

**DECLARATION DE CONSENSUS INTERNATIONAL DE LA FEDERATION MONDIALE
DU TROUBLE DEFICIT D'ATTENTION / HYPERACTIVITE (TDAH) :
208 CONCLUSIONS FONDEES SUR DES PREUVES A PROPOS DU TROUBLE**

Table des matières

Points principaux.....	6
Résumé.....	6
1. Introduction.....	7
2. Méthodes.....	7
3. Vue d'ensemble des résultats.....	10
4. Un bref historique : le TDAH n'est pas un nouveau trouble.....	11
5. Comment le TDAH est-il diagnostiqué ?.....	12
6. Quelle est la fréquence du TDAH ?.....	13
7. Quelles sont les causes du TDAH ?.....	14
7.1. Causes génétiques du TDAH.....	15
7.2. Facteurs environnementaux du TDAH : exposition aux substances toxiques.....	16
7.3. Facteurs environnementaux du TDAH : carences nutritionnelles.....	17
7.3.1. Facteurs environnementaux du TDAH : événements pendant la grossesse et l'accouchement.....	18
7.4. Facteurs environnementaux du TDAH : Carence, Stress, Infection, Pauvreté et Traumatisme.....	19
8. Qu'est-ce que l'étude du cerveau des personnes avec TDAH nous a appris ?.....	20
8.1. Déficits de performance dans les processus psychologiques.....	20
8.2. Différences cérébrales dans les études de neuroimagerie.....	21
9. Quels problèmes médicaux non psychiatriques surviennent couramment chez les personnes avec TDAH ?.....	22
9.1. Obésité.....	22
9.2. Allergies et asthme.....	23
9.3. Diabète sucré.....	23
9.4. Autres troubles somatiques :.....	24
10. Quel est le retentissement du TDAH sur les patients et leurs familles ?.....	26
10.1. Qualité de vie.....	26
10.2. Retentissement émotionnel et social.....	26
10.3. Blessures accidentelles.....	27
10.4. Mort prématurée et suicide.....	27
10.5. Criminalité et délinquance.....	28
10.6. Difficultés scolaires.....	29
10.7. Troubles liés à la consommation de substances.....	29
10.8. Autres.....	29
11. Quel est le poids économique du TDAH ?.....	30
12. Quels médicaments sont sûrs et efficaces pour le traitement du TDAH ?.....	32
12.1. Effets des médicaments sur les symptômes : résultats d'essais cliniques randomisés et contrôlés.....	32
12.2. Effets des médicaments sur les retentissements fonctionnels associés au TDAH : résultats d'études naturalistes.....	33
12.3. Effets des médicaments du TDAH sur le cerveau.....	36
12.4. Effets indésirables des médicaments contre le TDAH.....	36
12.5. Mauvais usage et détournement des médicaments stimulants.....	38
13. Quels traitements non médicamenteux sont sûrs et efficaces pour le TDAH ?.....	39
13.1. Thérapies comportementales et cognitivo-comportementales.....	39
13.2. Entraînement cognitif assisté par ordinateur et neurofeedback.....	40
13.3. Suppléments, régime alimentaire et exercice.....	40
14. Discussion.....	41
Déclaration d'intérêts.....	43
Suppléments.....	43
Références.....	44

Titre court : Déclaration de consensus international de la Fédération mondiale du TDAH

Stephen V. Faraone PhDa,b,c,* sfaaraone@childpsychresearch.org, Tobias Banaschewski MD, PhDd,e,f, David Coghill MDg, Yi Zheng MDh,I,j,k,l,m, Joseph Biederman MDn,o, Mark A. Bellgrove PhD16,17p,q, Jeffrey H. Newcorn MD18,3r,c, Martin Gignac FRCPC19,20,21s,t,u, Nouf M. Al Saud22v, Iris Manor MD23,24w,x, Luis Augusto Rohde MD, PhD25y, Li Yang MD, PhDz,A,l, Samuele Cortese MD, PhDB,C,D,E,F, Doron Almagor MD, FRCPCG,H, Mark A. Stein PhDI,G, Turki H. Albatti MDK, Haya F. Aljoudi Psy.DL,M, Mohammed M.J. Alqahtani PhDN,O, Philip Asherson MRCPsych PDP, Lukoye Atwoli MD, PhDQ,R,S,T, Sven Bölte PhDU,V,W, Jan K. Buitelaar MD, PhD5X, Cleo L. Crunelle MD, PhDY,Z, David Daley PhDaa,ab, Søren Dalsgaard MD, PhDac,ad, Manfred Döepfner PhDae,af, Stacey Espinet PhDag, Michael Fitzgerald MDah, Barbara Franke PhDai,aj, Jan Haavik MD, PhDak,al, Catharina A. Hartman PhDam,an,ao,ap, Cynthia M. Hartung PhDaq, Stephen P. Hinshaw PhDar,as,at,au,av, Pieter J. Hoekstra MD, PhDaw, Chris Hollis PhD, FRCPsychE,ax,ay,az, Scott H. Kollins PhDbba,bb, J.J. Sandra Kooij MD, PhDbc,bd,be,bf, Jonna Kuntsi PhDbg, Henrik Larsson PhDbh,bi, Tingyu Li MDbj,bk,bl, Jing Liu MDz,A,l,bm,bn, Eugene Merzon MDbo,bp,bq,br,, Gregory Mattingly MDbs, Paulo Mattos MD, PhDbt,bu,bv, Suzanne McCarthy PhDbw, Amori Yee Mikami PhDbx, Brooke S.G. Molina PhDby, Joel T. Nigg PhDbz, Diane Purper-Ouakil MD, PhDca,cb, Olayinka O. Omigbodun MBBS, MPH, FMCPsychcc,cd, Guilherme V. Polanczyk MD, PhDce, Yehuda Pollak PhDcf,cg, Alison S. Poulton MDch,ci, Ravi Philip Rajkumar MDcj, Andrew Reding, Andreas Reif MDcl,cm, Katya Rubia PhDcn,b,co, Julia Rucklidge PhDcp, Marcel Romanos PhDcq,cr,cs, J. Antoni Ramos-Quiroga MD, PhDct,cu,cv,cw,cx,cy,cz, Arnt Schellekens MD, PhDda,db, Anouk Scheres PhDdc, Renata Schoeman MD, MBA, PhDdd,de,df,dg,dh,di, Julie B. Schweitzer PhDdj, Henal Shah MDdk, Mary V. Solanto Ph.D.di,dm,dn,do, Edmund Sonuga-Barke PhDdp,dq, César Soutullo MD, PhDdr,co,c, Hans-Christoph Steinhausen MD, MSc, PhD, DMScds,dt,du,dv, James M. Swanson PhDdw, Anita Thapar FRCPsych, PhDdx, Gail Tripp PhDdy, Geurt van de Glind PhDdz, Wim van den Brink MD, PhDea, Saskia Van der Oord PhDeb,ec, Andre Venter PhDed, Benedetto Vitiello MDee,ef, Susanne Walitza MD, MSceg, Yufeng Wang MD, PhDz,A,l

Références auteurs

*Departments of Psychiatry and Neuroscience and Physiology, Psychiatry Research Division, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA

^bWorld Federation of ADHD

^cAmerican Professional Society of ADHD and Related Disorders (APSARD)

^dDepartment of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

^eChild and Adolescent Psychiatrist's Representative, Zentrales-ADHS-Netz

^fThe German Association of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy

^gDepartments of Paediatrics and Psychiatry, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences, University of Melbourne, Melbourne, Australia

^hBeijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

ⁱThe National Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing, China

^jBeijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing, China

^kBeijing Institute for Brain Disorders, Beijing, China

^lAsian Federation of ADHD

^mChinese Society of Child and Adolescent Psychiatry

ⁿClinical & Research Programs in Pediatric Psychopharmacology & Adult ADHD, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

^oDepartment of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

^pTurner Institute for Brain and Mental Health and School of Psychological Sciences, Monash University, Clayton VIC, Australia

^qPresident, Australian ADHD Professionals Association (AADPA)

^rDepartments of Psychiatry and Pediatrics, Division of ADHD and Learning Disorders, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

^sDepartment of Child and Adolescent Psychiatry, Montreal Children's Hospital, MUHC, Montreal, Canada

^tChild and Adolescent Psychiatry Division, McGill University, Montreal, Canada

^uChair, Canadian ADHD Research Alliance (CADDRA)

^vChairman, Board of Directors, Saudi ADHD Society, Saudi Arabia

^wAssociate professor and head of the ADHD clinic, Geha MHC, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

^xChair, Israeli Society of ADHD (ISA)

^yDepartment of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

^zPeking University Sixth Hospital/Institute of Mental Health, National Clinical Research Center for Mental Disorders (Peking University Sixth Hospital), Beijing, China

^ANHC Key Laboratory of Mental Health (Peking University), Beijing, China

^BUniversity of Southampton, Southampton, UK

^CSolent NHS Trust, Southampton, UK

^DNew York University, New York, NY, USA ^EUniversity of Nottingham, Nottingham, UK ^FEuropean ADHD Guidelines (EAGG)

^GUniversity of Toronto, SickKids Centre for Community Mental Health, Toronto, Canada,

^HCanadian ADHD Research Alliance (CADDRA) ^IUniversity of Washington, Seattle, WA, USA ^JSeattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA

^KConsultant Child and Adolescent Psychiatrist, Member, Saudi ADHD Society Medical and Psychological Committee, Saudi Arabia

^LConsultant Clinical Neuropsychologist, King Faisal Specialist Hospital & Research Center, Riyadh, Saudi Arabia

^MSaudi ADHD Society Medical and Psychological Committee ^NClinical Psychology, King Khalid University, Abha, Saudi Arabia ^OHead of the National Research Committee, Saudi ADHD Society

^PSocial Genetic & Developmental Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology, and Neuroscience, King's College London, UK

^QDepartment of Mental Health, Moi University School of Medicine, Eldoret, Kenya

^RR&D Director, citiesRISE

^SHon Vice-President, Kenya Medical Association

^TSecretary-General, African Association of Psychiatrists

^UCenter of Neurodevelopmental Disorders (KIND) and Centre for Psychiatry Research, Karolinska Institutet & Stockholm Health Care Services, Region Stockholm, Sweden

^VChild and Adolescent Psychiatry, Stockholm Healthcare Services, Region Stockholm, Sweden

^WCurtin Autism Research Group, School of Occupational Therapy, Social Work and Speech Pathology, Curtin University, Perth, Western Australia

^XDepartment of Cognitive Neuroscience, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

^YVrije Universiteit Brussel (VUB), Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Dept. of Psychiatry, Brussel, Belgium

^ZInternational Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA), Nijmegen, The Netherlands

^{aa}Division of Psychiatry and Applied Psychology, School of Medicine University of Nottingham, Nottingham, UK

^{ab}NIHR MindTech Mental Health MedTech Cooperative & Centre for ADHD and Neurodevelopmental Disorders Across the Lifespan (CANDAL), Institute of Mental Health, University of Nottingham, Nottingham, UK

^{ac}National Centre for Register-based Research, Aarhus University, Aarhus, Denmark

^{ad}The Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research, iPSYCH, Aarhus, Denmark

^{ae}Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, School of Child and Adolescent Cognitive Behavior Therapy (AKiP), Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University Cologne, Cologne, Germany

^{af}Psychologist's Representative, Zentrales-ADHS-Netz, Germany

^{ag}Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA), Canada

^{ah}Former Professor or Child Psychiatry, Trinity College, Dublin, Ireland

^{ai}Departments of Human Genetics and Psychiatry, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

^{aj}Professional Board, ADHD Europe

^{ak}Department of Biomedicine, University of Bergen, Bergen, Norway ^{al}Division of Psychiatry, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

^{am}University of Groningen, Groningen, The Netherlands

^{an}University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

^{ao}Interdisciplinary Center Psychopathology and Emotion regulation (ICPE), Groningen, The Netherlands

^{ap}ADHD across the Lifespan Network from European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)

^{aq}Department of Psychology, University of Wyoming, Laramie, WY, USA

^{ar}University of California, Berkeley, CA, USA ^{as}University of California, San Francisco, CA, USA ^{at}American Psychological Association

^{au}Association for Psychological Science

^{av}Society for Research in Child Development

^{aw}University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Groningen, Netherlands

^{ax}Nottinghamshire Healthcare NHS Foundation Trust, Nottingham, UK

^{ay}NIHR MindTech MedTech Co-operative, Nottingham, UK ^{az}NIHR Nottingham Biomedical Research Centre, Nottingham, UK ^{ba}Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA

^{bb}Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA

^{bc}Associate Professor of Psychiatry, Amsterdam University Medical Center (VUMc), Amsterdam, The Netherlands

^{bd}Head of Dutch Expertise Center Adult ADHD, PsyQ, The Hague, The Netherlands

^{be}European Network Adult ADHD

^{bf}DIVA Foundation

^{bg}Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

^{bh}School of Medical Sciences, Örebro University, Örebro, Sweden

^{bi}Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Solna, Sweden, ^{bj}Growth, Development and Mental Health Center for Children and Adolescents, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

^{bk}National Research Center for Clinical Medicine of Child Health and Disease, Chongqing, China

^{bl}The Subspecialty Group of Developmental and Behavioral Pediatrics, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association.

^{bm}The Chinese Society of Child and Adolescent Psychiatry

^{bn}The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions

^{bo}Assistant Professor, Department of Family Medicine, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

^{bp}Head of the Department of Managed Care, Leumit Health Services, Tel Aviv, Israel,

^{bq}Executive Board Member, Israeli Society of ADHD, Israel

^{br}Chair of ADHD Section, Israeli National Diabetes Council, Israel

^{bs}Washington University, St. Louis, MO ; Midwest Research Group, St Charles, MO, St. Louis, MO, USA

^{bt}Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil ^{bu}D'Or Institute for Research and Education, Rio de Janeiro, Brazil ^{bv}Brazilian Attention Deficit Association (ABDA)

^{bw}School of Pharmacy, University College Cork, Cork, Ireland

^{bx}University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

^{by}Departments of Psychiatry, Psychology, Pediatrics, Clinical & Translational Science, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

^{bz}Center for ADHD Research, Department of Psychiatry, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA

^{ca}University of Montpellier, CHU Montpellier Saint Eloi, MPEA, Medical and Psychological Unit for Children and Adolescents (MPEA), Montpellier, France

^{cb}INSERM U 1018 CESP-Developmental Psychiatry, France

^{cc}Centre for Child & Adolescent Mental Health, College of Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria

^{cd}Department of Child & Adolescent Psychiatry, University College Hospital, Ibadan, Nigeria,

^{ce}Faculdade de Medicina FMUSP, University of São Paulo, Brazil

^{cf}Seymour Fox School of Education, The Hebrew University of Jerusalem, Israel

^{cg}The Israeli Society of ADHD (ISA), Israel

^{ch}Brain Mind Centre Nepean, University of Sydney, Sydney, Australia

^{ci}Australian ADHD Professionals Association (AADPA), Australia

^{cj}Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Pondicherry, India, ^{ck}Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

^{cm}German Psychiatric Association

^{cn}Department of Child & Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology & Neurosciences, King's College London, London, UK

^{co}European Network for Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS)

^{cp}School of Psychology, Speech and Hearing, University of Canterbury, Christchurch, New Zealand

^{cq}Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Center of Mental Health, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany

^{cr}The German Association of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Germany,

^{cs}Zentrales-ADHS-Netz

^{ct}Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Catalonia, Spain,

^{cu}Group of Psychiatry, Mental Health and Addictions, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Catalonia, Spain

^{cv}Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

^{cw}Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

^{cx}Chair of Neurodevelopmental Disorders Across Lifespan Section of European Psychiatric Association

^{cy}Board Member, International Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA), ^{cz}Board member of DIVA Foundation

^{da}Radboud University Medical Centre, Donders Institute for Brain, Cognition, and Behavior, Department of Psychiatry, Nijmegen, The Netherlands

^{db}International Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA), Nijmegen, The Netherlands

^{dc}Behavioural Science Institute, Radboud University, Nijmegen, The Netherlands

^{dd}Associate Professor and head of the MBA in Healthcare Leadership, University of Stellenbosch Business School, Cape Town, South Africa

^{de}South African Special Interest Group for Adult ADHD

^{df}The South African Society of Psychiatrists/Psychiatry Management Group management guidelines for ADHD

^{dg}World Federation of Biological Psychiatry ^{dh}American Psychiatric Association ^{di}Association for NeuroPsychoEconomics

^{dj}Department of Psychiatry and Behavioral Sciences and the Mind Institute, University of California, Davis, Sacramento, CA, USA

^{dk}Topiwala National Medical College & BYL Nair Ch. Hospital, Mumbai, India

^{dl}The Zucker School of Medicine at Hofstra-Northwell, Northwell Health, Hemstead, NY, USA ^{dm}Professional Advisory Board, Children and Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (CHADD)

^{dn}Professional Advisory Board, American Professional Society of ADHD and Related Disorders (APSARD)

^{do}Professional Advisory Board, National Center for Children with Learning Disabilities (NCLD)

^{dp}Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK

^{dq}Department of Child & Adolescent Psychiatry, Aarhus University, Aarhus, Denmark

^{dr}Louis A. Faillace MD, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA

^{ds}University of Zurich, CH, Switzerland

^{dt}University of Basel, CH, Switzerland

^{du}University of Southern Denmark, Odense, Denmark

^{dv}Centre of Child and Adolescent Mental Health, Copenhagen, Denmark ^{dww}Department of Pediatrics, University of California Irvine, Irvine, CA, USA ^{dx}Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University School of Medicine, Wales, UK, ^{dy}Human Developmental Neurobiology Unit, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University, Okinawa, Japan

^{dz}ICASA Foundation, Radboud University Medical Centre/ Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction, Nijmegen, The Netherlands

^{ea}Amsterdam University Medical Centers, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

^{eb}Psychology and Educational Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium

^{ec}European ADHD Guidelines Group

^{ed}University of the Free State, Bloemfontein, South Africa

^{ee}University of Torino, Torino, Italy

^{ef}Johns Hopkins University School of Public Health, Baltimore, MD, USA

^{eg}Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital of Psychiatry Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland

*Corresponding Author: Stephen V. Faraone, PhD Department of Psychiatry, SUNY Upstate Medical University, Institute for Human Performance, Room 3707, 505 Irving Ave. Syracuse, NY 13210.

Pour citer cet article, merci d'utiliser cette forme :

Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, Newcorn JH, Gignac M, Al Saud NM, Manor I, Rohde LA, Yang L, Cortese S, Almagor D, Stein MA, Albatti TH, Aljoudi HF, Alqahtani MMJ, Asherson P, Atwoli L, Bølte S, Buitelaar JK, Crunelle CL, Daley D, Dalsgaard S, Döpfner M, Espinet S, Fitzgerald M, Franke B, Haavik J, Hartman CA, Hartung CM, Hinshaw SP, Hoekstra PJ, Hollis C, Kollins SH, Sandra Kooij JJ, Kuntsi J, Larsson H, Li T, Liu J, Merzon E, Mattingly G, Mattos P, McCarthy S, Mikami AY, Molina BSG, Nigg JT, Purper-Ouakil D, Omigbodun OO, Polanczyk GV, Pollak Y, Poulton AS, Rajkumar RP, Reding A, Reif A, Rubia K, Rucklidge J, Romanos M, Ramos-Quiroga JA, Schellekens A, Scheres A, Schoeman R, Schweitzer JB, Shah H, Solanto MV, Sonuga-Barke E, Soutullo C, Steinhausen H-Christoph, Swanson JM, Thapar A, Tripp G, van de Glind G, Brink Wvd, Van der Oord S, Venter A, Vitiello B, Walitza S, Wang Y, The World Federation of ADHD International Consensus Statement : 208 Evidence-based Conclusions about the Disorder, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (2021), doi : <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022>

Traducteurs de la version française

Diane Purper-Ouakil MD, PhD, Université de Montpellier, CHU de Montpellier, Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France ; INSERM CESP U 1018 Psychiatry, Development and Trajectories, University of Saclay, France.

Christine Gétin, Présidente de l'association de patients TDAH, HyperSupers - TDAH France.

Hervé Caci, MD, PhD Psychiatre de l'enfant et de l'adolescent, Service de Pédiatrie, Hôpitaux pédiatriques de Nice CHU Lenval Nice, France.

François Pinabel, MD Psychiatre Attaché à La Pitié Salpêtrière Paris, France.

Jacques Bouchez Neurodevelopmental Disorders – ADHD Centre GHU Psychiatry and Neurosciences – Paris.

**DECLARATION DE CONSENSUS INTERNATIONAL DE LA FEDERATION MONDIALE
DU TROUBLE DEFICIT D'ATTENTION / HYPERACTIVITE (TDAH) :
208 CONCLUSIONS FONDEES SUR DES PREUVES A PROPOS DU TROUBLE**

Points principaux

1. Le TDAH touche 5,9% des jeunes et 2,5% des adultes.
2. La plupart des cas de TDAH sont le résultat des effets combinés de nombreux risques génétiques et environnementaux.
3. De petites différences existent entre les cerveaux des personnes avec et sans TDAH.
4. Sans traitement, le TDAH peut entraîner de nombreuses conséquences défavorables.
5. Le TDAH coûte à la société des centaines de milliards de dollars chaque année, dans le monde entier.

Résumé

Contexte :

Les idées fausses sur le TDAH stigmatisent les personnes touchées, réduisent la crédibilité des professionnels et entravent/retardent le traitement. Nous présentons des faits à haut niveau de preuve pour lutter contre ces idées fausses.

Méthodes :

Nous avons passé en revue des études de plus de 2000 participants ou des méta-analyses comptant au moins cinq études ou au moins 2000 participants. Nous avons exclu les méta-analyses qui n'évaluaient pas les biais de publication, à l'exception des méta-analyses de prévalence. Nous avons exigé que les méta-analyses en réseau présentent des comparaisons ajustées avec des diagrammes en entonnoir. Nous avons exclu les études de traitement dont les témoins étaient constitués d'enfants en liste d'attente de soins ou d'enfants avec un traitement habituel. De cette littérature, nous avons extrait des affirmations fondées sur des données probantes concernant ce trouble.

Résultats :

Nous avons généré 208 déclarations sur le TDAH étayées empiriquement. Soixante-dix neuf auteurs dans 27 pays et 6 continents soutiennent la validité empirique de ces déclarations. Le contenu de ce manuscrit est approuvé par 362 personnes qui l'ont lu et sont d'accord avec son contenu.

Conclusions :

De nombreux résultats concernant le TDAH sont étayés par des méta-analyses. Cela permet de faire des déclarations fermes sur la nature des troubles, l'évolution, les facteurs impliqués dans le devenir et les traitements des troubles qui sont utiles pour réduire les idées fausses et la stigmatisation.

Mots-clés : TDAH, diagnostic, traitement, trajectoire, évolution, génétique, cerveau

1. Introduction

Il y a près de vingt ans, une équipe internationale de scientifiques a publié la première déclaration de consensus international sur le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (Barkley, 2002). Ils ont cherché à présenter la richesse des données scientifiques attestant de la validité du TDAH en tant que trouble mental et à corriger les idées fausses qui stigmatisaient les personnes touchées, réduisaient la crédibilité des professionnels de la santé et empêchaient ou retardaient le traitement des personnes confrontées au trouble (DosReis et al., 2010 ; Horton-Salway, 2013 ; McLeod et al., 2007 ; Mueller et al., 2012).

