vous de la difficulté à finaliser un projet, une fois que le gros du travail a été effectué?					
2. À quelle fréquence avez vous de la difficulté à établir les priorités lorsque vous devez effectuer une tâche qui requiert de l'organisation?					
3. À quelle fréquence avez vous de la difficulté à vous souvenir de vos rendez vous ou de vos obligations sociales?					
4. À quelle fréquence repoussez vous ou évitez vous les tâches qui nécessitent beaucoup de concentration?					
5. À quelle fréquence ressentez-vous la bougeotte motrice de vos mains ou vos pieds lorsque vous devez rester dans une position assise pour une longue période?					
6. À quelle fréquence vous sentez vous hyperactif ou contraint lorsque vous devez accomplir des tâches, à quelle fréquence vous sentez vous comme une dynamo?					

Partie A

Enfant et/ou adolescent, j'étais (ou j'avais)	pas du tout ou très légèrement	légèrement	modérément	assez	beaucoup
1. Des problèmes de concentration. J'étais facilement distrait(e)	0	0	0	0	0
2. Anxieux. Je me faisais du souci	0	0	0	0	0
3. Nerveux. Je ne tenais pas en place	0	0	0	0	0
4. Inattentif(ve), rêveur(se)	0	0	0	0	0
5. Facilement en colère, « soupe au lait »	0	0	0	0	0
6. Des éclats d'humeur, des accès de colère	0	0	0	0	0
7. Des difficultés à me tenir aux choses, à mener mes projets jusqu'à la fin, à finir les choses commencées	0	0	0	0	0
8. Têtu(e), obstiné(e)	0	0	0	0	0
9. Triste ou cafardeux(se), déprimé(e), malheureux(se).	0	0	0	0	0
10. Désobéissant(e) envers mes parents, rebelle, effronté(e)	0	0	0	0	0
11. Mauvaise opinion de moi même	0	0	0	0	0
12. Irritable	0	0	0	0	0
13. D'humeur changeante avec des hauts et des bas	0	0	0	0	0
14. En colère	0	0	0	0	0
15. Impulsif(ve). J'agissais sans réfléchir	0	0	0	0	0
16. Tendance à être immature	0	0	0	0	0
17. Culpabilisé(e), plein(e) de regrets	0	0	0	0	0
18. Je pouvais perdre le contrôle de moi-même	0	0	0	0	0
19. Tendance à être ou à agir de façon irrationnelle	0	0	0	0	0
20. Impopulaire auprès des autres enfants. Je ne gardais pas longtemps mes amis ou je ne m'entendais pas avec les autres enfants	0	0	0	0	0
21. Du mal à voir les choses du point de vue de quelqu'un d'autre	0	0	0	0	0
22. Des ennuis avec les autorités, des ennuis à l'école, convoqué(e) par le directeur	0	0	0	0	0
23. Dans l'ensemble, un élève peu doué, apprenant lentement	0	0	0	0	0
24. Des difficultés en mathématiques ou avec les chiffres	0	0	0	0	0
25. En dessous de mon potentiel	0	0	0	0	0