Cet article met à jour la déclaration de consensus international en inventoriant les importantes découvertes scientifiques depuis ces 20 dernières années. Nous n'avons pas l'intention de présenter une encyclopédie du TDAH ou des lignes directrices pour le diagnostic et le traitement. Ces dernières se trouvent dans les références citées. Notre objectif est de fournir des informations actuelles et précises sur le TDAH étayées par un ensemble substantiel de preuves rigoureuses.

2. Méthodes

Nous avons identifié des déclarations basées sur les preuves concernant le TDAH à partir d'un examen approfondi de méta-analyses de haute qualité et études à grande échelle. Un comité de pilotage du projet (tableau supplémentaire 1) a examiné les documents, composé de représentants des groupes suivants engagés dans la recherche et le soin clinique du TDAH : la Fédération Mondiale du TDAH (World Federation of ADHD), EUropean NETwork for Hyperkinetic DIorderS (Eunethydis), la Société Américaine Professionnelle du TDAH et Troubles Associés (American Professional Society of ADHD and Related Disorders), l'Alliance Canadienne de Ressources pour le TDAH (Canadian ADHD Resource Alliance), la Fédération Asiatique du TDAH (the Asian Federation of ADHD), la Ligue Latino-Américaine du TDAH (Latin American League of ADHD), l'association Australienne des Professionnels du TDAH (Australian ADHD Professionals Association), la société israélienne de TDAH (Israeli Society of ADHD), la société saoudienne de TDAH (Saudi ADHD Society), le section de troubles neurodéveloppementaux sur la vie-entière de l'association européenne de psychiatrie (Neurodevelopmental Disorders Across Lifespan section of the European Psychiatric Association), le groupe de recommandations professionnelles de l'association de sociétés scientifiques allemandes (ADHD Guidelines Group of the Association of Medical Scientific Societies in Germany), le réseau TDAH de l'European College of Neuropsychopharmacology, la société chinoise de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (Chinese Society of Child and Adolescent Psychiatry) et la section TDAH de l'association mondiale de psychiatrie (ADHD Section of the World Psychiatric Association).

Tableau 1 : Résumé des résultats

Les constats

Items

<u>Le syndrome connu aujourd’hui sous le nom de TDAH est décrit dans la littérature médicale depuis 1775.</u>	<u>1 - 13</u>
<u>Lorsqu’il est effectué par un clinicien formé, le diagnostic de TDAH est bien défini et valide à tous les âges, même en présence d’autres troubles psychiatriques, ce qui est courant.</u>	<u>14-19</u>
<u>Le TDAH est plus fréquent chez les hommes et survient chez 5,9 % des jeunes et 2,5 % chez les adultes. Il a été décrit dans des études menées en Europe, en Scandinavie, en Australie, en Asie, au Moyen-Orient, en Amérique du Sud et en Amérique du Nord.</u>	<u>20-25</u>
<u>Le TDAH est rarement causé par un seul facteur de risque génétique ou environnemental ; la plupart des cas de TDAH sont le résultat des effets combinés de nombreux risques génétiques et environnementaux ayant chacun un effet très faible.</u>	<u>26-62</u>
<u>Les personnes avec TDAH montrent souvent des performances altérées dans les tests psychologiques du fonctionnement cérébral, mais ces tests ne peuvent pas être utilisés pour diagnostiquer le TDAH.</u>	<u>63-70</u>
<u>Les études de neuro-imagerie trouvent de petites différences dans la structure et le fonctionnement du cerveau entre personnes avec TDAH et celles sans TDAH. Ces différences ne peuvent pas être utilisées pour diagnostiquer le TDAH.</u>	<u>71-77</u>
<u>Les personnes atteintes de TDAH sont plus à risque d’obésité, d’asthme, d’allergies, de diabète sucré, d’hypertension artérielle, de troubles du sommeil, de psoriasis, d’épilepsie, d’infections sexuellement transmissibles, d’anomalies de l’œil, de trouble immunitaires et de troubles métaboliques.</u>	<u>78-100</u>
<u>Les personnes avec TDAH courent un risque accru de mauvaise qualité de vie, de troubles liés à la consommation de substances, de blessures accidentelles, de sous-performance scolaire, de chômage, de troubles liés aux jeux de hasard, de grossesse chez les adolescents, de difficultés à se socialiser, de délinquance, de suicide et de décès prématuré.</u>	<u>101-136</u>
<u>Des études sur le poids économique montrent que le TDAH coûte à la société des centaines de milliards de dollars chaque année, dans le monde entier.</u>	<u>137-147</u>
<u>Les autorités de santé du monde entier ont reconnu que plusieurs médicaments sont sûrs et efficaces pour réduire les symptômes du TDAH, comme le montrent les essais cliniques randomisés contrôlés.</u>	<u>148-157</u>
<u>Les traitements médicamenteux du TDAH réduisent les blessures accidentelles, les lésions cérébrales traumatiques, les abus de substances, le tabagisme, la sous-performance scolaire, les fractures osseuses, les infections sexuellement transmises, la dépression, le suicide, l’activité criminelle et la grossesse chez les adolescentes.</u>	<u>158-177</u>

[Les effets indésirables des médicaments contre le TDAH sont généralement bénins et peuvent être réglés en changeant la dose ou le médicament.](#) [178-188](#)

[Les médicaments stimulants pour le TDAH sont plus efficaces que les médicaments non stimulants, mais sont également plus susceptibles d'être détournés, mal utilisés et utilisés de façon abusive.](#) [189-194](#)

[Les traitements non médicamenteux du TDAH sont moins efficaces que les traitements médicamenteux pour les symptômes du TDAH mais sont souvent utiles pour les problèmes qui subsistent après l'optimisation du traitement médicamenteux.](#) [195-208](#)

Pour les grandes études de cohorte, nous avons cherché dans PubMed avec les critères suivants : ADHD [tiab] AND (nationwide [tiab] OR national [tiab] OR register [tiab] OR registry [tiab]) NOT review [Publication Type] NOT meta-analysis [Publication Type]. Pour les méta-analyses, nous avons utilisé dans PubMed les critères suivants : ADHD [All Fields] AND (meta-analysis [Title] OR metaanalysis [Title] OR meta-analytic [Title] OR systematic review [Title]). Nous avons exclu les méta-analyses qui n'évaluaient pas le biais de publication, à l'exception des méta-analyses de prévalence. Pour les méta-analyses en réseau, nous avons exigé que des comparaisons ajustées avec des diagrammes en entonnoir soient présentées. Pour les études de traitement, nous avons exclu les résultats des méta-analyses qui comportaient des comparaisons de traitements avec des groupes contrôles constitués de patients en liste d'attente ou prenant leur traitement habituel.

Mis à part les déclarations sur l'histoire du TDAH et ses critères diagnostiques, nous avons exigé que chaque déclaration basée sur les preuves soit étayée par des méta-analyses ou par de grandes études de registre de plus de 2 000 participants. Nous avons exigé que les méta-analyses comprennent les données d'au moins cinq études ou d'un minimum de 2 000 participants.

Nous utilisons pour qualifier la « taille de l'effet » les critères standard suivants : pour la différence moyenne normalisée : petite = 0,20, moyenne = 0,50, grande = 0,80 ; pour le coefficient de corrélation : faible = 0,10, moyen = 0,24, grand = 0,37 (Ellis, 2010 ; Rosenthal and Rosnow, 1984). « Modéré » est utilisé comme synonyme de « moyen », et « fort » pour « important ». Un « petit » effet est généralement difficile à observer chez une personne, mais peut être très important pour la santé publique s'il s'agit d'une exposition courante qui touche de nombreux enfants. On s'attend à ce qu'un effet « moyen » soit perceptible à un observateur attentif (Cohen, 1988). Un effet « important » est généralement pertinent pour la pratique clinique au niveau de l'individu.

Si une thématique est absente dans ce document, cela ne signifie pas qu'elle ne soit pas importante ; cela signifie plutôt que les éléments de preuve trouvés étaient insuffisants pour permettre des conclusions fermes. Cela pouvait être du fait de l'absence d'un nombre suffisant d'études de qualité, parce qu'aucune tentative n'a été faite pour évaluer le biais de publication ou parce que les données disponibles n'étaient pas les affirmations faites. Une fois le document terminé, nous avons invité d'autres collègues à se joindre à nous en tant que signataires pour signifier leur soutien au document. Dans ce qui suit, nous utilisons le terme « fondé sur des preuves » pour désigner des éléments de preuve qui répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion que nous avons utilisés dans notre recherche documentaire. Nous reconnaissons que d'autres critères auraient pu être appliqués, comme l'exigence d'une absence d'hétérogénéité sévère dans les méta-analyses ou un nombre plus important encore de participants dans les recherches.

3. Vue d'ensemble des résultats

Notre stratégie de recherche a généré 208 déclarations empiriquement étayées concernant le TDAH. Pour plus de détails, consulter le diagramme PRISMA dans la figure supplémentaire 1. Soixante-dix-neuf auteurs dans 27 pays et 6 continents soutiennent la validité empirique de ces déclarations (Figure supplémentaire 2). Il a été approuvé par 362 personnes qui ont lu ce document et exprimé leur accord avec son contenu (Tableau supplémentaire 2). Le Tableau 1 résume nos résultats ainsi que les numéros des items qui soutiennent chaque énoncé. L'une des limites de cette déclaration de consensus est que nous ne faisons pas état de résultats de recherche bien établis pour lesquels il n'existe pas de méta-analyses ou de très grandes études. L'absence d'une telle étude n'indique pas toujours la connaissance de l'absence d'un effet.

4. Un bref historique : le TDAH n'est pas un nouveau trouble

Le concept de TDAH a une longue histoire qui commence par les cas cliniques de pays européens. L'importance clinique des signes et des symptômes du trouble a été identifiée depuis plus de deux siècles. Si ces premiers rapports n'utilisaient pas le terme « TDAH », les enfants décrits avaient des symptômes et des déficiences que nous reconnaissons maintenant dans le TDAH. Pour une histoire détaillée voir (Lange et al., 2010 ; Taylor, 2011 ; Weikard, 1799). Voici les faits marquants des débuts de l'histoire du TDAH :

1. 1775 : Melchior Adam Weikard, un médecin allemand, écrit dans un manuel la première description d'un trouble avec les caractéristiques du TDAH.
2. 1798 : Alexander Crichton du Royal College of Physicians (Royaume-Uni) décrit un trouble similaire dans un manuel médical (Palmer et Finger, 2001).
3. 1845 : Heinrich Hoffmann, qui plus tard devint chef du premier hôpital psychiatrique de Francfort-sur-le-Main, en Allemagne, décrit l'hyperactivité et les déficits d'attention dans un livre pour enfants qui illustre des comportements évoquant le TDAH et ses atteintes associées (Hoffmann, 1990).
4. 1887-1901 : Désiré-Magloire Bourneville, Charles Boulanger, Georges Paul-Boncour et Jean Philippe décrivent un équivalent du TDAH dans des écrits médicaux et éducatifs français (Martinez-Badia et Martinez-Raga, 2015).
5. 1902 : George Still, médecin au Royaume-Uni, a écrit la première description du trouble dans une revue scientifique (Still, 1902a ; Pourtant, 1902b, c).
6. 1907 : Augusto Vidal Perera écrit le premier manuel espagnol de pédopsychiatrie. Il décrit l'impact de l'inattention et de l'hyperactivité chez les écoliers (Vidal Perera, 1907).
7. 1917 : le neurologue et psychiatre espagnol Gonzalo Rodriguez-Lafora décrit les symptômes du TDAH chez les enfants et dit qu'ils sont probablement causés par un trouble cérébral d'origine génétique (Lafora, 1917).
8. 1932 : Franz Kramer et Hans Pollnow, d'Allemagne, décrivent un syndrome proche du TDAH et inventent le terme « trouble hyperkinétique », qui sera plus tard adopté par l'Organisation mondiale de la santé (Kramer et Pollnow, 1932 ; Neumarker, 2005).
9. 1937 : Charles Bradley, des États-Unis, découvre qu'une amphétamine réduit les symptômes de type TDAH (Bradley, 1937).
10. Années 1940 : des symptômes proches du TDAH chez les enfants sont décrits comme un « dysfonctionnement cérébral mineur ».
11. 1956-1958 : Premier indice dans une étude de suivi de la persistance du dysfonctionnement cérébral mineur à l'âge adulte (Morris et autres, 1956 ; O'Neal et Robins, 1958)
12. Années 1960 : La Food and Drug Administration des États-Unis approuve le méthylphénidate (Ritalin) pour les troubles du comportement chez les enfants.

13. Années 1970 à aujourd'hui : Les critères diagnostiques pour le TDAH ont évolué sur la base de recherches montrant que le diagnostic prédit la réponse au traitement, l'évolution clinique et l'histoire familiale du trouble.

5. Comment le TDAH est-il diagnostiqué ?

Le TDAH ne peut être diagnostiqué que par un clinicien formé qui interroge le parent ou le tuteur et/ou le patient qui rechercher les critères du trouble (American Psychiatric Association, 2013 ; Chinese Society of Psychiatry, 2001 ; Faraone et al., 2015 ; Feldman et Reiff, 2014 ; Pearl et al., 2001 ; Stein, 2008 ; Organisation Mondiale de la Santé, 2018). Il ne peut pas être diagnostiqué par des échelles d'évaluation seules, des tests neuropsychologiques ou des méthodes d'imagerie cérébrale.

Le diagnostic de TDAH a été critiqué comme étant subjectif parce qu'il n'est pas basé sur un test biologique. Cette critique n'est pas fondée. Le TDAH répond aux critères standard de validité d'un trouble mental établi par Robins et Guze (Faraone, 2005 ; 1970). Le trouble est considéré comme valide parce que :

1) des professionnels bien formés dans divers milieux et cultures s'entendent sur sa présence ou son absence en utilisant des critères bien définis et

2) le diagnostic est utile pour prédire

- a) les problèmes supplémentaires que le patient peut avoir (par ex., difficultés d'apprentissage à l'école),
- b) l'évolution future des patients (par ex., risque d'abus de substance dans l'évolution),
- c) la réponse au traitement (par ex., les médicaments et les traitements psychologiques),
- d) les caractéristiques qui indiquent un ensemble cohérent de causes du trouble (par ex. résultats de la génétique ou de l'imagerie cérébrale) (Faraone, 2005).

Les associations professionnelles ont approuvé et publié des lignes directrices pour le diagnostic de TDAH. (Alliance, 2011 ; Banaschewski T, 2018 ; Bolea-Alamanac et al., 2014 ; Crunelle et al., 2018 ; Flisher, 2013 ; Graham et al., 2011 ; Kooij et al., 2019 ; National Collaborating Centre for Mental Health, 2018 ; National Institute for Health Care and Excellence, 2018 ; Pliszka, 2007 ; Schoeman and Liebenberg, 2017 ; Seixas et al., 2012 ; Taylor et al., 2004 ; Wolraich et al., 2011).

Les principales caractéristiques du diagnostic sont les suivantes :

14. Le diagnostic exige que :

- 1) des symptômes hyperactifs-impulsifs et/ou inattentifs soient présents depuis au moins 6 mois à un niveau inapproprié par rapport au développement ;
- 2) les symptômes se manifestent dans différents milieux (par ex., à la maison et à l'école) ;
- 3) les symptômes entraînent une forme de handicap dans la vie ;
- 4) certains des symptômes et des handicaps se soient manifestés déjà durant la petite ou la moyenne enfance ;

- 5) aucun autre trouble n'explique mieux les symptômes (American Psychiatric Association, 2013 ; Organisation Mondiale de la Santé, 2018 ; Yi et Jing, 2015).

15. La présentation clinique du TDAH peut être décrite comme étant principalement inattentive, principalement hyperactive-impulsive, ou combinée, selon la nature des symptômes (American Psychiatric Association, 2013). Les méta-analyses indiquent que l'inattention est plus fortement associée à l'échec scolaire, une faible estime de soi, des problèmes sur le plan professionnel et des difficultés globales d'adaptation. Les symptômes hyperactifs impulsifs sont associés au rejet par les pairs, à l'agressivité, à des comportements à risque au volant et à des blessures accidentelles. Les profils en termes de troubles associés varient également entre les présentations cliniques de TDAH (Willcutt et al., 2012).

16. Le TDAH perturbe le fonctionnement des personnes à haut niveau intellectuel ; ainsi, le diagnostic est possible dans cette population. Une étude de cohorte de naissance en population générale portant sur plus de 5 700 enfants n'a révélé aucune différence significative entre les enfants ayant un TDAH et un QI élevé, moyen ou faible en ce qui concerne l'âge médian auquel le diagnostic de TDAH est fait, les taux de troubles des apprentissages, de troubles psychiatriques et d'abus de substance et les taux de traitement psychostimulant (Katusic et al., 2011 ; Rommelse et al., 2017).

17. Nombreux sont les patients avec un TDAH dans l'enfance qui présentent encore un TDAH invalidant à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, même si souvent l'hyperactivité et l'impulsivité diminuent alors que les symptômes d'inattention restent stables (Faraone et al., 2006).

18. De nombreuses études épidémiologiques et cliniques à grande échelle montrent que le TDAH coexiste souvent avec d'autres troubles psychiatriques, en particulier la dépression, le trouble bipolaire, les troubles du spectre de l'autisme, les troubles anxieux, le trouble d'opposition avec provocation, le trouble des conduites, les troubles du comportement alimentaire et les troubles liés à la consommation de substances (Bernardi et al., 2012 ; Chen et al., 2018c ; Groenman et al., 2017 ; Nazar et al., 2016 ; Solberg et al., 2018 ; Tung et al., 2016 ; Yao et al., 2019). Leur présence n'exclut pas un diagnostic de TDAH.

19. Une méta-analyse comprenant 25 études portant sur plus de huit millions de participants a montré que le diagnostic de TDAH était plus fréquent chez les enfants et les adolescents qui sont relativement plus jeunes que leurs camarades de classe (Caye et al., 2020).

6. Quelle est la fréquence du TDAH ?

Le TDAH est présent dans les pays développés et en voie de développement, et est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes. La prévalence n'a pas augmenté au cours des trois dernières décennies mais, en raison de sa plus grande reconnaissance par les cliniciens, le trouble est plus susceptible d'être diagnostiqué aujourd'hui qu'au cours des décennies précédentes.

20. Une méta-analyse de 19 études portant sur plus de 55 000 participants a montré que 5,9 % des enfants répondent aux critères diagnostiques pour le TDAH (Willcutt, 2012). Une autre méta-analyse, avec 135 études et environ un quart de million d'enfants, n'a révélé aucune différence significative dans la prévalence entre l'Amérique du Nord et l'Europe, l'Asie, l'Afrique, l'Amérique du Sud et l'Océanie (Polanczyk et al., 2014).

21. Cette dernière méta-analyse n'a révélé aucune augmentation de la prévalence du TDAH chez les enfants et les adolescents au cours des trois dernières décennies (Polanczyk et al., 2014). Même si la prévalence du TDAH n'a pas changé au cours de cette période, de grandes études menées aux États-Unis et en Suède indiquent que le TDAH est plus susceptible d'avoir été diagnostiqué au cours des dernières

années, ce qui reflète les changements dans les pratiques administratives et cliniques (Rydell et al., 2018 ; Song et al., 2019 ; Xu et al., 2018).

22. Une méta-analyse de six études portant sur plus de 5 300 participants a estimé la prévalence du TDAH à l'âge adulte à 2,5 % (Simon et al., 2009). Une méta-analyse de 20 études, portant sur 13 pays et sept régions/régions métropolitaines et sur plus de 26 000 participants, a estimé que 2,8 % des adultes répondent aux critères du TDAH (Fayyad et al., 2017). La prévalence plus faible chez les adultes par rapport aux jeunes est compatible avec une méta-analyse de 21 études portant sur plus de 1 600 participants montre que seulement environ un jeune sur six atteint de TDAH répond toujours à des critères diagnostiques complets pour le TDAH à l'âge de 25 ans, et environ la moitié montrent des signes de retentissement fonctionnel résiduel (Faraone et al., 2006).

23. Une méta-analyse de neuf études portant sur plus de 32 000 personnes âgées a montré une prévalence de 2,2 % en utilisant des échelles d'évaluation du TDAH, et de 1,5 % lorsqu'elle est limitée aux personnes âgées d'au moins cinquante ans. Pourtant, une méta-analyse de sept études portant sur plus de 11,7 millions de participants sur la base de diagnostics cliniques de TDAH, réalisée par la même équipe, a fait état d'une prévalence de seulement 0,2 % chez les personnes âgées d'au moins cinquante ans. Une troisième méta-analyse effectuée par les mêmes chercheurs, portant sur quatre études portant sur plus de 9,2 millions de participants, a mis en évidence un taux de traitement du TDAH de seulement 0,02 % chez les personnes âgées d'au moins cinquante ans (Dobrosavljevic et al., 2020).

24. Une méta-analyse de 19 études portant sur plus de 150 000 jeunes noirs américains de moins de 18 ans a montré un taux de prévalence du TDAH de 14%. Les auteurs ont conclu : « Les afro-américains sont plus à risque de se voir diagnostiqués avec un TDAH que la population générale des États-Unis. Ces résultats soulignent la nécessité d'accroître l'évaluation et le suivi du TDAH chez les afro-américains de différents milieux sociaux » (Cénat et al., 2020).

25. Le TDAH est plus fréquent chez les hommes. Une méta-analyse des réponses des parents sur les symptômes dans 29 études portant sur plus de 42 000 participants et des réponses des enseignants dans 24 études portant sur plus de 56 000 participants a révélé un ratio hommes/femmes d'environ deux pour un chez les jeunes (Willcutt, 2012).

7. Quelles sont les causes du TDAH ?

Chez la plupart des personnes atteintes de TDAH, le trouble est le résultat de l'accumulation de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux (Faraone et al., 2015). Les risques environnementaux pour le TDAH exercent leurs effets très tôt dans la vie, pendant la période fœtale ou postnatale précoce. Dans de rares cas, cependant, des symptômes similaires au TDAH peuvent être causés par une privation extrême au début de la vie (Kennedy et al., 2016), une anomalie génétique unique (Faraone et Larsson, 2018) ou des lésions cérébrales traumatiques tôt dans la vie (Stojanovski et al., 2019). Ces résultats sont utiles pour comprendre les causes du TDAH, mais pas pour diagnostiquer le trouble. Les associations entre les facteurs environnementaux et l'apparition du TDAH ont atteint un niveau de preuve très élevé. Pour certaines, le rôle causal est bien étayé, mais, pour la plupart, il est possible que les associations soient dues à une corrélation entre des effets génétiques et environnementaux. Pour cette raison, nous considérons les caractéristiques de l'environnement périnatal et postnatal qui augmentent le risque de TDAH comme des corrélats plutôt que des causes.

Les risques génétiques et environnementaux décrits ci-dessous ne sont pas nécessairement spécifiques au TDAH.

7.1. Causes génétiques du TDAH

26. Une revue de 37 études de jumeaux menées aux États-Unis, en Europe, en Scandinavie et en Australie a montré que les gènes et leur interaction avec l'environnement doivent jouer un rôle important dans l'émergence du TDAH (Faraone et Larsson, 2018 ; Larsson et al., 2014a ; Pettersson et al., 2019).
27. Dans une étude d'analyse intégrale du génome, une équipe internationale a analysé l'ADN de plus de 20 000 personnes avec TDAH et de plus de 35 000 personnes sans TDAH des États-Unis, d'Europe, de Scandinavie, de Chine et d'Australie. Cette équipe a identifié de nombreux variants de risque génétique, chacun ayant un faible effet sur le risque de trouble (Demontis et al., 2019). Cette étude a confirmé une cause polygénique pour la plupart des cas de TDAH, ce qui signifie que de nombreux variants génétiques, chacun ayant un effet très faible, se combinent pour augmenter le risque d'apparition du trouble. Le risque polygénique de TDAH est associé à la psychopathologie générale (Brikell et al., 2020) et à plusieurs troubles psychiatriques (Lee PH, 2019).
28. D'autres gènes ont été impliqués par des méta-analyses, mais leur statut de gènes à risque reste incertain jusqu'à validation par une étude d'analyse intégrale du génome. Ces gènes sont ANKK1 (Pan et al., 2015) DAT1 (Grunblatt et al., 2019b), LRP5 et LRP6 (Grunblatt et al., 2019a), SNAP25 (Liu et al., 2017b), ADGRL3 (Bruxel et al., 2020) DRD4 et BAIAP2 (Bonvicini et al., 2020 ; Bonvicini et al., 2016).
29. Le risque polygénique pour le TDAH prédit la présence de symptômes de TDAH dans la population, suggérant que les causes génétiques du TDAH comme trouble, influencent également des niveaux plus faibles de symptômes de TDAH dans la population (Demontis et al., 2019 ; Taylor et al., 2019).
30. Dans la population, les personnes avec un risque polygénique élevé de TDAH sont plus susceptibles d'avoir reçu un diagnostic de TDAH (Li, 2019), d'anxiété ou de dépression (Martin et al., 2018).
31. Le TDAH peut également être le résultat d'anomalies monogéniques rares (Faraone et Larsson, 2018) ou d'anomalies chromosomiques (Cederlof et al., 2014). Lorsque l'ADN de plus de 8 000 enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme (TSA) et/ou de TDAH et de 5 000 témoins a été analysé, les personnes atteintes de TSA et celles atteintes de TDAH avaient un taux accru de mutations génétiques rares par rapport aux témoins (Satterstrom et al., 2019).
32. Les études familiales, de jumeaux et de génétique moléculaire montrent que les influences génétiques et environnementales sont partiellement partagées entre le TDAH et de nombreux autres troubles psychiatriques (par ex. schizophrénie, dépression, trouble bipolaire, trouble du spectre de l'autisme, trouble des conduites, troubles du comportement alimentaire et troubles liés à la consommation de substances) et maladies somatiques (par ex. migraine et obésité) (Demontis et al., 2019 ; Faraone et Larsson, 2018 ; Ghirardi et al., 2018 ; Lee et al., 2019 ; Lee et al., 2013 ; Anttila et al., 2018 ; Tylee et al., 2018 ; van Hulzen et al., 2017 ; Vink & Schellekens, 2018 ; Brikell et al., 2018 ; Chen et al., 2019a ; Yao et al., 2019). Cependant, il existe également un risque génétique unique pour le TDAH. Les preuves de l'existence de risques génétiques et environnementaux partagés entre différents troubles suggèrent que ces troubles partagent également une physiopathologie dans les voies biologiques qui perturbent le neurodéveloppement et créent des variations cérébrales conduisant à l'apparition d'un trouble.
33. Des études familiales de grande ampleur suggèrent que le TDAH partage des causes génétiques ou familiales avec les maladies auto-immunes (Li, 2019), l'hypospadias (Butwicka et al., 2015) et le handicap intellectuel (Faraone and Larsson, 2018).

7.2. Facteurs environnementaux du TDAH : exposition aux substances toxiques

34. Deux méta-analyses ont révélé de faibles corrélations entre le taux de plomb et les symptômes d'inattention (27 études, plus de 9 300 enfants) et les symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité (23 études, plus de 7 800 enfants) (Goodlad et al., 2013). Une méta-analyse plus récente de 14 études portant sur plus de 17 000 enfants a montré que des taux plus élevés de plomb dans le sang étaient associés à un risque de TDAH multiplié par quatre (Nilsen et Tolve, 2020). Une étude menée auprès de plus de 2 500 jeunes de la National Health and Nutrition Examination Survey, constituant un échantillon représentatif de la population américaine à l'échelle nationale, a révélé que les personnes ayant un taux de plomb dans le sang dans le tiers supérieur de l'intervalle étaient 2,3 fois plus susceptibles d'avoir un TDAH que celles dans le tiers inférieur de l'intervalle (Froehlich et al., 2009). Une étude semblable, menée auprès de plus de 4 700 jeunes d'une même enquête nationale, a montré que les personnes ayant un taux de plomb dans le sang dans le cinquième le plus élevé étaient quatre fois plus susceptibles d'avoir un TDAH que celles du cinquième inférieur (Braun et al., 2006).

35. Trois méta-analyses comprenant plus de vingt études portant sur plus de trois millions de personnes ont montré qu'une exposition prénatale au tabagisme maternel était associée à une augmentation de plus de 50 % de l'incidence du TDAH (Huang et al., 2017 ; Dong et al., 2018 ; Nilsen et Tolve, 2020). Bien qu'également observée dans de grands échantillons issus de la population générale (Joelsson et al., 2016 ; Obel et al., 2016 ; Skoglund et al., 2014), cette association disparaît après ajustement sur les antécédents familiaux de TDAH, ce qui indique que l'association entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et le TDAH est due à des facteurs familiaux ou génétiques qui augmentent à la fois le risque de tabagisme et de TDAH.

36. Une méta-analyse de neuf études conduites sur trois continents et portant sur plus de 100 000 participants a révélé que l'exposition passive des enfants à la fumée de cigarette était associée à une probabilité de TDAH accrue de 60 %. Il n'était pas clairement établi dans quelle mesure l'association était causale ou due à des facteurs confondants (Huang et al., 2020).

37. Dans une méta-analyse de 15 essais en double aveugle contrôlés par placebo avec 219 participants, trouve que les colorants alimentaires artificiels sont associés à une légère augmentation de l'hyperactivité chez les enfants (Schab et Trinh, 2004). Une autre méta-analyse, composé de 20 études portant sur un total combiné de 794 personnes, a montré une très faible augmentation des symptômes du TDAH, mais seulement lorsqu'elle est évaluée par les parents, et non par des enseignants ou d'autres observateurs (Nigg et al., 2012).

38. Dans une étude taïwanaise portant sur plus de 10 000 naissances, l'utilisation maternelle d'acétaminophène (paracétamol) pendant la grossesse a été associée à une probabilité accrue de 33% de TDAH chez leurs enfants (Chen et al., 2019b). Une autre étude, portant sur 113 000 enfants inclus dans la Norwegian Mother and Child Cohort Study et le registre norvégien des patients, comptant 2 246 enfants avec TDAH, a montré une relation dose-réponse entre l'utilisation maternelle prénatale d'acétaminophène et le TDAH chez les enfants (Ystrom et al., 2017).

39. Une étude nationale utilisant les registres nationaux Danois a porté sur 913 000 enfants nés entre 1997 et 2011. L'exposition prénatale au valproate, médicament antiépileptique, a été associée à un risque de TDAH majoré de 50%. Aucune association n'a été trouvée pour d'autres médicaments antiépileptiques (Christensen et al., 2019).

40. Dans une étude du registre de santé norvégien, 297 enfants avec TDAH et 553 témoins ont été tirés au sort à partir d'une population éligible de plus de 24 000 personnes. Les enfants de mères dans le quintile le plus élevé pour les niveaux des métabolites de phtalate étaient trois fois plus susceptibles d'avoir un

TDAH que les enfants de mères du quintile inférieur, après ajustement pour des facteurs confondants, tels que l'âge maternel à l'accouchement, le sexe de l'enfant, l'éducation maternelle, l'état matrimonial et le tabagisme maternel prénatal (Engel et al., 2018).

41. Les pesticides organophosphorés sont de puissantes neurotoxines. Dans un échantillon de 1 139 enfants américains, une multiplication par 10 de la concentration du métabolite organophosphoré diméthylaminopyridine (DMAP) a été associée à une augmentation de 55 % de la probabilité d'avoir un TDAH. Les enfants ayant des niveaux élevés du métabolite du DMAP le plus fréquemment détecté avaient deux fois plus de risques d'avoir un TDAH que ceux dont les niveaux étaient indétectables (Bouchard et al., 2010).

42. Une méta-analyse n'a révélé aucun effet significatif de trois catégories de polluants atmosphériques dont les particules fines (six études, plus de 51 000 personnes) et les oxydes d'azote (cinq études, plus de 51 000 personnes) (Zhang et al., 2020b). Une étude longitudinale de cohorte à l'échelle de Taïwan a relié géographiquement plus de 16 000 paires mère-enfant à différents niveaux de polluants atmosphériques n'a révélé aucune association entre les taux de particules fines, les niveaux de dioxyde de soufre ou les niveaux de dioxyde d'azote pendant la grossesse et les diagnostics de TDAH au cours des huit premières années de la vie de leurs enfants. En revanche, cette étude a montré une augmentation de 25% du risque d'avoir un TDAH en cas d'exposition à l'oxyde nitrique, un polluant courant issu de la circulation automobile (Shih et al., 2020).

43. Une étude de cohorte nationale a utilisé le registre national sud-coréen de l'assurance maladie pour identifier, entre 2013 et 2015, les 7 200 admissions à l'hôpital d'adolescents avec un diagnostic primaire de TDAH ainsi que les relevés quotidiens de trois polluants atmosphériques provenant de 318 stations de surveillance réparties à travers le pays au cours de la même période. Il a constaté que des pics de dioxyde d'azote, de dioxyde de soufre et de particules étaient associées, respectivement, à des augmentations de 47 %, 27 % et 12 % des admissions à l'hôpital liées au TDAH au cours des jours suivants. Il n'y avait pas de différences significatives entre les adolescents de sexe masculin et féminin, ni entre les adolescents plus âgés et les adolescents plus jeunes (Park et al., 2020).

44. Une méta-analyse de neuf études de population européenne portant sur 4 826 paires mère-enfant a examiné la relation entre l'exposition aux substances perfluoroalkylées (SPFA) via le lait maternel pendant la petite enfance et le développement du TDAH. Aucune association n'a été trouvée avec le TDAH chez les enfants (Forns et al., 2020).

45. Une méta-analyse de sept études portant sur un total de plus de 25 000 participants de six pays sur trois continents n'a révélé aucune preuve d'une association entre la consommation de sucre et le TDAH chez les enfants (Farsad-Naeimi et al., 2020)

7.3. Facteurs environnementaux du TDAH : carences nutritionnelles

46. Deux méta-analyses n'ont révélé aucune différence dans les niveaux de fer sérique chez les enfants atteints de TDAH (six études, 617 participants) mais des réductions faibles à modérées de la ferritine sérique, une protéine qui stocke le fer (dix études, plus de 2 100 participants) (Wang et al., 2017). Deux autres méta-analyses n'a également trouvé aucune différence dans les niveaux de fer sérique (six études, plus de 1 700 participants) mais des réductions faibles à modérées de la ferritine sérique (12 études, plus de 6 000 participants) (Tseng et al., 2018).

47. Une méta-analyse de neuf études avec 586 personnes a trouvé des niveaux globaux modérément plus faibles dans le sang des acides gras omega-3 chez les enfants avec TDAH par rapport aux non-TDAH (Hawkey et Nigg, 2014).

48. Une étude cas-témoins nationale basée sur la population générale utilisant les registres nationaux finlandais a comparé 1 067 patients avec TDAH nés entre 1998 et 1999 à 1 067 témoins appariés. Des taux de vitamine D maternels plus faibles ont été associés à une probabilité augmentée d'environ 50% de TDAH chez leurs enfants (Sucksdorff et al., 2019).

7.3.1. Facteurs environnementaux du TDAH : événements pendant la grossesse et l'accouchement

49. Une méta-analyse de douze études portant sur plus de 6 000 participants a révélé une augmentation multipliée par trois du taux de TDAH chez les bébés très/extrêmement prématurés ou avec un très/extrêmement faible poids à la naissance (Franz et al., 2018). Une autre méta-analyse, combinant 85 études et un total de plus de 4,6 millions de naissances, a révélé une corrélation faible à modérée entre le faible poids à la naissance et le TDAH (Momany et al., 2018). Une étude du registre national suédois portant sur 1,2 million d'enfants a trouvé une augmentation progressive de la probabilité de TDAH avec le degré de prématurité. Les résultats n'étaient pas dus au fait d'avoir un apparenté avec TDAH ou un stress socioéconomique (Lindstrom et al., 2011). Des résultats similaires ont été décrits à partir des registres nationaux finlandais en comparant plus de 10 000 personnes avec TDAH à plus de 38 000 témoins (Sucksdorff et al., 2015).

50. Une méta-analyse de six études regroupant 1,4 million de personnes a montré que les enfants dont la mère avait une hypertension artérielle pendant la grossesse avaient une augmentation de 25 % du taux de TDAH (Maher et al., 2018).

51. Une étude de cohorte nationale en population générale utilisant des registres suédois et portant sur plus de deux millions d'enfants, dont 115 000 atteints de TDAH, a révélé que la prééclampsie maternelle pendant la grossesse est associée à une probabilité augmentée de 15 % de TDAH chez les enfants, passant à plus de 40 % lorsque le fœtus est petit pour l'âge gestationnel et exposé à la prééclampsie. Ce risque n'est pas lié à des influences génétiques ou familiales (Maher et al., 2020).

52. Deux méta-analyses, l'une avec sept études portant sur plus de 28 000 participants et l'autre avec trois études et plus de 1,4 million de participants, ont révélé que les enfants de mères obèses avaient environ 60% de risque de développer le TDAH (Jenabi et al., 2019 ; Sanchez et al., 2018). Une étude portant sur plus de 80 000 paires mère-enfant participant à la cohorte nationale danoise des naissances montre un risque augmenté de TDAH de près de 50 % chez les enfants de mères obèses et d'un risque doublé chez les enfants de mères gravement obèses (Andersen et al., 2018).

53. Une méta-analyse de deux grandes études de cohorte avec un total combiné de plus de 3,1 millions de personnes a trouvé une association légère mais significative entre l'hyperthyroïdie maternelle pendant la grossesse et le TDAH chez les enfants. Une deuxième méta-analyse de quatre études de cohorte englobant plus de 3,4 millions de participants a également trouvé une association légère mais significative entre l'hypothyroïdie maternelle et le TDAH chez les enfants. Aucune tentative n'a été faite pour évaluer le rôle des facteurs confondants (Ge et al., 2020).

54. Une étude de cohorte nationale utilisant des registres nationaux danois a examiné plus d'un million de naissances, comparant les enfants de mères ayant une seule fausse couche antérieure, ceux de mères ayant plus d'une fausse couche antérieure et ceux de mères sans antécédents de fausse couche. Elle a constaté

qu'après ajustement pour un large éventail de facteurs de confusion possibles qui se sont avérés avoir peu d'effet, les enfants de mères avec une seule fausse couche antérieure avaient 9% de risque supplémentaire de développer le TDAH que ceux des mères sans aucune fausse couche. Les enfants de mères ayant au moins deux fausses couches antérieures avaient 22 % de risque supplémentaire d'avoir un TDAH. Cette tendance à la hausse de la réponse à l'exposition était statistiquement significative (Wang et al., 2020).

7.4. Facteurs environnementaux du TDAH : Carence, Stress, Infection, Pauvreté et Traumatisme

55. Une étude de cohorte longitudinale taïwanaise basée sur la base de données nationale de recherche de l'assurance maladie du pays a comparé plus de 14 000 patients avec entérovirus (ER71) à un nombre égal de témoins correspondant à l'âge et au sexe. Après ajustement supplémentaire pour la profession paternelle et le niveau d'urbanisation du lieu de résidence il a été constaté que les patients avec entérovirus avaient 25% de risque supplémentaire d'avoir un TDAH (Tseng et al., 2020).

56. Une étude nationale de cohorte utilisant des registres danois a comparé plus de 29 000 enfants nés de femmes ayant perdu un proche parent pendant la grossesse avec un million d'autres enfants de la même cohorte et a constaté que les garçons nés de ces femmes étaient deux fois plus susceptibles d'avoir un TDAH (Li et al., 2010).

57. Une étude menée en population générale américaine auprès de plus de 14 000 participants dans le cadre de la *National Longitudinal Study of Adolescent Health* a montré après ajustement pour les facteurs de risque démographiques, socioéconomiques pour des mauvais traitements infligés aux enfants, que le type inattentif du TDAH était associé au fait d'avoir été exposé à la violence sexuelle et à la négligence physique (Ouyang et al., 2008).

58. Une étude de cohorte nationale menée sur plus de 18 000 enfants inscrits dans la base de données nationale de l'assurance maladie sud-coréenne a montré que des niveaux plus faibles de revenu familial étaient associés à une augmentation des taux de TDAH (Choi et al., 2017). Une étude suédoise portant sur plus de 800 000 personnes a montré des résultats similaires même après ajustement pour les facteurs de risque familiaux/génétiques partagés dans les familles (Larsson et al., 2014b).

59. Une étude de cohorte longitudinale du registre national danois auprès d'un million de personnes a révélé que les indicateurs d'adversité de Rutter étaient prédictifs du TDAH. Le placement extra-familial de l'enfant était fortement prédictif ; la faible classe sociale, la criminalité paternelle, le trouble mental maternel, et des dissensions graves dans le couple étaient modérément prédictifs. La grande taille de la famille n'avait aucun effet (Ostergaard et al., 2016).

60. Une étude nationale portant sur plus de 630 000 enfants en population générale utilisant les registres nationaux danois a montré des relations dose-réponse entre un niveau d'instruction parental faible, le chômage parental et la pauvreté relative des parents et un risque plus élevé de TDAH chez les enfants. Les désavantages sociaux se cumulent pour engendrer ce risque. Par exemple, la pauvreté relative du revenu parental associé à un parcours scolaire limité au minimum obligatoire, et au chômage étaient associés à une augmentation de 5% du risque d'avoir un enfant avec TDAH (Keilow et al., 2020).

61. Une étude de cohorte du registre national suédois portant sur plus de 540 000 personnes a révélé une relation dose-réponse entre les indicateurs cumulatifs de l'adversité dans la famille et le TDAH. Un décès dans la famille augmentait la probabilité ultérieure de TDAH de 60%. L'abus important de substances chez les parents, la criminalité ou les troubles psychiatriques faisaient chacun plus que doubler la

probabilité, tout comme l'instabilité résidentielle et l'aide publique aux ménages (Bjorkenstam et al., 2018).

62. Dans un échantillon de 4 122 jeunes américains avec TDAH inclus dans l'*U.S. National Survey of Children's Health* en 2016, une plus grande cohésion familiale et un soutien communautaire réduisent le risque d'avoir un TDAH d'intensité modérée ou grave (Duh-Leong et al., 2020).

8. Qu'est-ce que l'étude du cerveau des personnes avec TDAH nous a appris ?

La recherche sur le cerveau des personnes avec TDAH produit deux grandes catégories de résultats. La première provient d'études sur la performance des patients lors de tests psychologiques qui étudient les processus mentaux. La seconde provient de méthodes de neuroimagerie qui examinent directement la structure ou la fonction du cerveau. Bien que bon nombre de ces études ont révélé des différences entre les groupes avec et sans TDAH, les différences sont généralement faibles et ne diffèrent pas considérablement entre les personnes atteintes de TDAH et celles atteintes d'autres troubles. Ils ne sont donc pas utiles pour diagnostiquer le trouble (Thome et al., 2012).

Ces différences ne sont pas causées par un traitement médicamenteux et, chez certains patients, elles diminuent ou changent lorsque les symptômes du trouble s'atténuent au fil du temps.

8.1. Déficiences de performance dans les processus psychologiques

63. Une méta-analyse de 137 études portant sur plus de 9 400 participants de tous âges a montré que le TDAH était associé à des scores de Quotient Intellectuel (QI) et de lecture modérément inférieurs, et à des diminutions plus importantes des scores d'orthographe et d'arithmétique (Frazier et al., 2004). Une autre méta-analyse, portant sur 21 études sur plus de 1 900 adultes, a conclu que les déficits de QI associés au TDAH étaient faibles et non cliniquement significatifs (Bridgett et Walker, 2006).

64. Une série de méta-analyses a montré que les personnes atteintes de TDAH avaient des difficultés légères à modérées pour la résolution de problèmes abstraits et la mémoire de travail (12 études, 952 personnes), l'attention focalisée (22 études, 1 493 personnes), l'attention soutenue (13 études, 963 personnes) et la mémoire verbale (8 études, 546 personnes) (Schoechlin et Engel, 2005). Une autre méta-analyse, avec 11 études portant sur 829 participants, a montré que les personnes avec TDAH étaient modérément plus sujettes aux erreurs cognitives appelées « violation des règles » (Patros et al., 2019).

65. Deux méta-analyses, l'une portant sur 21 études et plus de 3 900 participants, l'autre portant sur 15 études plus d'un millier de participants, ont montré que les personnes avec TDAH ont une tendance modérée à privilégier de petites récompenses immédiates par rapport à de grandes récompenses retardées (Jackson et MacKillop, 2016 ; Marx et al., 2018).

66. Une méta-analyse de 37 études portant sur plus de 2 300 participants a montré une association faible à modérée entre le TDAH et les prises de décisions risquées (Dekkers et al., 2016). Une autre méta-analyse de 22 études portant sur 3 850 enfants et adolescents, a montré que les personnes avec TDAH avaient dans l'ensemble une prise de décision modérément plus impulsive dans les tâches de gestion du délai et de récompense retardée (Patros et al., 2016).

67. Une méta-méta-analyse récente a porté sur 34 méta-analyses de profils neurocognitifs dans le TDAH (tous âges confondus) concernant 12 domaines neurocognitifs. Les personnes avec TDAH avaient des difficultés modérées dans de multiples domaines (mémoire de travail, variabilité du temps de réaction,

inhibition de la réponse, intelligence/réussite, planification/organisation). Les effets étaient plus importants chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (Pievsky et McGrath, 2018).

68. Une méta-analyse de 49 études et de plus de 8 200 enfants et adolescents a montré des troubles modérés de la mémoire de travail chez les personnes avec TDAH. Ces déficits diminuaient avec l'âge (Ramos et al., 2020).

69. Chez les enfants avec TDAH, une série de méta-analyses n'a révélé aucune différence significative entre les sexes concernant le nombre total de symptômes de TDAH (15, études, plus de 3 400 jeunes), de symptômes d'inattention (26 études, plus de 5 900 jeunes) ou d'hyperactivité et d'impulsivité (24 études, plus de 4 900 jeunes) (Loyer Carbonneau et al., 2020)

70. Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (ECR) avec des enfants d'âge préscolaire a montré que l'entraînement cognitif améliore modérément la mémoire de travail (23 études, plus de 2 000 participants) et faiblement à modérément le contrôle inhibiteur (26 études, plus de 2 200 participants) (Pauli-Pott et al., 2020).