Annexe 6 : Short UPPS

	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt en désaccord	Tout à fait en désaccord
1 D'habitude je réfléchis soigneusement avant de faire quoi que ce soit.	1	2	3	4
2 Quand je suis vraiment enthousiaste, j'ai tendance à ne pas penser aux conséquences de mes actions.	1	2	3	4
3 J'aime parfois faire des choses qui sont un petit peu effrayantes.	1	2	3	4
4 Quand je suis contrarié(e), j'agis souvent sans réfléchir.	1	2	3	4
5 Je préfère généralement mener les choses jusqu'au bout.	1	2	3	4
6 Ma manière de penser est d'habitude réfléchie et méticuleuse.	1	2	3	4
7 Quand la discussion s'échauffe, je dis souvent des choses que je regrette ensuite.	1	2	3	4
8 J'achève ce que je commence.	1	2	3	4
9 J'éprouve du plaisir à prendre des risques.	1	2	3	4
10 Quand je suis ravi(e), je ne peux pas m'empêcher de m'emballer.	1	2	3	4
11 Une fois que je commence un projet, je le termine presque toujours.	1	2	3	4
12 J'aggrave souvent les choses parce que j'agis sans réfléchir quand je suis contrarié(e).	1	2	3	4
13 D'habitude je me décide après un raisonnement bien mûri.	1	2	3	4
14 Je recherche généralement des expériences et sensations nouvelles et excitantes.	1	2	3	4
15 Quand je suis vraiment enthousiaste, j'agis souvent sans réfléchir.	1	2	3	4
16 Je suis une personne productive qui termine toujours son travail.	1	2	3	4
17 Quand je me sens rejeté(e), je dis souvent des choses que je regrette par la suite.	1	2	3	4
18 Je me réjouis des expériences et sensations nouvelles même même si elles sont un peu effrayantes et non-conformistes.	1	2	3	4
19 Avant de me décider, je considère tous les avantages et inconvénients.	1	2	3	4
20 Quand je suis très heureux/heureuse, j'ai l'impression qu'il est normal de céder à ses envies ou de se laisser aller à des excès.	1	2	3	4

Annexe 7 : Cas clinique

Mr M. est un patient de 30 ans, consultant dans un service d'addictologie en 2019 pour trouble d'usage de substances. Le patient est vu initialement en addictologie car il décrit une amélioration de sa concentration lors des prises de méthylphénidate et de cocaïne et souhaite une prescription de méthylphénidate pour soigner ces "troubles de la concentration".

Mr M. présente un trouble lié à l'usage d'héroïne depuis l'âge de 20 ans, ainsi qu'un tabagisme actif évalué à 15 PA, un trouble de l'usage d'alcool à raison de 4 bières fortes par jour (soit 120 g d'OH par jour), des consommations occasionnelles de cocaïne et un mésusage de méthylphénidate "de rue".

Sur le plan du développement dans l'enfance, le patient évoque des troubles du comportement précoce avec une opposition, une hyperactivité, et une impulsivité avec des prises de risque qui ont augmenté à l'adolescence. Les mises en danger et l'incapacité pour ses parents à gérer sa situation, ainsi que les transgressions de la loi ont conduit à son placement en établissement de protection judiciaire de la jeunesse pour mineurs délinquants.

Ses proches rencontrés au cours d'un entretien familial planifié lors du suivi pourront confirmer ses dires en décrivant un enfant "différent des autres enfants de la fratrie", "instable psychologiquement", "intolérant aux recadrages", avec un épuisement de son entourage. La grossesse s'était déroulée sans particularité, excepté un accouchement prématuré.

Un dépistage par l'échelle ASRS-18 est retrouvé en faveur d'un potentiel TDAH. Une passation de la DIVA 2.0 est ensuite réalisée par l'addictologue qui reçoit le patient en consultation, dont les résultats sont en faveur d'un diagnostic de TDAH. L'addictologue prescrit un traitement par METHYLPHENIDATE avec un suivi addictologique rapproché. Le patient revient en consultation, avec des oublis réguliers des dates de rendez-vous, mais parvenant tout de même à adhérer à un suivi qui permet la mise en place progressive d'un traitement de substitution par BUPRENORPHINE. Au cours de la prise en charge, d'autres comorbidités sont détectées par l'addictologue, qui propose une évaluation conjointe avec un interne de psychiatrie de l'unité.

Le patient présente en effet des troubles anxieux s'exprimant par une agitation et une sensation d'être survolté, des difficultés de la concentration, une irritabilité et une agressivité verbale envers son entourage et des perturbations du sommeil. Ces symptômes persistaient malgré la prise de METHYLPHENIDATE et la bonne observance rapportée par le patient. Un diagnostic de trouble anxieux est posé. Un traitement par VENLAFAXINE est proposé, que le patient accepte, ainsi qu'une psychothérapie de soutien.