8.2. Différences cérébrales dans les études de neuroimagerie

71. Une analyse des données structurales en imagerie par résonance magnétique (IRM) de 36 cohortes avec un total de plus de 4 100 participants a trouvé une légère réduction de la surface corticale totale chez les enfants avec TDAH. La même équipe a constaté que certaines régions sous-corticales du cerveau étaient plus petites chez les enfants avec TDAH, principalement dans les régions frontales, cingulaires et temporales avec quelques réductions de l'épaisseur corticale dans les régions temporales. La même équipe a montré que certaines régions sous-corticales du cerveau, c'est-à-dire les ganglions de la base, l'amygdale, l'hippocampe et les volumes intracrâniens étaient plus petits chez les enfants avec TDAH dans 23 cohortes de 3 242 participants. Les différences observées chez les enfants n'ont pas été observées chez les adolescents ou les adultes (Hoogman et al., 2017 ; Hoogman et al., 2019). Toutes les différences observées étaient petites à très petites voire discrètes.

72. Des méta-analyses comparatives montrent que les réductions du volume de matière grise structurale dans les ganglions de la base et dans l'insula sont spécifiques au trouble comparé au Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) dans 30 bases de données avec 1 870 participants (Norman et al., 2016) tandis que les réductions fronto-médiales étaient spécifiques du Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) dans 66 bases de données avec 3 610 participants (Lukito et al., 2020). Une analyse des données structurales en imagerie par résonance magnétique (IRM) de 48 cohortes avec un total de plus de 12 000 participants a montré que les participants avec TDAH avaient un hippocampe plus petit que les participants avec TOC, ce qui était lié aux différences de QI, et un plus petit volume intracrânien rapport aux patients avec un TSA et un TOC (Boedhoe et al., 2020). Les hypo-activations fonctionnelles dans le cortex frontal inférieur droit et les ganglions de la base pendant des tâches de contrôle cognitif étaient spécifiques du TDAH par rapport au TOC chez 1 870 participants (Norman et al., 2016), alors que le dysfonctionnement frontal inférieur était spécifique du TDAH par rapport à l'autisme chez 3 610 participants (Lukito et al., 2020).

73. Une méta-analyse de dix études en imagerie par tenseur de diffusion avec 947 participants a montré que les différences les plus constantes concernant la matière blanche entre ceux avec et sans TDAH étaient situées dans le splenium du corps calleux s'étendant au cingulum droit au stratum sagittal droit et au tapetum gauche, suggérant des problèmes de connexion entre les deux hémisphères dans les régions postérieures pariéto-temporales impliquées dans l'attention et dans les voies associatives longues fronto-

postérieures (reliant les régions frontale inférieure, temporale, pariétale et occipitale) impliquées dans l'attention et la perception (Chen et al., 2016).

74. Une méta-analyse de 21 études en IRM fonctionnelle (fMRI) avec 607 participants a montré que, par rapport aux personnes au développement neurologique typique, les personnes avec TDAH avaient une sous-activation constante et reproductible dans les régions classiquement impliquées dans le contrôle inhibiteur tel que le cortex frontal inférieur droit, l'aire motrice supplémentaire et les ganglions de la base (Hart et al., 2013). L'hypo-activation frontale inférieure a été répliquée dans deux autres méta-analyses sur le contrôle inhibiteur en fMRI, l'une comptant 33 bases de données et 1 161 participants, et l'autre 42 bases de données et 2 005 participants, respectivement (Lukito et al., 2020 ; Norman et al., 2016). Une autre méta-analyse sur 130 études en fMRI avec 1 914 participants n'a trouvé aucune convergence en dehors d'une fonction aberrante dans les ganglions de la base pour des tâches neutres et une hypo-activation frontale inférieure chez les hommes seulement (Samea et al., 2019).

75. Une méta-analyse de neuf études portant sur plus de 1 250 participants a montré que les augmentations du rapport θ/β sur l'électroencéphalogramme ne peuvent pas être considérées comme une mesure diagnostique fiable du TDAH, bien qu'elles puissent avoir une valeur pronostique chez certains patients (Arns et al., 2013).

76. Une méta-analyse de six études portant sur 148 participants a examiné la négativité de discordance sur l'électroencéphalogramme ("mismatch negativity"), qui évalue l'intégrité de la mémoire sensorielle auditive et le changement involontaire de l'attention. Cette méta-analyse a montré que les enfants avec TDAH avaient une diminution faible à modérée de l'amplitude de la négativité de discordance comparés aux contrôles sains (Cheng et al., 2016).

77. Les méta-analyses et les revues systématiques ont montré que les médicaments utilisés pour traiter le TDAH ne sont pas associés à des déficits observés dans la structure du cerveau (Hoogman et al., 2017 ; Hoogman et al., 2019 ; Lukito et al., 2020 ; Norman et al., 2016 ; Spencer et al., 2013), mais à une meilleure fonction cérébrale, surtout dans les régions frontales et striatales inférieures (Hart et al., 2013 ; Lukito et al., 2020 ; Norman et al., 2016 ; Rubia et al., 2014 ; Spencer et al., 2013).

9. Quels problèmes médicaux non psychiatriques surviennent couramment chez les personnes avec TDAH ?

Un domaine de recherche relativement nouveau consiste à examiner quels problèmes médicaux sont plus fréquents que prévu chez les personnes avec TDAH. En lisant cette section, gardez à l'esprit que toutes les personnes avec TDAH ne souffriront pas de tous ces troubles, voire même d'aucun.

9.1. Obésité

78. Une étude du registre national suédois portant sur plus de 2,5 millions de personnes a montré que les patients avec TDAH avaient trois fois plus de risque d'être obèses que leurs frères, sœurs et cousins sans TDAH. Elle a également montré une co-agrégation familiale du TDAH et de l'obésité clinique, dont la force variait directement avec le degré de parenté génétique (Chen et al., 2018c).

79. Une méta-analyse a révélé que, par rapport aux personnes ayant un développement typique, les enfants et les adolescents avec TDAH et sans traitement médicamenteux avaient environ 20 % de risque supplémentaire d'être en surpoids ou obèses (15 études, plus de 400 000 participants) et les adultes avec TDAH et sans traitement médicamenteux avaient près de 50 % de risque supplémentaire d'être en

surpoids ou obèses (9 études, plus de 45 000 participants) (Nigg et al., 2016). Les méta-analyses de douze études portant sur plus de 180 000 participants ont montré que les personnes avec TDAH et sans traitement médicamenteux étaient environ 40 % plus susceptibles d'être obèses, tandis que celles qui prenaient un médicament étaient indiscernables des personnes ayant un développement typique (Cortese et al., 2016b).

9.2. Allergies et asthme

80. Une étude du registre national suédois sur plus de 1,5 million de personnes a montré que les asthmatiques étaient 45 % plus susceptibles d'avoir un TDAH même après ajustement pour les variables pertinentes (Cortese et al., 2018b). Une étude de cohorte portant sur près d'un million de naissances dans les registres nationaux danois a montré que les enfants nés de mères asthmatiques étaient 40 % plus susceptibles de développer le TDAH (Liu et al., 2019b).

81. Dans une méta-analyse de six études longitudinales portant sur plus de 50 000 participants, ceux avec un asthme ou un eczéma atopique étaient un tiers plus susceptibles d'avoir un TDAH que les témoins. Une méta-analyse de trois études portant sur plus de 48 000 participants a révélé que les personnes avec une rhinite allergique étaient environ 50 % plus susceptibles d'avoir un TDAH (van der Schans et al., 2017).

9.3. Diabète sucré

82. Une analyse rétrospective de plus de 650 000 enfants et adolescents dans les bases de données allemandes sur les diagnostics et les prescriptions a révélé que le TDAH était 40 % plus susceptible d'être diagnostiqué chez les enfants atteints de diabète de type 1 (D1) (Kapellen et al., 2016).

83. Une étude allemande utilisant des registres multicentriques et portant sur plus de 56 000 enfants et adolescents a montré que l'acidocétose diabétique est deux fois plus fréquente chez les patients diabétiques s'ils ont un TDAH. Les auteurs ont également mis en évidence des différences significatives dans les taux d'HbA1c, et ont conclu : « Les patients pédiatriques atteints de TDAH et de D1 ont montré un mauvais contrôle métabolique par rapport aux patients atteints de D1 sans TDAH » (Hilgard et al., 2017).

84. Une étude longitudinale a utilisé la *Taiwan National Health Insurance Research Database* comprenant plus de 35 000 patients avec TDAH et plus de 70 000 témoins appariés selon l'âge et le sexe. Les adolescents et les jeunes adultes atteints de TDAH étaient environ trois fois plus susceptibles de développer un diabète sucré de type 2 (Chen et al., 2018b).

85. Une étude de cohorte utilisant plusieurs registres nationaux suédois a examiné plus de 1,6 million d'adultes âgés de 50 à 64 ans. La prévalence du diabète sucré de type 2 était 70 % plus élevée chez les adultes avec TDAH (Chen et al., 2018c).

86. Une méta-analyse a révélé que le diabète maternel de type 1 préexistant était associé à une légère augmentation du risque de TDAH chez les enfants (4 études, plus de cinq millions de personnes). Il en va de même pour le diabète paternel préexistant de type 1 (3 études, 4,7 millions de personnes) et le diabète maternel pré-existant de type 2 (2 études, 2,6 millions de personnes) (Zeng et al., 2019). Une étude suédoise s'est penchée sur les 15 615 enfants nés de parents avec un diabète de type 1. Après avoir pris en compte les facteurs confondants, cette étude a montré que ces enfants avaient 30 % plus de risques d'avoir un TDAH (Ji et al., 2018).

9.4. Autres troubles somatiques :

87. Une méta-analyse de 18 études portant sur plus de 2 500 enfants et adolescents a révélé une association modérée entre les troubles respiratoires pendant le sommeil et le TDAH (Sedky et al., 2014).
88. Une méta-analyse sur les enregistrements polygraphiques pendant le sommeil des adultes avec TDAH n'a révélé aucune différence significative avec les adultes au développement typique. Dans quatre études portant sur 178 participants, la latence d'endormissement, le sommeil de stade 1, le sommeil de stade 2, le sommeil à ondes lentes, le REM et l'efficacité du sommeil étaient tous comparables. Idem avec le temps de sommeil total (3 études, 130 personnes), et avec la latence REM et le réveil nocturne (3 études, 121 personnes). L'actigraphie n'a montré aucune différence significative pour le temps au lit et l'heure de réveil (3 études, 159 personnes) et le sommeil effectif (4 études, 222 personnes). Cependant, la latence d'endormissement était beaucoup plus grande en cas de TDAH, et l'efficacité de sommeil était modérément inférieure (4 études, 222 personnes). Néanmoins, les auto-évaluations subjectives des personnes avec TDAH font état d'une difficulté modérément plus importante à s'endormir (8 études, plus de 1 700 personnes), d'une fréquence modérément plus élevée de réveils nocturnes et d'une probabilité modérément moindre d'être reposé au réveil (5 études, plus de 1 100 personnes) et d'une qualité de sommeil modérément moindre (5 études, plus de 800 personnes) (Lugo et al., 2020).
89. Dans une étude du registre national norvégien portant sur plus de 1,2 million d'hommes et plus de 1,2 million de femmes, les hommes atteints de TDAH étaient 30 % plus susceptibles d'avoir un psoriasis, et les femmes atteintes de TDAH plus de 50 % plus susceptibles d'avoir un psoriasis que les témoins au développement normal (Hegvik et al., 2018).
90. Une étude de cohorte sur la population nationale de Taiwan portant sur plus de 8 000 personnes avec TDAH et 32 000 témoins appariés a exploré les associations avec les maladies auto-immunes. Elle a montré que les personnes avec TDAH avaient une prévalence plus de deux fois supérieure de spondylarthrite ankylosante, de colite ulcéreuse, et de maladie thyroïdienne auto-immune, et avaient une probabilité de plus de 50% d'asthme, de rhinite allergique, et de dermatite atopique (Chen et al., 2017a).
91. Une étude de cohorte en population générale portant sur plus de 900 000 enfants danois a révélé que l'épilepsie était associée à un risque 2,7 fois plus élevé de TDAH (Bertelsen et al, 2016). Une autre étude de cohorte en population générale, portant sur plus de 12 000 Taïwanais, a indiqué que l'épilepsie était associée à un risque 2,5 fois plus élevé de TDAH. Inversement, une étude de cohorte reliée de plus de 18.000 Taïwanais a trouvé que le TDAH était associé à un risque quatre fois plus élevé d'épilepsie (Chou et al., 2013).
92. Une étude du registre national portant sur 1,9 million de Suédois a indiqué que les personnes épileptiques étaient trois fois et demie plus susceptibles d'avoir le TDAH. Le risque d'avoir un TDAH était 85 % plus élevé si la mère était elle-même épileptique, 50 à 60 % plus élevé si le père, un frère ou une sœur l'étaient, 15 % plus élevé s'il s'agissait des cousins. La génétique explique 40 % de la variance, les facteurs environnementaux non partagés expliquant 50 % (Brikell et al., 2018).
93. Une étude longitudinale utilisant la *Taiwan Health Insurance Research Database* a comparé près de 18 000 adolescents et jeunes adultes avec TDAH à plus de 70 000 témoins appariés selon l'âge et le sexe. Les premiers étaient plus de trois fois plus susceptibles de développer des infections sexuellement transmissibles, après ajustement pour les données démographiques, d'autres troubles psychiatriques et les médicaments pour le TDAH (Chen et al, 2018a).
94. Une étude de cohorte du registre national danois portant sur 1,1 million de personnes a montré que l'hospitalisation pour infections graves était associée à un doublement ultérieur du taux de diagnostic de

TDAH. Parmi ceux traités avec des agents anti-infectieux, le risque de diagnostic ultérieur de TDAH a été divisé par deux (Kohler-Forsberg et al., 2019).

95. Une étude du registre national danois portant sur près d'un million de personnes a montré que les enfants atteints d'une maladie auto-immune étaient 24 % plus susceptibles de développer un TDAH. Une maladie auto-immune maternelle était associée à une probabilité accrue de 12% de TDAH chez leur enfant. La maladie auto-immune paternelle n'a été associée à aucun effet significatif (Nielsen et al., 2017).

96. En utilisant l'ensemble de données nationales basées sur la population taïwanaise, plus de 116 000 enfants avec TDAH ont été comparés au même nombre d'enfants sans TDAH choisis au hasard. Les premiers étaient beaucoup plus susceptibles d'avoir des anomalies significatives de l'œil : près de 90 % plus susceptibles d'avoir une amblyopie (« œil paresseux »), plus de 80 % plus susceptibles d'avoir un astigmatisme et deux fois plus susceptibles d'avoir strabisme divergent au repos (Ho et al., 2020). Une étude utilisant la même base de données a comparé 6 817 jeunes avec amblyopie à plus de 27 000 témoins appariés selon l'âge et le sexe. Les premiers avaient 1,8 fois plus de risque que les seconds de développer un TDAH (Su et al., 2019).

97. Dans une étude sur plus de 2,5 millions de jeunes Allemands, ceux avec TDAH étaient neuf fois plus susceptibles d'avoir des troubles métaboliques, cinq fois plus susceptibles de développer une pneumonie virale, quatre fois plus susceptibles d'avoir des maladies des globules blancs, trois fois plus susceptibles d'avoir une insuffisance rénale, une hypertension artérielle ou d'être obèses, deux fois et demie plus susceptibles d'avoir du diabète de type 2 ou des migraines, deux fois plus susceptibles d'avoir de l'asthme ou une dermatite atopique, et 50 % plus susceptibles d'avoir un glaucome (Akmatov et al., 2019). Une étude basée sur la population brésilienne comprenant 5 671 enfants a révélé que les personnes souffrant de migraine étaient environ quatre fois plus susceptibles d'avoir un TDAH (Arruda et al., 2020).

98. Une étude menée auprès de plus de 59 000 garçons avec TDAH et de plus de 52 000 garçons en bonne santé à Taiwan a montré que les premiers étaient deux fois plus susceptibles de développer un trouble testiculaire (Wang et al., 2019).

99. Une étude nationale de cohorte de population utilisant les registres nationaux suédois a comparé plus de 19 000 enfants avec un diagnostic de maladie cœliaque confirmée par biopsie avec plus de 95 000 contrôles appariés. Elle a mis en évidence un risque accru ultérieur de 29% de TDAH chez les premiers, passant à 39% en ne considérant que les adultes avec TDAH. Toutefois, lorsqu'on compare 13 000 enfants diagnostiqués avec la maladie cœliaque à leurs 18 000 frères et sœurs sans maladie cœliaque, les augmentations deviennent non significatives, ce qui donne à penser que ces augmentations sont principalement attribuables à des facteurs confondants (Lebwohl et al., 2020).

100. Une étude nationale suédoise utilisant des registres nationaux a examiné les dossiers médicaux de toutes les personnes âgées de 18 à 64 ans qui résidaient en Suède en 2013 et a identifié 41 840 personnes avec au moins une délivrance d'un médicament pour le TDAH. Les jeunes adultes avec TDAH étaient quatre fois plus susceptibles d'avoir des co-prescriptions pour des troubles somatiques et quinze fois plus susceptibles d'avoir des co-prescriptions de psychotropes que les témoins au développement typique. Chez les adultes d'âge moyen (30-49 ans), les risques étaient 6 à 21 fois plus grands, respectivement, et pour les personnes âgées, 7 à 18 fois plus grands. Les médicaments respiratoires (principalement pour les réactions allergiques et l'asthme) étaient les plus susceptibles d'être prescrits, suivis des médicaments du système digestif et des médicaments métaboliques (le plus souvent des inhibiteurs de la pompe à protons indiqués pour les ulcères gastriques/duodénaux et le reflux gastro-œsophagien), puis des médicaments pour le système cardiovasculaire (principalement pour l'hypertension et les arythmies) (Zhang et al., 2020a).

10. Quel est le retentissement du TDAH sur les patients et leurs familles ?

Le TDAH est un trouble associé à une détresse grave et/ou à un retentissement négatif sur le fonctionnement dans la vie de tous les jours. Bien que, comme documenté ci-dessous, beaucoup de conséquences défavorables graves ont été associées au TDAH, le patient type n'aura pas tout, ni même la plupart, de ces problèmes. Beaucoup de patients vivent une vie agréable et productive, surtout s'ils reçoivent un traitement.

10.1. Qualité de vie

101. Une méta-analyse de sept études portant sur plus de 5 000 enfants et leurs parents a montré un fort retentissement sur la qualité de vie des enfants avec TDAH par rapport à leurs pairs au développement typique, en auto-évaluation comme en évaluation par les parents. Le fonctionnement physique était seulement modérément altéré, mais le fonctionnement émotionnel, social et scolaire étaient fortement altérés. À mesure que les jeunes avec TDAH avançaient en âge, leur qualité de vie par rapport à leurs pairs au développement typique s'aggravait dans les domaines physique, émotionnel et scolaire (Lee et al., 2016).

102. Une méta-analyse de 17 études portant sur 647 familles (plus de 2 300 participants) a évalué la qualité de vie des parents dont les enfants avaient un TDAH par rapport aux parents d'enfants avec un développement typique. Les premiers ont dit avoir une qualité de vie modérément plus faible que les seconds (Dey et al., 2019).

10.2. Retentissement émotionnel et social

103. Une étude américaine menée auprès de plus de 8 600 participants de la National Health Interview Survey a montré que les enfants avec TDAH étaient six fois plus susceptibles d'avoir un niveau élevé de problèmes émotionnels, de conduite et relationnels avec leurs pairs, et neuf fois plus susceptibles de manifester un niveau élevé de retentissement fonctionnel, comprenant des influences négatives sur la vie familiale, les amitiés, l'apprentissage en classe et les loisirs (Strine et al., 2006).

104. Une méta-analyse de 22 études menées auprès de plus de 21 000 participants a montré que les enfants avec TDAH avaient d'importantes difficultés à moduler leur réactivité à des événements nouveaux ou stressants (Graziano et Garcia, 2016). Une autre méta-analyse, combinant douze études avec plus de 1 900 participants, a montré que les adultes atteints de TDAH avaient des niveaux très élevés de dysrégulation émotionnelle comparativement aux témoins au développement normal (Beheshti et al., 2020).

105. Une méta-analyse a montré que les enfants atteints de TDAH avaient des difficultés moyennes à importantes de socialisation avec leurs pairs, mesurées par le rejet/sympathie, la popularité et les amitiés (61 études, plus de 24 000 enfants). Ils avaient également des déficits modérés dans les compétences sociales telles que le partage, la coopération, le tour de rôle, la réciprocité (68 études, plus de 148 000 enfants) et le traitement de l'information sociale, comme la reconnaissance des indices sociaux, l'identification des problèmes, la création de solutions et l'évitement des biais (23 études, plus de 3 750 enfants) (Ros et Graziano, 2018).

106. Une étude menée auprès de plus de 53 000 enfants américains de la National Survey of Children's Health a montré que les personnes avec TDAH étaient 2,4 fois plus susceptibles d'harceler les autres

(Montes et Halterman, 2007). Une étude plus récente portant sur quelque 64 000 enfants utilisant la même base de données a confirmé ce résultat en montrant que les personnes avec TDAH étaient 2,8 fois plus susceptibles d'harcéler les autres (Benedict et al., 2015).

10.3. Blessures accidentelles

107. Une étude de cohorte nationale portant sur plus de 50 000 enfants avec TDAH et un nombre égal de contrôles appariés selon l'âge, le sexe et la comorbidité extraits de la base de données de l'assurance maladie nationale de Taïwan a montré que le fait d'avoir un TDAH était associé à une probabilité augmentée de plus de trois quarts de se blesser par brûlure. Pour les moins de six ans, le risque était doublé. Chez les participants âgés de six à dix-sept ans, l'augmentation du risque était d'environ 70%. Il n'y avait pas de différences significatives entre les garçons et les filles (Yeh et al., 2020).

108. Une méta-analyse de 32 études portant sur plus de quatre millions de personnes a montré que les personnes avec TDAH avaient un risque 40 à 50 % plus élevé de blessures physiques accidentelles (Ruiz-Goikoetxea et al., 2018a).

109. Une étude suédoise sur les registres nationaux ayant suivi 17 408 personnes avec TDAH entre 2006 et 2009 a montré qu'elles avaient un risque de près de 50 % plus élevé d'accidents graves de la voie publique (Chang et al., 2014b).

110. Une étude aux États-Unis sur plus de 8 000 athlètes de niveau secondaire et universitaire (principalement des joueurs de football masculins) a révélé que les personnes avec TDAH étaient trois fois plus susceptibles d'avoir subi au moins trois commotions cérébrales (Nelson et al., 2016).

111. Une méta-analyse de 16 études portant sur plus de 175 000 personnes et contrôlant le nombre de kilomètres parcourus, a estimé que ceux avec TDAH avaient 23 % de risque supplémentaire d'être impliqués dans des accidents de voiture (Vaa, 2014).

112. Une étude rétrospective de cohorte portant sur plus de 18 000 conducteurs du New Jersey a montré que les personnes avec TDAH avaient un tiers de risque supplémentaire d'avoir un accident par rapport aux personnes sans TDAH (Curry et al., 2017).

113. Une méta-analyse de cinq études, comprenant plus de trois mille patients ayant un traumatisme cérébral mineur (TCm) et plus de neuf mille témoins a montré que les premiers avaient deux fois plus de risques d'avoir un TDAH que les seconds (Adeyemo et al., 2014).

10.4. Mort prématurée et suicide

114. Une étude danoise portant sur près de deux millions de personnes a montré que le TDAH est associé à un faible risque de décès prématuré, principalement par accident. Les risques de décès prématuré étaient augmentés lorsque le TDAH était associé à d'autres troubles psychiatriques et à la consommation de substances. (Dalsgaard et al., 2015b).

115. Une étude de cohorte menée auprès de plus de 2,2 millions de Taïwanais n'a retrouvé aucun risque accru de décès par cause naturelle associé au TDAH. Cependant, les personnes avec TDAH avaient un taux de suicide doublé, un taux de décès par homicide doublé, et un taux de mortalité par blessures involontaires de 30 % plus élevé (Chen et al., 2019c).

116. Une étude de cohorte portant sur 2,9 millions de personnes inscrits dans les registres nationaux danois a montré un taux quadruplé de tentatives de suicide et de décès chez les patients avec TDAH. Le risque était plus que décuplé chez les personnes avec TDAH avec un autre diagnostic psychiatrique (Fitzgerald et al., 2019).

117. Une méta-analyse a révélé que les personnes avec TDAH ont commis deux fois de tentatives de suicide que les personnes au développement typique (six études, plus de 65 000 personnes), ont eu trois fois plus fréquemment des idées suicidaires (23 études, plus de 70 000 personnes) et sont décédées par suicide six fois plus souvent (quatre études, plus de 130 000 personnes) (Septier et al., 2019).

118. Une étude taïwanaise portant sur plus de 20 000 adolescents et jeunes adultes avec TDAH et plus de 61 000 personnes non-TDAH appariées selon l'âge et le sexe a montré que les premiers étaient près de quatre fois plus susceptibles de tenter de se suicider et plus de six fois plus susceptibles de répéter des tentatives de suicide. Le traitement par méthylphénidate ou atomoxetine n'a pas augmenté le risque de tentatives de suicide ou de récidives. Le traitement prolongé par méthylphénidate est associé à un risque plus faible de tentatives multiples de suicide chez les hommes (Huang et al., 2018).

119. Dans une étude de cohorte prospective portant sur plus de 2,6 millions de Suédois, les décès prématurés, principalement par accidents et suicides, étaient légèrement plus fréquents chez les adultes avec TDAH. Il n'y avait pas d'association significative pour les enfants avec TDAH (Sun et al., 2019b).

10.5. Criminalité et délinquance

120. Une étude menée sur les registres nationaux danois a montré que les jeunes avec TDAH étaient plus de deux fois plus susceptibles d'être déclarés coupables d'infractions pénales et trois fois plus susceptibles d'être incarcérés au cours d'une période de 22 ans que d'autres jeunes appariés pour l'année de naissance. Après ajustement pour d'autres facteurs de risque, les personnes avec TDAH étaient 60% plus susceptibles d'avoir été reconnues coupables d'un crime et 70% plus susceptibles d'avoir été incarcérées (Mohr-Jensen et al., 2019).

121. Une méta-analyse de 21 études et plus de 19 500 détenus a montré que la prévalence du TDAH dans les prisons, diagnostiqué à l'aide d'entretiens diagnostiques était de 20,5 %, sans différences observées entre les hommes et les femmes ou les adolescents et les adultes (Young et al., 2015). Une autre méta-analyse a montré que la prévalence du TDAH chez les adolescents détenus en quartier pour mineurs était d'un peu plus de 17 %, tant chez les hommes (24 études, plus de 24 000 individus) que chez les femmes (13 études, plus de 3 900 individus), ce qui est beaucoup plus élevé que la prévalence en population générale (Beaudry et al., 2020).

122. Une étude menée auprès d'un échantillon de plus de 5 000 américains, représentatif de la population générale adulte, a montré que les personnes avec TDAH étaient plus de deux fois plus susceptibles d'être des auteurs de violence conjugale et 65 % plus susceptibles d'être victimes de ces violences (McCauley et al., 2015).

123. Dans une étude nationale portant sur plus de 21 000 adolescents et jeunes adultes islandais, 14 % ont déclaré avoir été interrogés dans un poste de police. Parmi ceux-là, 15 % ont déclaré avoir fait des faux témoignages. Les personnes avec TDAH étaient deux fois plus susceptibles de faire de faux témoignages (Gudjonsson et al., 2016).

124. Une étude menée sur les registres nationaux danois sur 678 000 personnes s'est penchée sur les crimes violents commis contre des jeunes âgés de 7 à 18 ans. Après ajustement des facteurs de risques

confondants, les enfants avec TDAH étaient 2,7 fois plus susceptibles que leurs pairs au développement typique d'être victimes de crimes violents, (Christoffersen, 2019).

10.6. Difficultés scolaires

125. Une étude menée auprès d'un échantillon américain de près de 30 000 adultes a montré après ajustement pour d'autres troubles psychiatriques que les personnes avec TDAH étaient deux fois plus susceptibles de ne pas avoir obtenu leur diplôme d'études secondaires à temps (Breslau et al., 2011).

126. Une étude de cohorte nationale sur plus de 750 000 écoliers écossais par croisement de registres nationaux a permis d'identifier ceux à qui l'on avait prescrit des médicaments pour le TDAH. Même lorsqu'ils prenaient des médicaments, ces enfants étaient plus de trois fois plus susceptibles que les pairs au développement typique d'avoir un faible rendement scolaire, étaient plus de deux fois plus susceptibles d'abandonner l'école avant l'âge de 16 ans, plus de huit fois plus susceptibles d'avoir un dossier de besoins éducatifs particuliers, 50 % plus susceptibles de se blesser, 40 % plus susceptibles d'être au chômage. Ces résultats ont été ajustés pour les facteurs confondants socioéconomiques et pour d'autres troubles psychiatriques (Fleming et al., 2017).

127. Une méta-analyse de dix études sur 830 enfants a montré que le TDAH était fortement associé à de plus faibles performances sur les mesures de langage global, expressif, réceptif et pragmatique (Korrel et al., 2017).

10.7. Troubles liés à la consommation de substances

128. Une méta-analyse de douze études portant sur plus de 5 400 personnes a montré que les personnes avec TDAH étaient près de trois fois plus susceptibles d'être dépendantes à la nicotine. En combinant onze études avec près de 2 400 participants, les personnes avec TDAH étaient 50 % plus susceptibles de développer un trouble de l'usage de substances que celles qui n'avaient pas de TDAH (Lee et al., 2011).

129. Une méta-analyse a montré que le TDAH était associé à plus de deux fois plus de risques de troubles liés à la consommation d'alcool (13 études, plus de 20 000 participants) et de troubles liés à la nicotine (14 études, plus de 1 800 participants) (Groenman et al., 2017).

130. Après ajustement pour le sexe et le niveau d'éducation parentale, une étude suédoise sur plus d'un demi-million de personnes a montré une association plus que triple entre le TDAH et les troubles ultérieurs liés à la consommation de drogues (Sundquist et al., 2015).

10.8. Autres

131. Des études portant sur 2,7 millions de filles du Danemark (Ostergaard et al., 2017), 380 000 de Suède (Skoglund et al., 2019) et 7 500 à Taïwan (Hua et al., 2020) ont constaté que celles avec TDAH étaient plus susceptibles d'être enceintes à l'adolescence que celles qui n'avaient pas de TDAH. En ligne avec ces résultats, de grandes études menées en Suède (Chang et al., 2014a), en Finlande (Chudal et al., 2015) et dans un consortium issu de huit pays européens (Pohlabeln et al., 2017) ont chacune constaté que le TDAH était plus probable chez les enfants de mères adolescentes que chez les enfants de mères plus âgées.

132. Aux États-Unis, une étude menée auprès de plus de 36 000 personnes a montré que le TDAH augmentait les risques de jeu pathologique, de dépenses d'argent excessives, d'un style de conduite imprudente et de quitter un emploi sans avoir anticipé la suite (Bernardi et al., 2012).

133. À Taïwan, une étude nationale utilisant la base de données nationale pour la recherche de l'assurance maladie a comparé 675 adultes avec TDAH et 2 025 sans TDAH, appariés pour l'âge et le sexe. Après ajustement pour d'autres troubles psychiatriques, pour le niveau d'urbanisation du lieu de résidence et le revenu mensuel, les personnes avec TDAH avaient 3,4 fois plus de risques de développer une démence (Tzeng et al., 2019).

134. Une méta-analyse de neuf études et près d'un million et demi d'enfants et adolescents a montré que le TDAH est associé à un risque d'intoxication multiplié par trois chez les enfants (Ruiz-Goikoetxea et al., 2018b). Dans une étude de Taïwan comparant 3 685 enfants avec TDAH à 36 000 témoins, les premiers avaient un risque plus que quatre fois plus élevé d'auto-intoxication volontaire (Chou et al., 2014).

135. Une étude longitudinale sur quelque 15 000 enfants américains ré-évalués en moyenne à l'âge de 29 ans a montré que ceux avec TDAH sont 12% de moins à avoir un emploi et gagnent 33% de moins que leurs frères et sœurs sans TDAH (Fletcher, 2014).

136. À l'aide de registres danois, une étude en population générale à l'échelle du pays portant sur plus de 675 000 jeunes âgés de 7 à 18 ans a montré que les jeunes avec TDAH étaient 3,7 fois plus susceptibles d'être victimes de crimes sexuels comparativement aux jeunes du groupe contrôle. Après ajustement des covariables, comme la violence parentale, l'hospitalisation des parents pour une maladie mentale, le comportement suicidaire ou l'abus d'alcool chez les parents, le chômage de longue durée des parents, la séparation familiale et les enfants placés hors de la famille, les jeunes avec TDAH sont restés presque deux fois plus susceptibles d'être victimes de crimes sexuels (Christoffersen, 2020).

11. Quel est le poids économique du TDAH ?

Compte tenu des nombreuses conséquences négatives associées au TDAH, les lecteurs ne seront pas surpris d'apprendre que ces effets ont un coût économique important pour chaque patient, les familles et la société.

137. Une revue systématique de sept études européennes sur des centaines de milliers de participants a estimé que les coûts totaux liés au TDAH aux Pays-Bas étaient de 9 860 à 14 483 euros par patient et par an, soit des coûts annuels nationaux de plus d'un milliard d'euros (Le et al., 2014).

138. Les coûts annuels du TDAH chez les enfants, les adolescents et les adultes en Australie ont été estimés à plus de 20 milliards de dollars australiens, soit 25 000 dollars par personne avec TDAH. Cela comprend des coûts financiers de 12,8 milliards de dollars, des pertes de bien-être de 7,6 milliards de dollars et des pertes de productivité de 10,2 milliards de dollars (Australian ADHD Professionals Association, 2019).

139. Un examen systématique de 19 études américaines auprès de centaines de milliers de personnes a montré que le TDAH était associé à des coûts annuels nationaux globaux de 143 à 266 milliards de dollars, principalement chez les adultes (105 à 194 milliards de dollars). Les coûts supportés par les membres de la famille des personnes avec TDAH vont de 33 à 43 milliards de dollars (Doshi et al., 2012).

140. Une étude menée sur plus de 7 000 travailleurs dans dix pays a révélé que les personnes avec TDAH perdaient en moyenne 22 jours de travail par an par rapport à celles qui n'avaient pas de TDAH (de Graaf et al., 2008).

141. Une étude sur la base de données des sociétés américaines Fortune 100 sur plus de 100 000 bénéficiaires a comparé les coûts des soins de santé pour les jeunes avec TDAH avec des contrôles appariés sans TDAH. Le coût annuel moyen par membre de la famille était de 2 728 \$ pour les membres non-membres de la famille des patients avec TDAH, soit près du double des 1 440 \$ pour les membres de la famille des témoins appariés (Swensen et al., 2003).

142. Les dossiers d'assurance maladie allemands, incluant plus de 25 000 patients avec TDAH, indiquent que ceux-ci coûtent environ 1 500 euros de plus par an que ceux qui n'ont pas de TDAH. Les principaux coûts étaient liés aux hospitalisations, aux consultations de psychiatres et de psychothérapeutes. Les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et ceux liés aux consommations de substances ainsi que l'obésité étaient sensiblement plus fréquents chez les patients avec TDAH. Les coûts supplémentaires résultant de ces problèmes ont ajouté jusqu'à 2 800 € par patient (Libutzki et al., 2019).

143. À l'aide des données des demandes de remboursement du service national d'assurance maladie pour la population âgée d'au plus 19 ans en Corée du Sud (69 353 personnes avec TDAH), le poids économique annuel total dû au TDAH a été estimé à 47,55 millions de dollars (Hong et al., 2020).

144. À l'aide des registres nationaux danois, plus de 5 000 adultes ont été identifiés dont le TDAH a été diagnostiqué à l'âge adulte et pas dans l'enfance. Une cohorte de 460 paires de fratries a été constituée en excluant les cas avec des données manquantes, d'autres diagnostics psychiatriques, et des cas sans frère et sœur de même sexe exempt de tout diagnostic psychiatrique. En moyenne, les adultes avec TDAH représentaient un coût économique annuel d'un peu plus de 20 000 euros par rapport à leurs frères et sœurs au développement normal (Daley et al., 2019).

145. Une étude de cohorte nationale portant sur plus de 445 000 personnes dans les registres nationaux suédois a comparé les coûts des soins de santé pour trois groupes : ceux qui avaient un TDAH dans l'enfance qui persistait à l'âge adulte, ceux dont le TDAH était en rémission à l'âge adulte et ceux qui n'ont jamais eu de TDAH. Ces derniers représentaient des coûts annuels moyens de soins de santé de 304 €. Ceux en rémission avaient le double du coût, et ceux qui avaient un TDAH persistant avaient un coût trois fois plus élevé (Du Rietz et al., 2020).

146. Une étude nationale de la population sur plus de 83 000 personnes avec TDAH et 334 446 témoins sans TDAH appariés pour l'âge et le sexe a utilisé les registres nationaux danois pour calculer le coût socio-économique net du TDAH. Par rapport aux contrôles, et en additionnant les coûts nets directs de santé et les pertes nettes dues à des revenus plus faibles et une inactivité professionnelle plus fréquente, le coût annuel moyen par personne avec TDAH s'est élevé à un peu plus de 16 000 euros. En incluant les transferts sociaux supplémentaires, le total s'élevait à un peu plus de 23 000 euros. Pour les partenaires des personnes avec TDAH, le coût annuel moyen supplémentaire par personne était de près de 5 500 euros. Avec des transferts sociaux supplémentaires, le total est passé à 8 000 euros (Jennum et al., 2020).

147. À l'aide d'une base de données qui suit plus de soixante programmes d'assurance maladie sur toute l'Allemagne, une étude sur cinq millions de dossiers a permis d'identifier 2 380 personnes dont le TDAH a été diagnostiqué à l'âge adulte. Leurs coûts directs de soins de santé dans l'année suivant le diagnostic se sont élevés en moyenne à 4 000 euros. En dépit des directives allemandes explicites recommandant les traitements médicamenteux pour le TDAH, seul un tiers se sont vu prescrire un médicament pour le TDAH, ce chiffre passant à un huitième quatre ans plus tard. Les deux tiers ont reçu une psychothérapie.

Les auteurs ont conclu que « les recommandations des lignes directrices ne sont pas encore pleinement mises en œuvre dans les soins de routine au quotidien » (Libutzki et al., 2020).

12. Quels médicaments sont sûrs et efficaces pour le traitement du TDAH ?

Comme l'ont déterminé les organismes de réglementation gouvernementaux à travers le monde, des essais cliniques contrôlés randomisés sur plusieurs semaines ont montré que plusieurs médicaments sont sûrs et efficaces pour traiter les symptômes du TDAH. Ces médicaments, qui sont aussi efficaces voire plus efficaces que de nombreux médicaments utilisés pour les troubles non psychiatriques (Leucht et al., 2012), sont classés en stimulants (méthylphénidate et amphétamine) ou non-stimulants (atomoxétine, guanfacine à libération prolongée, et clonidine à libération prolongée).

12.1. Effets des médicaments sur les symptômes : résultats d'essais cliniques randomisés et contrôlés

148. Les protocoles d'utilisation des médicaments pour le TDAH sont bien décrits dans des lignes directrices détaillées rédigées par des associations professionnelles de soins en santé (Alliance, 2011 ; Banaschewski T, 2018 ; Bolea-Alamanac et al., 2014 ; Crunelle et al., 2018 ; Flisher, 2013 ; Graham et al., 2011 ; Kooij et al., 2019 ; National Collaborating Centre for Mental Health, 2018 ; National Institute for Health Care and Excellence, 2018 ; Pliszka, 2007 ; Schoeman et Liebenberg, 2017 ; Seixas et al., 2012 ; Taylor et al., 2004 ; Wolraich et al., 2011).

149. Une méta-analyse en réseau a montré que les stimulants étaient très efficaces pour diminuer les symptômes du TDAH. Les cliniciens ont évalué que, par rapport au placebo, les amphétamines apportent de fortes améliorations dans tous les groupes d'âge (6 études chez les jeunes avec 2179 participants, 5 études chez les adultes avec 1521 participants), le méthylphénidate apporte de fortes améliorations chez les jeunes (9 études, 2677 participants) et modérées chez les adultes (11 études, 2909 participants). La guanfacine à libération prolongée a apporté des améliorations modérées chez les enfants (7 études, 1930 participants). L'atomoxétine a apporté des améliorations modérées dans tous les groupes d'âge (21 études chez les jeunes avec 3812 participants, 11 études chez les adultes avec 3377 participants). En tenant compte des effets secondaires, les médicaments ayant les meilleurs rapports bénéfice-risque étaient le méthylphénidate chez les enfants et les adolescents, et les amphétamines chez les adultes (Cortese et al., 2018a).

150. Une méta-analyse de 18 études sur plus de 2 000 adultes avec TDAH a montré que trois dérivés d'amphétamine (dextroamphétamine, lisdexamfetamine, et sels mixtes d'amphétamine) apportent des réductions modérées des symptômes du TDAH (Castells et al., 2011). Une autre méta-analyse, combinant quatre études avec 216 jeunes, a montré que les sels mixtes d'amphétamine étaient légèrement plus efficaces pour réduire les symptômes du TDAH que le méthylphénidate (Faraone et al., 2002).

151. Une méta-analyse de 19 essais thérapeutiques avec groupes parallèles sur plus de 1 600 participants a montré que le méthylphénidate produisait des améliorations modérées à importantes des symptômes du TDAH évalués par les enseignants, du comportement évalué par l'enseignant et de la qualité de vie évaluée par les parents. Il n'y avait aucune preuve d'événements indésirables graves et seulement un risque légèrement élevé d'effets secondaires mineurs (Storebø et al., 2015).

152. Une méta-analyse a révélé que le dexméthylphénidate réduisait fortement les symptômes du TDAH chez les jeunes par rapport au placebo (sept études, près de 1 500 participants) et un taux de réponse clinique trois fois plus élevé (quatre études, plus de 600 participants) (Maneeton et al., 2015). Une autre

méta-analyse, couvrant six essais cliniques randomisés et 253 participants, a montré que le méthylphénidate réduisait fortement les symptômes de TDAH chez les adultes, des doses plus élevées entraînant une amélioration plus importante (Faraone et al., 2004).

153. Une méta-analyse de sept études sur plus de 1 600 participants a indiqué que l'atomoxétine réduisait modérément les symptômes du TDAH. (Cheng et al., 2007).

154. Une méta-analyse a montré que le méthylphénidate (13 études, plus de 2 200 adultes) et la lisdexamfétamine (cinq études, plus de 2 300 adultes) réduisent de manière faible à modérée des symptômes de dysrégulation émotionnelle ; pour l'atomoxétine (trois études, 237 adultes), les réductions étaient faibles (Lenzi et al., 2018). Une autre méta-analyse comprenant neuf études sur plus de 1 300 jeunes a indiqué que l'atomoxétine réduisait légèrement des symptômes émotionnels (Schwartz et Correll, 2014).

155. Une méta-analyse a fait état d'améliorations modérées à fortes des symptômes de TDAH avec le méthylphénidate chez les patients TDAH ayant un niveau intellectuel limite ou déficient (8 études, 423 enfants). (Sun et al., 2019a).

156. Une méta-analyse de 23 études sur plus de 2 900 enfants avec TDAH a montré que les médicaments stimulants diminuaient l'anxiété de 14 % par rapport au placebo (Coughlin et al., 2015).

157. Une méta-analyse de neuf études sur plus de 1 300 participants a montré que les stimulants étaient très efficaces pour réduire l'agressivité, les comportements d'opposition et les problèmes de conduite chez les jeunes avec TDAH (avec ou sans trouble oppositionnel avec provocation, avec ou sans trouble des conduites) de manière très efficace si mesuré par les enseignants mais modérément efficace si mesuré par les parents (Pringsheim et al., 2015).

12.2. Effets des médicaments sur les retentissements fonctionnels associés au TDAH : résultats d'études naturalistes

158. Une étude du registre suédois menée sur plus de 650 000 élèves a montré qu'un traitement médicamenteux du TDAH pendant trois mois a entraîné un gain de plus de neuf points dans le total des notes (sur une échelle de 0 à 320) ; le traitement a été associé à une augmentation de deux tiers de la probabilité de terminer le deuxième cycle de l'enseignement secondaire (Jangmo et al., 2019).

159. Une étude du registre national suédois portant sur plus de 61 000 jeunes avec TDAH a montré que leurs notes aux examens étaient plus élevées pendant les périodes où ils prenaient des médicaments par rapport aux périodes sans traitement (Lu et al., 2017). Une étude danoise portant sur plus d'un demi-million d'enfants (dont plus de 6 400 avec TDAH) a révélé que l'arrêt des médicaments du TDAH était associé à une baisse faible mais significative de la moyenne de leurs notes scolaires (Keilow et al., 2018). Une méta-analyse de neuf essais cliniques randomisés sur 1 463 patients a montré que l'arrêt des médicaments entraînait une détérioration de la qualité de vie des enfants et des adolescents, mais pas des adultes (Tsujii et al., 2020).

160. Une étude de cohorte suédoise sur plus de 25 000 patients avec TDAH a montré une réduction d'un tiers de la criminalité chez les hommes recevant des médicaments pour le TDAH et une réduction de 40 % chez les femmes (Lichtenstein et al., 2012). Une étude du registre national danois portant sur plus de 4 200 personnes avec TDAH depuis l'enfance a montré que les taux de criminalité à l'âge adulte étaient de 30 à 40 % inférieurs pendant les périodes de prise de médicaments pour le TDAH (Mohr-Jensen et al., 2019).

161. Une étude de cohorte danoise portant sur plus de 700 000 personnes, dont 4 557 avec TDAH, a montré que, chez les adolescents atteints de TDAH, le traitement stimulant était associé à une diminution des taux de blessures (30 % chez les enfants de dix ans et 40 % chez les jeunes de douze ans) (Dalsgaard et al., 2015a).