Le suivi s'estompe peu à peu au cours des mois, le patient manquant ses rendez-vous et devenant plus menaçant envers les soignants et le cadre de soins proposé en addictologie lorsqu'il s'y présente : il dit "perdre" ses ordonnances pour en avoir de nouvelles, mettant cela sur son "trouble de l'attention"; les proches, inquiets, contactent les médecins pour évoquer des surconsommations d'alcool de la part de Mr M., ses fréquentations "de dealers" et sa non observance des traitements. L'agressivité verbale et non verbale est régulièrement présente pendant les entretiens. Le patient pourra par exemple arriver avec d'autres personnes, menaçantes, pour demander à ce qu'on lui prescrive du METHYLPHENIDATE et de la BUPRENORPHINE en l'absence de l'addictologue référent.

Ces éléments remplissent les critères diagnostiques de la personnalité antisociale : mode général de mépris et de transgression des droits d'autrui avec incapacité à se conformer aux normes sociales et légales, une tendance à tromper pour un profit personnel avec des mensonges répétés, une impulsivité avec une incapacité à planifier à l'avance, une irritabilité et une agressivité, une absence de remords.

Au total, le suivi de ce patient a permis de mettre en évidence un TDAH, un TLUS dont un TLUO, des troubles anxieux et un trouble de la personnalité antisociale, ces troubles étant marqués par une forte impulsivité.

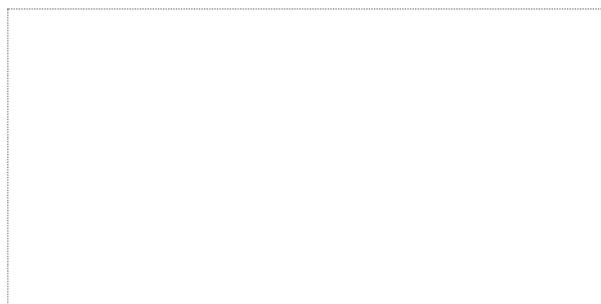
Une double prise en charge psychiatrique et addictologique a permis sur plusieurs mois de suivre le patient, et d'entraîner une amélioration de ses symptômes du TDAH et un début d'engagement dans un suivi addictologique. La multiplicité des comorbidités, notamment le trouble de la personnalité antisociale et le retentissement judiciaire associé, n'a pas permis de continuer cette prise en charge dans le cadre de soin proposé par l'hôpital.

Vu, le Président du Jury,



Professeur Marie GRALL-BRONNEC

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Clémence CABELGUEN

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : BESLOT

PRENOM : Auxane

Titre de Thèse :

Trouble Déficit de l'Attention Hyperactivité et caractéristiques de l'addiction aux opiacés chez les patients adultes sous traitement de substitution : revue de la littérature et étude transversale observationnelle

RESUME (10 lignes)

Les opiacés sont responsables de troubles addictifs sévères dont la fréquence augmente. Le TDAH, un trouble neurodéveloppemental induisant un déficit de l'attention, une hyperactivité et une impulsivité, a été mis en cause dans la genèse des troubles addictifs mais reste peu étudié dans la population des consommateurs d'opiacés. Nous proposons une revue narrative de la littérature et une étude observationnelle transversale afin d'étudier les liens entre TDAH et TLUO chez les patients adultes consommateurs d'opiacés. La littérature rapportait une prévalence élevée du TDAH chez les consommateurs d'opiacés, ainsi qu'une précocité et une sévérité plus importante du TLUO en cas de TDAH associé. Notre étude retrouvait une installation plus précoce du trouble et une association plus fréquente aux consommations d'autres substances psycho-actives. L'impulsivité semble jouer un rôle majeur dans les liens existant entre ces troubles, ce qui nécessiterait d'être exploré dans des études ultérieures. L'association fréquente de ces deux pathologies invite à rechercher systématiquement un TDAH les patients consultant pour des consommations d'opiacés.

MOTS-CLES

TDAH – OPIACES – TROUBLE DE L'USAGE DE SUBSTANCES – TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES – METHYLPHENIDATE