162. À l'aide des registres nationaux suédois, une étude a suivi, de 2006 à 2013, 9 421 jeunes avec TDAH et 2 986 jeunes avec à la fois un TDAH et d'autres diagnostics psychiatriques. Elle a comparé les périodes où ils prenaient des médicaments pour le TDAH avec des périodes où ils n'en prenaient pas. Pendant les périodes sous traitement médicamenteux, les deux groupes avaient une réduction d'au moins 10% des blessures involontaires, et une réduction plus de 70% des traumatismes cérébraux (Ghirardi et al, 2020).

163. Une étude taïwanaise sur plus de 124 000 jeunes avec TDAH a montré, après ajustement pour les facteurs confondants, que le traitement par méthylphénidate réduisait le risque de traumatismes cérébraux (Liao et al., 2018).

164. Une étude nationale a comparé 7 200 jeunes Taïwanais avec TDAH à 36 000 enfants sans TDAH. Après ajustement selon l'âge, le sexe, le niveau d'urbanisation et la région géographique, les garçons avec TDAH étaient près de 40 % plus susceptibles et les filles avec TDAH 60 % plus de risques de fractures osseuses (Guo et al., 2016). Une autre étude de Taïwan a identifié plus de 6 200 jeunes chez qui le TDAH avait été diagnostiqué récemment et a évalué l'effet du traitement au méthylphénidate. Le risque de fractures osseuses était 20% plus faible chez ceux qui étaient traités depuis plus de six mois (Chen et al., 2017b).

165. À Hong Kong, en utilisant une base de données de dossiers médicaux électroniques sur la population entière, plus de 17 000 personnes âgées de 6 à 19 ans ont été identifiées qui s'étaient vu prescrire du méthylphénidate. Parmi eux, près de 5 000 avaient été admis au moins une fois en urgence pour un traumatisme. Les chercheurs ont constaté une réduction de 9 % de ces admissions pendant les périodes couvertes par une prescription de méthylphénidate comparativement aux périodes sans ordonnance active (Man et al., 2015).

166. Une méta-analyse de cinq études sur plus de 13 000 participants a révélé que les médicaments pour le TDAH (principalement les stimulants) étaient associés à une réduction de plus de 10 % des blessures non intentionnelles (Ruiz-Goikoetxea et al., 2018a).

167. Une étude menée dans les registres nationaux suédois sur plus de 17 000 personnes avec TDAH a montré que les médicaments pour le TDAH étaient associés à une réduction de plus de 50 % du risque d'accidents de la route graves chez les hommes mais pas chez les femmes. Plus de 40 % des accidents par des hommes auraient pu être évités s'ils avaient été traités pendant la durée de l'étude (Chang et al., 2014b). Une étude de cohorte nationale américaine sur 2,3 millions de personnes avec TDAH s'est intéressée aux admissions en urgence suite à un accident de la route sur une période de dix ans. Les hommes avec TDAH avaient un risque 38% plus faible d'accidents les mois sous traitement par rapport aux mois sans traitement, et les femmes un risque 42% plus faible les mois sous traitement. Environ un cinquième des accidents auraient pu être évités s'ils avaient été traités pendant toute la période de l'étude (Chang et al., 2017).

168. Une étude longitudinale utilisant la *Taiwan Health Insurance Research Database* a comparé près de 18 000 adolescents et jeunes adultes avec TDAH à plus de 70 000 témoins appariés sur l'âge et le sexe. L'utilisation à court terme de médicaments pour le TDAH réduisait de 30 % les infections sexuellement transmissibles, alors que l'utilisation à long terme réduisait ce risque de 40% ; toutefois, ces réductions ne concernaient que les hommes (Chen et al., 2018a).

169. Une étude de cohorte longitudinale à l'échelle sur les registres nationaux suédois a montré que chez plus de 38 000 personnes avec TDAH, le médicament pour le TDAH réduisait le risque de dépression trois ans plus tard de plus de 40 %. Le risque diminuait avec la durée de la prise des médicaments pour le TDAH. La dépression était 20% plus rare quand les patients prenaient un médicament pour TDAH comparé aux périodes où ils ne le prenaient pas (Chang et al., 2016).

170. Une étude suédoise menée sur 38 000 personnes avec TDAH a montré une baisse de 20 % des événements liés au suicide chez les personnes ayant une prescription de stimulants pendant les périodes où elles étaient sous traitement comparativement aux périodes où elles ne l'étaient pas. Aucun bénéfice de ce type n'a été constaté pour les médicaments non stimulants (Chen et al., 2014).

171. Une étude taïwanaise a identifié 85 000 jeunes avec TDAH à l'aide des données de l'assurance maladie nationale et s'est intéressée à l'impact de l'utilisation de méthylphénidate sur les tentatives de suicide. Après ajustement pour les variables pertinentes, l'étude a montré un risque 60% plus faible de suicide chez ceux qui utilisaient du méthylphénidate pendant 3 à 6 mois par an, et une réduction de 70% chez ceux qui utilisaient le méthylphénidate pendant plus de six mois (Liang et al., 2018b).

172. Une étude utilisant les registres nationaux suédois a porté sur l'association entre les prescriptions de médicaments stimulants pour le TDAH en 2006 et l'abus de substances en 2009 parmi les 38 753 personnes avec TDAH nées entre 1960 et 1998. Après ajustement pour les variables pertinentes, elle a montré une réduction de plus de 30 % des indicateurs d'abus de substance chez ceux ayant une prescription de stimulants. Plus la durée des prises de médicaments était longue, plus le taux d'abus de substances était faible (Chang et al., 2014c). Une méta-analyse de 14 études sur plus de 2 300 participants a montré que les personnes avec TDAH étaient environ deux fois moins susceptibles de fumer des cigarettes lorsqu'elles étaient régulièrement traitées avec des médicaments stimulants (Schoenfelder et al., 2014). Une méta-analyse a révélé que les stimulants n'augmentent pas le risque d'abus ou de dépendance à l'alcool (11 études, plus de 1 300 participants), à la nicotine (6 études, 884 participants), à la cocaïne (7 études, 950 participants) ou au cannabis (9 études, plus de 1 100 participants) (Humphreys et al., 2013).

173. Une étude nationale sur plus de 7 500 adolescentes taïwanaises avec TDAH et plus de 30 000 témoins appariés a montré que l'utilisation sur le long terme de médicaments pour le TDAH était associée à une diminution de 30 % des grossesses chez les adolescentes (Hua et al., 2020).

174. Une cohorte nationale utilisant la *Taiwan's National Health Insurance Research Database* a identifié plus de 68 000 enfants et adolescents avec TDAH et une prescription de méthylphénidate et les ont comparés au même nombre de témoins appariés sur l'âge, le sexe et l'année du premier diagnostic de TDAH. Après ajustement pour les facteurs confondants potentiels, ceux avec TDAH et un traitement par méthylphénidate avaient un taux de mortalité inférieur d'un cinquième toutes causes confondues comparés à ceux sans TDAH mais sans traitement par méthylphénidate. Le décalage dans la prescription du méthylphénidate, d'autre part, était associé à une mortalité légèrement plus élevée (5%). L'utilisation au long cours de méthylphénidate diminuait d'un sixième le taux de mortalité toutes causes confondues. Les auteurs mettaient toutefois en garde contre le fait que « les données manquantes dans la base de données empêchaient la prise en compte d'autres facteurs de confusion possibles, tels que les antécédents familiaux, les facteurs de stress psychosociaux, l'effet de la thérapie comportementale ou la gravité des comorbidités », et qu'il n'est donc pas possible d'exclure les facteurs de confusion non mesurés (Chen et al., 2020a).

175. Une cohorte nationale basée sur la *Taiwan's National Health Insurance Research Database* a identifié plus de 90 000 personnes de moins de 18 ans avec TDAH, et a comparé le risque de brûlure entre celles qui ne sont pas traitées par méthylphénidate, celles qui traitées depuis moins de 90 jours, et celles sont traitées depuis plus de 90 jours. Les données suggèrent que la moitié des brûlures aurait pu être évitée

par la prise de méthylphénidate. Comparativement aux patients qui ne prennent pas de méthylphénidate, ceux qui le prennent pendant moins de 90 jours ont une réduction de 30 % du risque de brûlures, et ceux qui le prennent pendant 90 jours ou plus une réduction de 57 %, après ajustement pour les facteurs confondants (Chen et al., 2020b).

12.3. Effets des médicaments du TDAH sur le cerveau

176. Une méta-analyse du traitement par méthylphénidate pour le TDAH a montré des améliorations modérées de l'inhibition de la réponse (25 études, 787 participants) et de l'attention soutenue (29 études, 956 participants), mais aucun effet significatif sur la mémoire de travail (13 études, 559 participants) (Tamminga et al., 2016).

177. Une méta-analyse de 14 études en IRM fonctionnelle sur 212 participants a montré que le cerveau, dans les zones impliquées dans le contrôle cognitif et généralement perturbées par le TDAH, avait un fonctionnement chez ceux avec un TDAH et un traitement se rapprochant de ceux sans TDAH (Rubia et al., 2014). Le traitement médicamenteux du TDAH n'a eu aucun effet sur la structure du cerveau dans des études portant sur 4 180 patients avec TDAH dans l'ensemble des 36 cohortes du groupe de travail ENIGMA-TDAH suivies dans le monde entier (Hoogman et al., 2017 ; Hoogman et al., 2019).

12.4. Effets indésirables des médicaments contre le TDAH

178. Une méta-analyse a montré que les stimulants réduisaient modérément le temps total de sommeil (7 études, 223 enfants), retardaient le début du sommeil (7 études, 171 enfants) et diminuaient légèrement l'efficacité du sommeil (7 études, 155 enfants) (Kidwell et al., 2015). Une méta-analyse a montré que les enfants et les adolescents traités par méthylphénidate étaient 50 % plus susceptibles de signaler des douleurs abdominales (46 études, plus de 4 600 jeunes) et plus de trois fois plus susceptibles de voir leur appétit réduit (52 études, plus de 4 800 jeunes) et leur poids diminué (7 études, plus de 850 jeunes) (Holmskov et al., 2017). Un examen général de 9 méta-analyses en réseau, 39 méta-analyses (regroupant 90 essais cliniques randomisés) et de 8 études de cohorte a examiné 78 événements indésirables regroupés en 19 catégories pour 80 médicaments psychotropes chez un total de 337 686 enfants et les adolescents présentant des troubles mentaux (Solmi et al., 2020). Cinq médicaments pour le TDAH ont été significativement associés à une anorexie (atomoxétine, d-amphétamine, lisdexamphétamine, méthylphénidate, modafinil), quatre à une insomnie (d-amphétamine, lisdexamphétamine, méthylphénidate, modafinil), trois à une perte de poids (atomoxétine, méthylphénidate, modafinil), deux avec des douleurs abdominales (méthylphénidate, guanfacine), deux avec un arrêt du traitement en raison d'un effet indésirable (lisdexamphétamine, guanfacine), deux avec une hypertension artérielle (atomoxétine, lisdexamphétamine), deux avec une sédation (clonidine, guanfacine), et l'un avec un allongement de l'intervalle QT (guanfacine).

179. Une méta-analyse de douze études sur plus de 3 300 adultes a montré que ceux qui prenaient de l'atomoxétine étaient environ 40 % plus susceptibles d'interrompre le traitement en raison d'événements indésirables que ceux sous placebo (Cunill et al., 2013). Une méta-analyse a révélé que le méthylphénidate était plus de deux fois plus susceptible d'induire une insomnie que l'atomoxétine (10 études, plus de 3 000 jeunes), mais environ deux fois moins susceptible de causer des nausées (8 études, plus de 2 750 jeunes) et des vomissements (97 études, plus de 2 500 jeunes), et environ six fois moins susceptible de causer une somnolence (9 études, plus de 2 800 jeunes) (Liu et al., 2017a). Une méta-analyse des études sur le traitement par méthylphénidate a fait état d'une augmentation de 55 % des effets indésirables par rapport au placebo, aucun ne mettant la vie en danger (11 études, plus de 2 100 jeunes),

mais une multiplication par cinq de la perte d'appétit (3 études, 613 jeunes) et de plus de quatre fois d'une insomnie (4 études, 749 jeunes) (Ching et al., 2019).

180. Les enfants traités avec des stimulants peuvent présenter un retard de croissance d'un à deux centimètres en moyenne sur un ou deux ans. Celui-ci s'atténue parfois au fil du temps et s'inverse souvent à l'arrêt du traitement (Faraone et al., 2008). Une étude des dossiers médicaux aux États-Unis comparant 32 999 enfants avec TDAH traités par stimulant avec 11 515 témoins a révélé une baisse persistante de la taille attendue à quatre ans. Toutefois, une étude menée en Allemagne s'est penchée spécifiquement sur le fait de savoir si les stimulants prédisaient une très petite taille chez les patients (c.-à-d. une taille inférieure ou égale au troisième percentile de la population). La comparaison de 3 806 garçons non traités avec du méthylphénidate avec 118 garçons traités, n'a pas montré que le méthylphénidate augmentait la probabilité de ce résultat défavorable (McCarthy et al., 2018).

181. Une étude utilisant les registres nationaux danois a suivi plus de 700 000 personnes pour une période moyenne de près d'une décennie. Sur les 8.300 personnes avec TDAH, les utilisateurs de stimulants ont eu plus de deux fois le taux d'événements cardiovasculaires (principalement de l'hypertension) que les non-utilisateurs. Ces événements étaient rares (Dalsgaard et al., 2014).

182. Une méta-analyse de cinq études sur plus de 43 000 enfants et adolescents n'a révélé aucune différence significative dans les effets cardiaques indésirables entre le méthylphénidate et l'atomoxétine, et une méta-analyse de trois études sur 775 adultes n'a révélé aucune différence significative dans les effets cardiaques indésirables entre le méthylphénidate et le placebo (Liang et al., 2018a).

183. Une méta-analyse sur des personnes de tous âges a montré que le méthylphénidate n'était pas associé à un risque plus élevé de décès toutes causes confondues (3 études, plus de 1,4 million de personnes), de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral (3 études, plus d'un demi-million de personnes) (Liu et al., 2019a).

184. Une étude de cohorte sur plus de 1,8 million de grossesses aux États-Unis et plus de 2,5 millions de grossesses dans les registres de santé du Danemark, de Finlande, de Suède, de Norvège et d'Islande a montré que l'utilisation de méthylphénidate (mais pas d'amphétamines) par une femme enceinte était associée à un risque plus élevé de malformations cardiaques, de 12,9 pour mille nourrissons à 16,5 pour mille nourrissons (Huybrechts et al., 2018). Une méta-analyse de quatre études sur trois millions de femmes a également montré que l'exposition intra-utérine au méthylphénidate était associée à un risque plus élevé de malformations cardiaques (Koren et al., 2020).

185. Une méta-analyse examinant l'innocuité de l'atomoxétine n'a montré aucune augmentation significative du risque d'irritabilité (3 études, plus de 1 100 enfants) (Pozzi et al., 2018). Deux autres, l'une combinant vingt études sur plus de 3 000 participants, et l'autre combinant 37 études sur plus de 3 800 participants, n'ont trouvé chez les jeunes aucune augmentation du risque d'arrêt du traitement toutes causes confondues (Catala-Lopez et al., 2017 ; Schwartz et Correll, 2014). Toutefois, une méta-analyse de douze études sur plus de 3 300 adultes a montré un taux 40 % plus élevé d'arrêt du traitement toutes causes confondues, ce qui a permis de conclure que « l'atomoxétine a un faible ratio bénéfice-risque pour le traitement des adultes avec TDAH » (Cunill et al., 2013).

186. Le Hong Kong Clinical Data Analysis & Reporting System, une base de données de dossiers médicaux électroniques de la population générale, a permis de s'intéresser à plus de 25 000 personnes avec TDAH traitées par méthylphénidate. Au cours de la période de 90 jours précédant le début du traitement, les personnes avec TDAH étaient plus de six fois plus susceptibles de tenter de se suicider qu'après le début du traitement. Avec un traitement continu, le risque de tentative de suicide n'était pas plus élevé chez les patients avec TDAH (Man et al., 2017).

187. Dans la même base de données de Hong Kong, le risque de psychose ne différait pas d'une période à l'autre selon que les patients étaient sous traitement par méthylphénidate ou non (Man et al., 2016).

188. Une étude du registre suédois sur plus de 23 000 adolescents et jeunes adultes traités par méthylphénidate pour le TDAH n'a trouvé aucune preuve d'association entre la psychose et le traitement par méthylphénidate. Un an après l'initiation du traitement de méthylphénidate, l'incidence d'événements psychotiques était de 36% plus faible que chez ceux avec une histoire de psychose et de 18% plus faible chez ceux sans histoire de psychose par rapport à la période juste avant le début du traitement (Hollis et al., 2019).

12.5. Mauvais usage et détournement des médicaments stimulants

189. Une revue systématique de 109 études a conclu que l'utilisation non médicale de stimulants soumis à prescription est un problème de santé publique important, en particulier chez les étudiants. La plupart des utilisations non médicales donnent des effets médicaux nuls ou mineurs, mais ont des conséquences médicales négatives, y compris la mort, se produisent chez certaines personnes, en particulier lorsque les stimulants sont administrés autrement que par voie orale. L'amélioration du rendement scolaire et professionnel étaient les motivations les plus fréquemment citées pour l'utilisation non médicale de stimulants, mais il existe peu de preuves que le rendement scolaire soit amélioré par une utilisation non médicale de stimulants par les personnes sans TDAH (Faraone et al., 2020).

190. L'utilisation non médicale de stimulants prescrits à des personnes sans TDAH est associée à un niveau d'études inférieur. Une étude américaine a suivi de manière prospective un échantillon national représentatif de plus de 8 300 étudiants, âgés de 18 à 35 ans. Ceux qui utilisaient des stimulants soumis à prescription hors indication médicale étaient 17 % moins susceptibles de réussir leur licence que ceux qui en n'avaient aucun usage ou un usage strictement médical (McCabe et al., 2017).

191. Une étude rétrospective a comparé 4,4 millions de personnes auxquelles des médicaments pour le TDAH étaient prescrites à 6,1 millions de personnes auxquelles étaient prescrites des médicaments pour l'asthme. L'obtention d'ordonnances auprès de plusieurs prescripteurs ou la délivrance des traitements par plusieurs pharmacies était fortement corrélée à l'abus, au mésusage et au détournement. Ces comportements "d'achat" étaient quatre fois plus fréquents dans le groupe avec TDAH que dans le groupe avec asthme. Ceux auxquels étaient prescrit des médicaments stimulants étaient plus de huit fois plus susceptibles d'adopter ce type de comportement que ceux se voyaient prescrire des non-stimulants, mais seulement une personne sur 250 avec des ordonnances de stimulants avait ce type de comportement (Cepeda et al., 2014).

192. Une étude américaine sur plus de 440 000 répondants a montré que l'utilisation de drogues illicites ou d'autres usages détournés de médicaments soumis à prescription était antérieure à l'utilisation non médicale de médicaments pour le TDAH dans plus de trois cas sur quatre (Sweeney et al., 2013).

193. Sur les données nationales suédoises concernant la délivrance de médicaments par les pharmacies pour les 56 922 personnes avec une prescription de méthylphénidate entre 2010 et 2011, 4 304 personnes (7,6 %) ont eu une surconsommation de leurs traitements, mesurée par le nombre d'ordonnances ayant donné lieu à une délivrance. La surconsommation était 17 fois plus fréquente chez les 46-65 ans que chez les 6-12 ans. Elle était également deux fois plus fréquente chez les personnes ayant déjà eu un usage abusif d'alcool et de drogues (Bjerkeli et al., 2018).

194. Des études à grande échelle portant sur les appels téléphoniques aux centres antipoison américains concernant des médicaments pour le TDAH montrent que les prises intentionnelles, y compris les

suspensions de suicide et d'abus de médicaments et/ou de détournement, aboutissent à des admissions dans des unités de soins intensifs mais rarement à la mort sauf lorsque les produits étaient reniflés ou injectés (Faraone et al., 2019a ; King et al., 2018).

13. Quels traitements non médicamenteux sont sûrs et efficaces pour le TDAH ?

De nombreux traitements non médicaux ont été proposés pour le TDAH. La plupart de ceux accessibles sur Internet n'ont pas été testés ou se sont montrés inefficaces. Dans cette section, nous faisons la différence entre les effets d'un traitement sur les symptômes de TDAH et les autres avantages qu'il peut procurer. Les études naturalistiques à grande échelle avec des résultats à long terme ne sont pas possibles en raison de la manière dont ces thérapies sont mises en œuvre et enregistrées dans le dossier médical.

13.1. Thérapies comportementales et cognitivo-comportementales

Les traitements comportementaux du TDAH sont de nature diverse et ont des contenus et des objectifs différents selon l'âge du patient. Pour les enfants d'âge préscolaire et les enfants d'âge scolaire, les parents sont formés pour améliorer leurs stratégies éducatives et leurs interactions avec leurs enfants. Pour les adolescents et les adultes, la thérapie aide les patients à améliorer leurs compétences organisationnelles. Pour certains patients, les enseignants contribuent à un programme visant à améliorer le comportement de l'enfant. Certaines de ces thérapies se concentrent sur l'amélioration des comportements sociaux et le développement de compétences pratiques. Dans cette section, cependant, nous nous concentrons uniquement sur la capacité de tels traitements à améliorer les symptômes du TDAH.

Les lecteurs doivent garder à l'esprit que l'échec d'un traitement pour améliorer considérablement les symptômes du TDAH ne signifie pas qu'il n'est pas utile à d'autres fins.

195. Une méta-analyse a montré que les programmes de formation des parents pour les enfants d'âge préscolaire avec TDAH étaient associés à une réduction modérée des symptômes du TDAH rapportés par les parents (15 études, peu avec des contrôles actifs, plus d'un millier de participants) et des problèmes de conduite (14 études, peu avec des contrôles actifs, plus d'un millier de participants), mais aucun résultat significatif pour les symptômes du TDAH évalués indépendamment (6 études, 403 participants) et les troubles du comportement associés (6 études, 311 participants). Des évaluations indépendantes ont fait état d'une légère réduction des pratiques parentales négatives (10 études, 771 participants) (Rimestad et al., 2019).

196. Une méta-analyse de 19 études sur la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) chez les adultes avec TDAH a inclus 896 participants. Elle a trouvé des associations avec des améliorations modérées pour les symptômes auto-évalués du TDAH et pour le fonctionnement auto-évalué. Mais en limitant l'analyse aux deux études avec des témoins actifs et des évaluateurs en aveugle (N = 244 participants), les améliorations étaient seulement faibles (Knouse et al., 2017). Dans une autre méta-analyse de 160 adultes avec TDAH, la TCC a conduit à des améliorations importantes à modérées comparée aux contrôles de liste d'attente. Dans trois études sur 191 patients, la TCC a donné des améliorations légères à modérées par rapport aux témoins actifs (Young et al., 2020).

197. Une méta-analyse de 32 études sur plus de 2 000 participants a montré que l'entraînement cognitif apportait des améliorations faibles à modérées des fonctions exécutives des enfants d'âge préscolaire avec TDAH (Scionti et al., 2019).

198. Une méta-analyse a exploré l'efficacité de la thérapie basée sur la méditation. Elle a mis en évidence une réduction modérée des symptômes du TDAH chez les enfants, les adolescents (6 essais cliniques randomisés, 240 participants) et les adultes (6 essais cliniques randomisés, 339 participants), mais la moitié des études n'ont pas utilisé de contrôles actifs. La suppression des études avec des contrôles sur liste d'attente a rendu les résultats non significatifs. Les auteurs ont conclu qu'« il n'y a pas suffisamment de preuves méthodologiquement solides pour pouvoir recommander des thérapies basées sur la méditation comme une intervention visant les symptômes cardinaux du TDAH ou les dysfonctionnements neuropsychologiques associés chez les enfants/adolescents ou les adultes avec TDAH » (Zhang et al., 2018).

199. Une méta-analyse a montré que l'entraînement aux compétences sociales des jeunes avec TDAH n'améliore pas les compétences sociales évaluées par les enseignants (11 études, plus de 1 200 jeunes), le comportement général (8 études, plus de 1 000 jeunes), ni le rendement scolaire et les notes (5 études, plus de 600 jeunes) (Storebo et al., 2019).

200. Une méta-analyse de dix études sur 893 jeunes a montré que les interventions visant à améliorer les compétences organisationnelles ont réduit modérément des symptômes d'inattention mesurés par les parents (Bikic et al., 2017).

13.2. Entraînement cognitif assisté par ordinateur et neurofeedback

201. Une méta-analyse de cinq essais contrôlés randomisés avec 263 participants explorant l'efficacité du neurofeedback a montré une légère réduction de l'inattention, mais pas de réduction significative de l'hyperactivité-impulsivité ni des symptômes du TDAH en général sur la base de cotations par des évaluateurs (parents ou enseignants selon les études) probablement en aveugle (ne savaient pas si les patients recevaient le traitement actif ou de contrôle) (Micoulaud-Franchi et al., 2014).

202. Le Groupe européen des lignes directrices sur le TDAH a publié des méta-analyses sur la remédiation cognitive et le neurofeedback chez les jeunes. Les études de remédiation cognitive probablement en aveugle avec des groupes contrôles actifs (6 études, 287 jeunes) n'ont pas fait état d'une réduction significative des symptômes de TDAH. Cependant, ces études ont trouvé des améliorations modérées de la mémoire de travail verbale (5 études, 263 jeunes). Il n'y a pas eu d'effets significatifs sur les résultats scolaires en mathématiques et en lecture (95 études, 290 jeunes) (Cortese et al., 2015). Les études en aveugle de neurofeedback avec des groupes contrôles actifs ou de neurofeedback simulé (6 études, 251 participants) n'ont trouvé aucune réduction significative des symptômes de TDAH (Cortese et al., 2016a).

203. Une méta-analyse a montré que l'entraînement de la mémoire de travail améliorait à court terme la mémoire de travail verbale (21 études, plus de 1 300 participants) et la mémoire de travail visuo-spatiale (18 études, plus de 1 000 participants), sans « preuve convaincante que ces effets soient transposables de manière durable ». De plus, la plupart des études n'avaient pas de contrôles actifs (Melby-Lervag et Hulme, 2013).

13.3. Suppléments, régime alimentaire et exercice

204. La supplémentation en acides gras oméga-3 améliore de manière faible à moyenne les symptômes du TDAH dans trois méta-analyses (dix études sur 699 participants, 16 études sur 1 408 participants, 7 études sur 534 participants) (Bloch et Qawasmi, 2011 ; Chang et al., 2018 ; Hawkey et Nigg, 2014). Une autre méta-analyse, avec 18 études et 1 640 participants, a révélé de très faibles améliorations (Puri et Martins, 2014).

205. Une méta-analyse n'a montré aucune preuve d'un quelconque effet sur les enfants avec TDAH des suppléments en acides gras oméga-3 sur les symptômes de labilité émotionnelle évalués par les parents (5 études, 650 enfants) ou par l'enseignant (3 études, 598 enfants), ou sur les symptômes d'opposition évalués par les parents (8 études, 875 enfants) ou l'enseignant (6 études, 805 enfants) (Cooper et al., 2016).

206. Une méta-analyse de cinq études croisées en double aveugle avec 164 participants a révélé que la suppression des colorants alimentaires synthétiques des régimes alimentaires des enfants était associée à une légère réduction des symptômes du TDAH (Nigg et al., 2012).

207. Une méta-analyse de dix études (300 enfants) a révélé que l'exercice physique réduisait modérément les symptômes du TDAH, mais n'avait plus aucun effet significatif après ajustement pour le biais de publication (Vysniauske et al., 2020). Une autre méta-analyse n'a montré aucun effet significatif de l'exercice physique sur l'hyperactivité-impulsivité (4 études, 227 participants) ou les symptômes d'inattention (6 études, 277 participants), mais a montré des réductions significatives de l'anxiété et de la dépression (5 études, 164 participants) (Zang, 2019).

208. Une étude nationale de la population basée sur le registre des jumeaux suédois (Swedish Twin Register) a identifié près de 18 000 jumeaux qui ont complété une étude en ligne examinant la relation entre les sous-types inattentif et hyperactif-impulsif du TDAH et les habitudes alimentaires. Les deux sous-types avaient des associations très similaires. Les deux sous-types avaient des associations significatives avec des régimes déséquilibrés. Les deux étaient plus susceptibles de consommer des aliments riches en sucres ajoutés et de négliger les fruits et légumes tout en mangeant plus de viande et de graisses. Après ajustement pour le degré de parenté des jumeaux (monozygotes ou dizygotes) et après contrôle pour l'autre sous-type de TDAH, les associations sont restées statistiquement significatives pour l'inattention, mais ont diminué à des niveaux négligeables ou sont devenues statistiquement non significatives pour l'hyperactivité/impulsivité. Même pour les personnes avec des symptômes d'inattention, les corrélations ajustées étaient faibles (ne dépassant jamais $r = 0,10$), les associations les plus fortes étant pour les habitudes alimentaires déséquilibrées globales et manger des aliments riches en sucre ajouté. Parmi plus de 700 paires de jumeaux monozygotes (« identiques ») l'étude a trouvé des petites associations mais robustes entre les symptômes d'inattention et les habitudes alimentaires déséquilibrées, et en particulier avec la consommation d'aliments riches en sucre ajouté. Pour les symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité, l'association avec des habitudes alimentaires déséquilibrées était plus faible, et l'association avec la consommation d'aliments riches en sucre ajouté est devenue statistiquement insignifiante (Li et al., 2020).

14. Discussion

Ces travaux ont permis d'élaborer des déclarations fondées sur des preuves dans le TDAH qui brossent un tableau du trouble que nous résumons comme suit :

Le TDAH est un trouble chronique dans lequel des symptômes d'inattention et/ou d'hyperactivité/impulsivité inappropriés par rapport au développement entraînent un handicap dans de nombreux aspects de la vie. Le trouble, qui débute dans l'enfance ou au début de l'adolescence, est plus fréquent chez les garçons que chez les filles, touche 5,9 % des jeunes et 2,8 % des adultes dans le monde. De multiples facteurs de risque génétiques et environnementaux se cumulent et se combinent de différentes façons pour causer le TDAH. Ces facteurs de risque entraînent de subtils changements dans plusieurs réseaux neuronaux et dans les processus cognitifs, motivationnels et émotionnels qu'ils contrôlent. Les personnes avec TDAH ont un risque élevé d'échec scolaire, de comportement antisocial,

d'autres problèmes psychiatriques, de troubles somatiques, d'abus de drogues et d'alcool, de blessures accidentelles, de tentatives de suicide et de décès prématuré, y compris par suicide.

En conséquence, le TDAH coûte à la société des centaines de milliards de dollars chaque année. Plusieurs médicaments sont sûrs et efficaces pour traiter le TDAH et pour prévenir de nombreuses évolutions défavorables. Des traitements non médicamenteux sont disponibles, mais, par rapport aux médicaments, ils sont moins efficaces pour réduire l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité.

Malgré ce grand nombre de preuves, nous avons encore beaucoup à apprendre sur le trouble et ses diverses manifestations. Les études épidémiologiques nous ont appris que le TDAH existe dans le monde entier, mais nous en savons peu sur la façon dont la culture affecte l'expression des symptômes du TDAH ou la réponse au traitement. Étant donné que la plupart des recherches sur le TDAH sont basées sur des échantillons caucasiens et de l'est asiatique, nous devons être prudents dans la généralisation de nos affirmations à d'autres groupes. De plus, les recherches portent bien plus sur les hommes que sur les femmes. Nous devons également en apprendre davantage sur le TDAH chez les personnes âgées. Les recherches futures sur le TDAH devraient examiner des échantillons plus diversifiés provenant d'un plus large éventail de contextes culturels.

Nous avons beaucoup appris sur les causes du TDAH, mais nous commençons seulement à comprendre comment les gènes et l'environnement se combinent pour causer le trouble, affecter le fonctionnement du cerveau et générer des symptômes et des handicaps. Certaines de ces causes peuvent être partagées avec les comorbidités somatiques du TDAH. Il s'agit par exemple du stress oxydatif, de l'inflammation et de la résistance à l'insuline. Les travaux futurs devraient se concentrer sur les mécanismes causaux biologiques et psychologiques afin de trouver des axes d'intervention qui amélioreront l'efficacité des traitements médicamenteux et non médicamenteux et, éventuellement, empêcheront l'apparition du trouble. Bien que les médicaments traitent efficacement le TDAH, nous avons besoin de meilleures méthodes pour prévenir le mauvais usage et le détournement de ces médicaments, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes (Faraone et al., 2020).

Plusieurs décennies de recherche ont abouti à une méthode de diagnostic du TDAH qui est hautement valide en termes de valeur prédictive vis-à-vis de la réponse au traitement, des antécédents familiaux de TDAH, de nombreuses caractéristiques cliniques, des mesures de la structure et de la fonction cérébrales, et des conséquences défavorables. Néanmoins, il reste de nouvelles orientations pour le diagnostic. La première est de mieux comprendre la nature et les causes des symptômes émotionnels dans le TDAH et de savoir s'ils devraient être incorporés dans les critères diagnostiques (Faraone et al., 2019b). Une autre est de déterminer si et comment les cas bénins ou sub-syndromiques de TDAH devraient être diagnostiqués et traités (Kirova et al., 2019). Les différentes trajectoires du TDAH tout au long de la vie doivent être étudiées plus en détail.

De nombreux chercheurs tentent de développer des tests informatisés ou biologiques basés sur des informations sur le comportement, le cerveau et/ou la constitution génétique du patient. On peut espérer qu'un jour de tels tests permettent de diagnostiquer le trouble, prédire une approche personnalisée du traitement ou aider les cliniciens dans ces domaines. D'autres travaillent sur des méthodes utilisant les vastes données disponibles à partir des dossiers médicaux pour prédire quels patients avec TDAH sont les plus à risque d'une évolution défavorable dans leur vie. Un tel travail pourrait un jour permettre aux systèmes de soins de santé d'allouer des ressources aux patients les plus à risque.

Nous avons de bons traitements dans le TDAH, mais même les meilleurs traitements ne sont que partiellement efficaces. L'avenir du traitement du TDAH comprendra de nouveaux médicaments actuellement en développement et une base de preuves plus solides pour de nouveaux traitements non médicamenteux dans la prise en charge des symptômes du TDAH ou des handicaps associés, comme la

stimulation des nerfs trijumeaux (McGough et al., 2019) et les traitements par le jeu (Craven et Groom, 2015 ; Dovis et al., 2015). Davantage de données sont nécessaires pour améliorer les traitements non médicamenteux existants et pour tester l'efficacité des thérapies traditionnelles telles que l'acupuncture, le yoga et les thérapies ayurvédiques. En outre, on sait peu de choses sur la façon dont les troubles somatiques qui coexistent avec le TDAH interagissent avec les traitements du TDAH et comment les symptômes du trouble impactent les issues somatiques. Nous devons en apprendre davantage sur la façon dont la durée du traitement influe sur le devenir sur de plus longues périodes.

Nous en savons trop peu sur la stigmatisation et le TDAH. Les attitudes stigmatisantes à l'égard du TDAH sont courantes et peuvent jouer un rôle important sur les conséquences sociales et cliniques. Ces attitudes négatives affectent les patients à toutes les étapes de leur vie. De telles attitudes ont été documentées chez les personnes de tous âges et de tous les groupes, y compris la famille, les pairs, les enseignants, les cliniciens et même les personnes avec TDAH elles-mêmes (Lebowitz, 2016).

Malgré ces lacunes et d'autres dans nos connaissances sur le TDAH, près de deux siècles et demi après la première description dans un livre d'un syndrome évoquant le TDAH, les déclarations sur le TDAH que nous avons élaborées, nous rassurent sur le fait que le diagnostic tel qu'il est défini aujourd'hui constitue une catégorie valide et utile pour améliorer la vie des nombreuses personnes qui souffrent de ce trouble et de ses complications dans le monde entier.

Déclaration d'intérêts

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014976342100049X>

Suppléments

<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S014976342100049X-mmc1.pdf>

<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S014976342100049X-mmc2.pdf>

Références

- Adeyemo, B.O., Biederman, J., Zafonte, R., Kagan, E., Spencer, T.J., Uchida, M., Kenworthy, T., Spencer, A.E., Faraone, S.V., 2014. Mild Traumatic Brain Injury and ADHD: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *J Atten Disord* 18, 576-584.
- Akmatov, M.K., Ermakova, T., Batzing, J., 2019. Psychiatric and Nonpsychiatric Comorbidities Among Children With ADHD: An Exploratory Analysis of Nationwide Claims Data in Germany. *J Atten Disord*, 1087054719865779.
- Canadian ADHD Resource Alliance, 2011. Canadian ADHD Practice Guidelines, 3rd ed., 3rd ed.
- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.), 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA.
- Andersen, C.H., Thomsen, P.H., Nohr, E.A., Lemcke, S., 2018. Maternal body mass index before pregnancy as a risk factor for ADHD and autism in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27, 139-148.
- Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H.K., Walters, R.K., Bras, J., Duncan, L., Escott-Price, V., Falcone, G.J., Gormley, P., Malik, R., Patsopoulos, N.A., Ripke, S., Wei, Z., Yu, D., Lee, P.H., Turley, P., Grenier-Boley, B., Chouraki, V., Kamatani, Y., Berr, C., Letenneur, L., Hannequin, D., Amouyel, P., Boland, A., Deleuze, J.-F., Duron, E., Vardarajan, B.N., Reitz, C., Goate, A.M., Huentelman, M.J., Kamboh, M.I., Larson, E.B., Rogaeva, E., St George-Hyslop, P., Hakonarson, H., Kukull, W.A., Farrer, L.A., Barnes, L.L., Beach, T.G., Demirci, F.Y., Head, E., Hulette, C.M., Jicha, G.A., Kauwe, J.S.K., Kaye, J.A., Leverenz, J.B.,
- Levey, A.I., Lieberman, A.P., Pankratz, V.S., Poon, W.W., Quinn, J.F., Saykin, A.J., Schneider, L.S., Smith, A.G., Sonnen, J.A., Stern, R.A., Van Deerlin, V.M., Van Eldik, L.J., Harold, D., Russo, G., Rubinsztein, D.C., Bayer, A., Tsolaki, M., Proitsi, P., Fox, N.C., Hampel, H., Owen, M.J., Mead, S., Passmore, P., Morgan, K., Nöthen, M.M., Schott, J.M., Rossor, M., Lupton, M.K., Hoffmann, P., Kornhuber, J., Lawlor, B., McQuillin, A., Al-Chalabi, A., Bis, J.C., Ruiz, A., Boada, M., Seshadri, S., Beiser, A., Rice, K., van der Lee, S.J., De Jager, P.L., Geschwind, D.H., Riemenschneider, M., Riedel-Heller, S., Rotter, J.I., Ransmayr, G., Hyman, B.T., Cruchaga, C., Alegret, M., Winsvold, B., Palta, P., Farh, K.-H., Cuenca-Leon, E., Furlotte, N., Kurth, T., Ligthart, L., Terwindt, G.M., Freilinger, T., Ran, C., Gordon, S.D., Borck, G., Adams, H.H.H., Lehtimäki, T., Wedenoja, J., Buring, J.E., Schürks, M., Hrafnsdóttir, M., Hottenga, J.-J., Penninx, B., Artto, V., Kaunisto, M., Vepsäläinen, S., Martin, N.G., Montgomery, G.W., Kurki, M.I., Hämäläinen, E., Huang, H., Huang, J., Sandor, C., Webber, C., Muller-Myhsok, B., Schreiber, S., Salomaa, V., Loehrer, E., Göbel, H., Macaya, A., Pozo-Rosich, P., Hansen, T., Werge, T., Kaprio, J., Metspalu, A., Kubisch, C., Ferrari, M.D., Belin, A.C., van den Maagdenberg, A.M.J.M., Zwart, J.-A., Boomsma, D., Eriksson, N., Olesen, J., Chasman, D.I., Nyholt, D.R., Anney, R., Avbersek, A., Baum, L., Berkovic, S., Bradfield, J., Buono, R., Catarino, C.B., Cossette, P., De Jonghe, P., Depondt, C., Dlugos, D., Ferraro, T.N., French, J., Hjalgrim, H., Jamnadas-Khoda, J., Kälviäinen, R., Kunz, W.S., Lerche, H., Leu, C., Lindhout, D., Lo, W., Lowenstein, D., McCormack, M., Møller, R.S., Molloy, A., Ng, P.-W., Oliver, K., Privitera, M., Radtke, R., Ruppert, A.-K., Sander, T., Schachter, S., Schankin, C., Scheffer, I., Schoch, S., Sisodiya, S.M., Smith, P., Sperling, M., Striano, P., Surges, R., Thomas, G.N., Visscher, F., Whelan, C.D., Zara, F., Heinzen, E.L., Marson, A., Becker, F., Stroink, H., Zimprich, F., Gasser, T., Gibbs, R., Heutink, P., Martinez, M., Morris, H.R., Sharma, M., Ryten, M., Mok, K.Y., Pulit, S., Bevan, S., Holliday, E., Attia, J., Battey, T., Boncoraglio, G., Thijs, V., Chen, W.-M., Mitchell, B., Rothwell, P., Sharma, P., Sudlow, C., Vicente, A., Markus, H., Kourkoulis, C., Pera, J., Raffeld, M., Silliman, S., Boraska Perica, V., Thornton, L.M., Huckins, L.M., William Rayner, N., Lewis, C.M., Gratacos, M., Rybakowski, F., Keski-Rahkonen, A., Raevuori, A., Hudson, J.I., Reichborn-Kjennerud, T., Monteleone, P., Karwautz, A., Mannik, K., Baker, J.H., O'Toole, J.K., Trace, S.E., Davis, O.S.P., Helder, S.G., Ehrlich, S., Herpertz-Dahlmann, B., Danner, U.N., van Elburg, A.A., Clementi, M., Forzan, M., Docampo, E., Lissowska, J., Hauser, J., Tortorella, A., Maj, M., Gonidakis, F., Tziouvas, K., Papezova, H., Yilmaz, Z., Wagner, G., Cohen-Woods, S., Herms, S., Julià, A., Rabionet, R., Dick, D.M., Ripatti, S., Andreassen, O.A., Espeseth, T., Lundervold, A.J., Steen, V.M., Pinto, D., Scherer, S.W., Aschauer, H., Schosser, A., Alfredsson, L., Padyukov, L., Halmi, K.A., Mitchell, J., Strober, M., Bergen, A.W., Kaye, W., Szatkiewicz, J.P., Cormand, B., Ramos-Quiroga, J.A., Sánchez-Mora, C., Ribasés, M., Casas, M., Hervas, A., Arranz, M.J., Haavik, J., Zayats, T., Johansson, S., Williams, N., Elia, J., Dempfle, A., Rothenberger, A., Kuntsi, J., Oades, R.D., Banaschewski, T., Franke, B., Buitelaar, J.K., Arias Vasquez, A., Doyle, A.E., Reif, A., Lesch, K.-P., Freitag, C., Rivero, O., Palmason, H., Romanos, M., Langle, K., Rietschel, M., Witt, S.H., Dalsgaard, S., Børglum, A.D., Waldman, I., Wilmot, B., Molly, N., Bau, C.H.D., Crosbie, J., Schachar, R., Loo, S.K., McGough, J.J., Grevet, E.H., Medland, S.E., Robinson, E., Weiss, L.A., Bacchelli, E., Bailey, A., Bal, V., Battaglia, A., Betancur, C., Bolton, P., Cantor, R., Celestino-Soper, P., Dawson, G., De Rubis, S., Duque, F., Green, A., Klauck, S.M., Leboyer, M., Levitt, P., Maestrini, E., Mane, S., DeLuca, D.M.-., Parr, J., Regan, R., Reichenberg, A., Sandin, S., Vorstman, J., Wassink, T., Wijsman, E., Cook, E., Santangelo, S., Delorme, R., Rogé, B., Magalhaes, T., Arking, D., Schulze, T.G., Thompson, R.C., Strohmaier, J., Matthews, K., Melle, I., Morris, D., Blackwood, D., McIntosh, A., Bergen, S.E., Schalling, M., Jamain, S., Maaser, A., Fischer, S.B., Reinbold, C.S., Fullerton, J.M., Grigoriou-Serbanescu, M., Guzman-Parra, J., Mayoral, F., Schofield, P.R., Cichon, S., Mühleisen, T.W., Degenhardt, F., Schumacher, J., Bauer, M., Mitchell, P.B., Gershon, E.S., Rice, J., Potash, J.B., Zandi, P.P., Craddock, N., Ferrier, I.N., Alda, M., Rouleau, G.A., Turecki, G., Ophoff, R., Pato, C., Anjorin, A., Stahl, E., Leber, M., Czerski, P.M., Edenberg, H.J., Cruceanu, C., Jones, I.R., Posthuma, D., Andlauer, T.F.M., Forstner, A.J., Streit, F., Baune, B.T., Air, T., Sinnamoni, G., Wray, N.R., MacIntyre, D.J., Porteous, D., Homuth, G., Rivera, M., Grove, J., Middeldorp, C.M., Hickie, I., Pergadia, M., Mehta, D., Smit, J.H., Jansen, R., de Geus, E., Dunn, E., Li, Q.S., Nauck, M., Schoevers, R.A.,

Beekman, A.T., Knowles, J.A., Viktorin, A., Arnold, P., Barr, C.L., Bedoya-Berrio, G., Bienvenu, O.J., Brentani, H., Burton, C., Camarena, B., Cappi, C., Cath, D., Cavallini, M., Cusi, D., Darrow, S., Denys, D., Derks, E.M., Dietrich, A., Fernandez, T., Figeo, M., Freimer, N., Gerber, G., Grados, M., Greenberg, E., Hanna, G.L., Hartmann, A., Hirschtritt, M.E., Hoekstra, P.J., Huang, A., Huyser, C., Illmann, C., Jenike, M., Kuperman, S., Leventhal, B., Lochner, C., Lyon, G.J., Macciardi, F., Madruga-Garrido, M., Malaty, I.A., Maras, A., McGrath, L., Miguel, E.C., Mir, P., Nestadt, G., Nicolini, H., Okun, M.S., Pakstis, A., Paschou, P., Piacentini, J., Pittenger, C., Plessen, K., Ramensky, V., Ramos, E.M., Reus, V., Richter, M.A., Riddle, M.A., Robertson, M.M., Roessner, V., Rosário, M., Samuels, J.F., Sandor, P., Stein, D.J., Tsetsos, F., Van Nieuwerburgh, F., Weatherall, S., Wendland, J.R., Wolanczyk, T., Worbe, Y., Zai, G., Goes, F.S., McLaughlin, N., Nestadt, P.S., Grabe, H.-J., Depienne, C., Konkashbaev, A., Lanzagorta, N., Valencia-Duarte, A., Bramon, E., Buccola, N., Cahn, W., Cairns, M., Chong, S.A., Cohen, D., Crespo-Facorro, B., Crowley, J., Davidson, M., DeLisi, L., Dinan, T., Donohoe, G., Drapeau, E., Duan, J., Haan, L., Hougaard, D., Karachanak-Yankova, S., Khrunin, A., Klovin, J., Kučinskas, V., Lee Chee Keong, J., Limborska, S., Loughland, C., Lönnqvist, J., Maher, B., Mattheisen, M., McDonald, C., Murphy, K.C., Murray, R., Nenadic, I., van Os, J., Pantelis, C., Pato, M., Petryshen, T., Quedsted, D., Roussos, P., Sanders, A.R., Schall, U., Schwab, S.G., Sim, K., So, H.-C., Stögmann, E., Subramaniam, M., Toncheva, D., Waddington, J., Walters, J., Weiser, M., Cheng, W., Cloninger, R., Curtis, D., Gejman, P.V., Henskens, F., Mattingsdal, M., Oh, S.-Y., Scott, R., Webb, B., Breen, G., Churchhouse, C., Bulik, C.M., Daly, M., Dichgans, M., Faraone, S.V., Guerreiro, R., Holmans, P., Kendler, K.S., Koeleman, B., Mathews, C.A., Price, A., Scharf, J., Sklar, P., Williams, J., Wood, N.W., Cotsapas, C., Palotie, A., Smoller, J.W., Sullivan, P., Rosand, J., Corvin, A., Neale, B.M., 2018. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 360, eaap8757.

Arns, M., Conners, C.K., Kraemer, H.C., 2013. A decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord* 17, 374-383.

Arruda, M.A., Arruda, R., Guidetti, V., Bigal, M.E., 2020. ADHD Is Comorbid to Migraine in Childhood: A Population-Based Study. *J Atten Disord* 24, 990-1001.

Australian ADHD Professionals Association, 2019. The social and economic costs of ADHD in Australia. Deloitte Access Economics.

Banaschewski T, B.M., Bea M, Döpfner M, Gelb M, Grosse KP, Hohmann S, Huss M, Millenet M, Philipsen A, Retz W, Rösler M, Skrodzki K, Spitzcok von Brisinski I, Stollhoff K, Wilken B, 2018. Leitlinien- Detailansicht ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. AWMD online

Barkley, R.A., 2002. International consensus statement on ADHD. January 2002. *Clin Child Fam Psychol Rev* 5, 89-111.

Beaudry, G., Yu, R., Langstrom, N., Fazel, F.S., 2020. Mental Disorders Among Adolescents in Juvenile Detention and Correctional Facilities: An Updated Systematic Review and Metaregression Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Epub ahead of print] S0890-8567(20)30061-7.

Beheshti, A., Chavanon, M.L., Christiansen, H., 2020. Emotion dysregulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 20, 120.

Benedict, F.T., Vivier, P.M., Gjelsvik, A., 2015. Mental health and bullying in the United States among children aged 6 to 17 years. *J Interpers Violence* 30, 782-795.

Bernardi, S., Faraone, S.V., Cortese, S., Kerridge, B.T., Pallanti, S., Wang, S., Blanco, C., 2012. The lifetime impact of attention deficit hyperactivity disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Psychol Med* 42, 875-887.

Bertelsen, E.N., Larsen, J.T., Petersen, L., Christensen, J., Dalsgaard, S., 2016. Childhood Epilepsy, Febrile Seizures, and Subsequent Risk of ADHD. *Pediatrics* 138, e20154654.

Bikic, A., Reichow, B., McCauley, S.A., Ibrahim, K., Sukhodolsky, D.G., 2017. Meta-analysis of organizational skills interventions for children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clin Psychol Rev* 52, 108-123.

Bjerkeli, P.J., Vicente, R.P., Mulinari, S., Johnell, K., Merlo, J., 2018. Overuse of methylphenidate: an analysis of Swedish pharmacy dispensing data. *Clin Epidemiol* 10, 1657-1665.

Bjorkenstam, E., Bjorkenstam, C., Jablonska, B., Kosidou, K., 2018. Cumulative exposure to childhood adversity, and treated attention deficit/hyperactivity disorder: a cohort study of 543 650 adolescents and young adults in Sweden. *Psychol Med* 48, 498-507.

Bloch, M.H., Qawasmi, A., 2011. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50, 991-1000.

Boedhoe, P.S.W., van Rooij, D., Hoogman, M., Twisk, J.W.R., Schmaal, L., Abe, Y., Alonso, P., Ameis, S.H., Anikin, A., Anticevic, A., Arango, C., Arnold, P.D., Asherson, P., Assogna, F., Auzias, G., Banaschewski, T., Baranov, A., Batistuzzo, M.C., Baumeister, S., Baur-Streubel, R., Behrmann, M., Bellgrove, M.A., Benedetti, F., Beucke, J.C., Biederman, J., Bollettini, I., Bose, A., Bralten, J., Bramati, I.E., Brandeis, D., Brem, S., Brennan, B.P., Busatto, G.F., Calderoni, S., Calvo, A., Calvo, R., Castellanos, F.X., Cercignani, M., Chaim-Avancini, T.M., Chantiluke, K.C., Cheng, Y., Cho, K.I.K., Christakou, A., Coghill, D., Conzelmann, A., Cubillo, A.I., Dale, A.M., Dallspezia, S., Daly, E., Denys, D., Deruelle, C., Di Martino, A., Dinstein, I., Doyle, A.E., Durston, S., Earl, E.A., Ecker, C., Ehrlich, S., Ely, B.A., Epstein, J.N., Ethofer, T., Fair, D.A., Fallgatter, A.J., Faraone, S.V., Fedor, J., Feng, X., Feusner, J.D., Fitzgerald, J., Fitzgerald, K.D., Fouche, J.P., Freitag, C.M., Frideirsson, E.A., Frodl, T., Gabel, M.C., Gallagher, L., Gogberashvili, T., Gori, I., Gruner, P., Gürsel, D.A., Haar, S., Haavik, J., Hall, G.B., Harrison, N.A., Hartman, C.A., Heslenfeld, D.J., Hirano, Y., Hoekstra, P.J., Hoexter, M.Q., Hohmann, S., Høvik, M.F., Hu, H., Huyser, C., Jahanshad, N., Jalbrzikowski, M., James, A., Janssen, J., Jaspers-Fayer, F., Jernigan, T.L., Kapilushniy, D., Kardatzki, B., Karkashadze, G., Kathmann, N., Kaufmann, C., Kelly, C., Khadka, S., King, J.A., Koch, K., Kohls, G., Konrad, K., Kuno, M., Kuntsi, J., Kvale, G., Kwon, J.S., Lázaro, L., Lera-Miguel, S., Lesch, K.P., Hoekstra, L., Liu, Y., Lochner, C., Louza, M.R., Luna, B., Lundervold, A.J., Malpas, C.B., Marques, P., Marsh, R., Martínez-Zalacáin, I., Mataix-Cols, D., Mattos, P., McCarthy, H., McGrath, J., Mehta, M.A., Menchón, J.M., Mennes, M., Martinho, M.M., Moreira, P.S., Morer, A., Morgado, P., Muratori, F., Murphy, C.M., Murphy, D.G.M., Nakagawa, A., Nakamae, T., Nakao, T., Namazova-Baranova, L., Narayanaswamy, J.C., Nicolau, R., Nigg, J.T., Novotny, S.E., Nurmi, E.L., Weiss, E.O., O'Gorman Tuura, R.L., O'Hearn, K., O'Neill, J., Oosterlaan, J., Oranje, B., Paloyelis, Y., Parellada, M., Pauli, P., Perriello, C., Piacentini, J., Piras, F., Piras, F., Plessen, K.J., Puig, O., Ramos-Quiroga, J.A., Reddy, Y.C.J., Reif, A., Reneman, L., Retico, A., Rosa, P.G.P., Rubia, K., Rus, O.G., Sakai, Y., Schranter, A., Schwarz, L., Schwere, L.J.S., Seitz, J., Shaw, P., Shook, D., Silk, T.J., Simpson, H.B., Skokauskas, N., Soliva Vila, J.C., Solovieva, A., Soreni, N., Soriano-Mas, C., Spalletta, G., Stern, E.R., Stevens, M.C., Stewart, S.E., Sudre, G., Szeszko, P.R., Tamm, L., Taylor, M.J., Tolin, D.F., Tosetti, M., Tovar-Moll, F., Tsuchiyagaito, A., van Erp, T.G.M., van Wingen, G.A., Vance, A., Venkatasubramanian, G., Vilarroya, O., Vives-Gilbert, Y., von Polier, G.G., Walitza, S., Wallace, G.L., Wang, Z., Wolfers, T., Yoncheva, Y.N., Yun, J.Y., Zanetti, M.V., Zhou, F., Ziegler, G.C., Zierhut, K.C., Zwiers, M.P., Thompson, P.M., Stein, D.J., Buitelaar, J., Franke, B., van den Heuvel, O.A., 2020. Subcortical Brain Volume, Regional Cortical Thickness, and Cortical Surface Area Across Disorders: Findings From the ENIGMA ADHD, ASD, and OCD Working Groups (Online Ahead of Print). *Am J Psychiatry* 177, 834-843.

Bolea-Alamanac, B., Nutt, D.J., Adamou, M., Asherson, P., Bazire, S., Coghill, D., Heal, D., Muller, U., Nash, J., Santosh, P., Sayal, K., Sonuga-Barke, E., Young, S.J., British Association for, P., 2014. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 28, 179-203.

Bonvicini, C., Cortese, S., Maj, C., Baune, B.T., Faraone, S.V., Scassellati, C., 2020. DRD4 48 bp multiallelic variants as age-population-specific biomarkers in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry* 10, 70.

Bonvicini, C., Faraone, S.V., Scassellati, C., 2016. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry* 21, 1643.

Bouchard, M.F., Bellinger, D.C., Wright, R.O., Weisskopf, M.G., 2010. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* 125, e1270-1277.

Bradley, C., 1937. The behavior of children receiving benzedrine. *American Journal of Psychiatry* 94, 577- 585.

Braun, J.M., Kahn, R.S., Froehlich, T., Auinger, P., Lanphear, B.P., 2006. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect* 114, 1904- 1909.

Breslau, J., Miller, E., Joanie Chung, W.J., Schweitzer, J.B., 2011. Childhood and adolescent onset psychiatric disorders, substance use, and failure to graduate high school on time. *J Psychiatr Res* 45, 295- 301.

Bridgett, D.J., Walker, M.E., 2006. Intellectual functioning in adults with ADHD: a meta-analytic examination of full scale IQ differences between adults with and without ADHD. *Psychol Assess* 18, 1-14.

Brikell, I., Ghirardi, L., D'Onofrio, B.M., Dunn, D.W., Almqvist, C., Dalsgaard, S., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., 2018. Familial Liability to Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Biol Psychiatry* 83, 173-180.

Brikell, I., Larsson, H., Lu, Y., Pettersson, E., Chen, Q., Kuja-Halkola, R., Karlsson, R., Lahey, B.B., Lichtenstein, P., Martin, J., 2020. The contribution of common genetic risk variants for ADHD to a general factor of childhood psychopathology. *Mol Psychiatry* 25, 1809-1821.

Bruxel, E.M., Moreira-Maia, C.R., Akutagava-Martins, G.C., Quinn, T.P., Klein, M., B., F., Ribasés, M., Rovira, P., Sánchez-Mora, C., Kappel, D.B., Mota, N.R., Grevet, E.H., Bau, C.H.D., Arcos-Burgos, M., Rohde, L.A., Hutz, M.H., 2020. Meta-analysis and systematic review of ADGRL3 (LPHN3) polymorphisms in ADHD susceptibility [Online ahead of print]. *Molecular Psychiatry*.

Butwicka, A., Lichtenstein, P., Landen, M., Nordenvall, A.S., Nordenstrom, A., Nordenskjold, A., Frisen, L., 2015. Hypospadias and increased risk for neurodevelopmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 56, 155-161.

- Castells, X., Ramos-Quiroga, J.A., Bosch, R., Nogueira, M., Casas, M., 2011. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007813.
- Catala-Lopez, F., Hutton, B., Nunez-Beltran, A., Page, M.J., Ridao, M., Macias Saint-Gerons, D., Catala, M.A., Tabares-Seisdedos, R., Moher, D., 2017. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One* 12, e0180355.
- Caye, A., Petresco, S., de Barros, A.J.D., Bressan, R.A., Gadelha, A., Goncalves, H., Manfro, A.G., Matijasevich, A., Menezes, A.M.B., Miguel, E.C., Munhoz, T.N., Pan, P.M., Salum, G.A., Santos, I.S., Kieling, C., Rohde, L.A., 2020. Relative Age and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Data From Three Epidemiological Cohorts and a Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 59, 990-997.
- Cederlof, M., Ohlsson Gotby, A., Larsson, H., Serlachius, E., Boman, M., Langstrom, N., Landen, M., Lichtenstein, P., 2014. Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. *J Psychiatr Res* 48, 128-130.
- Cénat, J.M., Blais-Rochette, C., Morse, C., Vandette, M.P., Noorishad, P.G., Kogan, C., Ndengeyingoma, A., Labelle, P.R., 2020. Prevalence and Risk Factors Associated With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Black Individuals: A Systematic Review and Meta-analysis (Online ahead of print). *JAMA Psychiatry*.
- Cepeda, M.S., Fife, D., Berwaerts, J., Yuan, Y., Mastrogiovanni, G., 2014. Shopping behavior for ADHD drugs: results of a cohort study in a pharmacy database. *Drugs R D* 14, 205-211.
- Chang, J.P., Su, K.P., Mondelli, V., Pariante, C.M., 2018. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. *Neuropsychopharmacology* 43, 534-545.
- Chang, Z., D'Onofrio, B.M., Quinn, P.D., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2016. Medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Depression: A Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Biol Psychiatry* 80, 916-922.
- Chang, Z., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B.M., Almqvist, C., Kuja-Halkola, R., Sjolander, A., Larsson, H., 2014a. Maternal age at childbirth and risk for ADHD in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 43, 1815-1824.
- Chang, Z., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B.M., Sjolander, A., Larsson, H., 2014b. Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA Psychiatry* 71, 319-325.
- Chang, Z., Lichtenstein, P., Halldner, L., D'Onofrio, B., Serlachius, E., Fazel, S., Langstrom, N., Larsson, H., 2014c. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *J Child Psychol Psychiatry* 55, 878-885.
- Chang, Z., Quinn, P.D., Hur, K., Gibbons, R.D., Sjolander, A., Larsson, H., D'Onofrio, B.M., 2017. Association Between Medication Use for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk of Motor Vehicle Crashes. *JAMA Psychiatry* 74, 597-603.
- Chen, L., Hu, X., Ouyang, L., He, N., Liao, Y., Liu, Q., Zhou, M., Wu, M., Huang, X., Gong, Q., 2016. A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 68, 838-847.
- Chen, M.H., Hsu, J.W., Huang, K.L., Bai, Y.M., Ko, N.Y., Su, T.P., Li, C.T., Lin, W.C., Tsai, S.J., Pan, T.L., Chang, W.H., Chen, T.J., 2018a. Sexually Transmitted Infection Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 57, 48-53.
- Chen, M.H., Pan, T.L., Hsu, J.W., Huang, K.L., Su, T.P., Li, C.T., Lin, W.C., Tsai, S.J., Chang, W.H., Chen, T.J., Bai, Y.M., 2018b. Risk of Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *J Clin Psychiatry* 79, 17m11607.
- Chen, M.H., Pan, T.L., Huang, K.L., Hsu, J.W., Bai, Y.M., Su, T.P., Li, C.T., Tsai, S.J., Cheng, C.M., Chen, T.J., 2019a. Coaggregation of Major Psychiatric Disorders in First-Degree Relatives of Individuals With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Psychiatry* 80.
- Chen, M.H., Pan, T.L., Wang, P.W., Hsu, J.W., Huang, K.L., Su, T.P., Li, C.T., Lin, W.C., Tsai, S.J., Chen, T.J., Bai, Y.M., 2019b. Prenatal Exposure to Acetaminophen and the Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study in Taiwan. *J Clin Psychiatry* 80.
- Chen, M.H., Su, T.P., Chen, Y.S., Hsu, J.W., Huang, K.L., Chang, W.H., Chen, T.J., Bai, Y.M., 2017a. Comorbidity of Allergic and Autoimmune Diseases Among Patients With ADHD. *J Atten Disord* 21, 219-227.
- Chen, Q., Hartman, C.A., Haavik, J., Harro, J., Klungsoyr, K., Hegvik, T.A., Wanders, R., Ottosen, C., Dalsgaard, S., Faraone, S.V., Larsson, H., 2018c. Common psychiatric and metabolic comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based cross-sectional study. *PLoS One* 13, e0204516.

- Chen, Q., Sjolander, A., Runeson, B., D'Onofrio, B.M., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2014. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour : register based study. *BMJ* 348, g3769.
- Chen, V.C., Chan, H.L., Wu, S.I., Lee, M., Lu, M.L., Liang, H.Y., Dewey, M.E., Stewart, R., Lee, C.T., 2019c. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Mortality Risk in Taiwan. *JAMA Netw Open* 2, e198714.
- Chen, V.C., Chan, H.L., Wu, S.I., Lu, M.L., Dewey, M.E., Stewart, R., Lee, C.T., 2020a. Methylphenidate and mortality in children with attention-deficit hyperactivity disorder: population-based cohort study. *Br J Psychiatry*, 1-9.
- Chen, V.C., Yang, Y.H., Liao, Y.T., Kuo, T.Y., Liang, H.Y., Huang, K.Y., Huang, Y.C., Lee, Y., McIntyre, R.S., Lin, T.C., 2017b. The association between methylphenidate treatment and the risk for fracture among young ADHD patients: A nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One* 12, e0173762.
- Chen, V.C., Yang, Y.H., Yu Kuo, T., Lu, M.L., Tseng, W.T., Hou, T.Y., Yeh, J.Y., Lee, C.T., Chen, Y.L., Lee, M.J., Dewey, M.E., Gossop, M., 2020b. Methylphenidate and the risk of burn injury among children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci* 29, e146.
- Cheng, C.H., Chan, P.S., Hsieh, Y.W., Chen, K.F., 2016. A meta-analysis of mismatch negativity in children with attention deficit-hyperactivity disorders. *Neurosci Lett* 612, 132-137.
- Cheng, J.Y., Chen, R.Y., Ko, J.S., Ng, E.M., 2007. Efficacy and safety of atomoxetine for attention- deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 194, 197-209.
- Chinese Society of Psychiatry, 2001. Chinese Classification and diagnostic criteria of Mental Disorder, 3rd Edition.). Shandong science and technology press, Jinan, China.
- Ching, C., Eslick, G.D., Poulton, A.S., 2019. Evaluation of Methylphenidate Safety and Maximum-Dose Titration Rationale in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 173, 630- 639.
- Choi, Y., Shin, J., Cho, K.H., Park, E.C., 2017. Change in household income and risk for attention deficit hyperactivity disorder during childhood: A nationwide population-based cohort study. *J Epidemiol* 27, 56-62.
- Chou, I.C., Chang, Y.T., Chin, Z.N., Muo, C.H., Sung, F.C., Kuo, H.T., Tsai, C.H., Kao, C.H., 2013. Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *PLoS One* 8, e57926.
- Chou, I.C., Lin, C.C., Sung, F.C., Kao, C.H., 2014. Attention-deficit hyperactivity disorder increases the risk of deliberate self-poisoning: A population-based cohort. *Eur Psychiatry* 29, 523-527.
- Christensen, J., Pedersen, L., Sun, Y., Dreier, J.W., Brikell, I., Dalsgaard, S., 2019. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open* 2, e186606.
- Christoffersen, M.N., 2019. Violent crime against children with disabilities: A nationwide prospective birth cohort-study. *Child Abuse Negl* 98, 104150.
- Christoffersen, M.N., 2020. Sexual Crime Against Schoolchildren With Disabilities: A Nationwide Prospective Birth Cohort Study. *J Interpers Violence*, 886260520934442.
- Chudal, R., Joelsson, P., Gyllenberg, D., Lehti, V., Leivonen, S., Hinkka-Yli-Salomaki, S., Gissler, M., Sourander, A., 2015. Parental age and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide, population-based cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54, 487-494.e481.
- Cohen, J., 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, Second Edition ed. Erlbaum, Hillsdale, NJ.
- Cooper, R.E., Tye, C., Kuntsi, J., Vassos, E., Asherson, P., 2016. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on emotional dysregulation, oppositional behaviour and conduct problems in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 190, 474-482.
- Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A.J., Carucci, S., Atkinson, L.Z., Tessari, L., Banaschewski, T., Coghill, D., Hollis, C., Simonoff, E., Zuddas, A., Barbui, C., Purgato, M., Steinhausen, H.C., Shokraneh, F., Xia, J., Cipriani, A., 2018a. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults : a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 5, 727-738.
- Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Buitelaar, J., Daley, D., Dittmann, R.W., Holtmann, M., Santosh, P., Stevenson, J., Stringaris, A., Zuddas, A., Sonuga-Barke, E.J., European, A.G.G., 2015. Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54, 164-174.

Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Holtmann, M., Aggensteiner, P., Daley, D., Santosh, P., Simonoff, E., Stevenson, J., Stringaris, A., Sonuga-Barke, E.J., European, A.G.G., 2016a. Neurofeedback for Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 55, 444-455.

Cortese, S., Moreira-Maia, C.R., St Fleur, D., Morcillo-Penalver, C., Rohde, L.A., Faraone, S.V., 2016b. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 173, 34-43.

Cortese, S., Sun, S., Zhang, J., Sharma, E., Chang, Z., Kuja-Halkola, R., Almqvist, C., Larsson, H., Faraone, S.V., 2018b. Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *Lancet Psychiatry* 5, 717-726.

Coughlin, C.G., Cohen, S.C., Mulqueen, J.M., Ferracioli-Oda, E., Stuckelman, Z.D., Bloch, M.H., 2015. Meta-Analysis: Reduced Risk of Anxiety with Psychostimulant Treatment in Children with Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25, 611-617.

Craven, M.P., Groom, M.J., 2015. Computer games for user engagement in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) monitoring and therapy, 2015 International Conference on Interactive Technologies and Games (ITAG),. IEEE Computer Society conference proceedings, Nottingham, Nottinghamshire, United Kingdom, 22-23, pp. 34-40.

Crunelle, C.L., van den Brink, W., Moggi, F., Konstenius, M., Franck, J., Levin, F.R., van de Glind, G., Demetrovics, Z., Coetzee, C., Luderer, M., Schellekens, A., group, I.c., Matthys, F., 2018. International Consensus Statement on Screening, Diagnosis and Treatment of Substance Use Disorder Patients with Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Addict Res* 24, 43-51.

Cunill, R., Castells, X., Tobias, A., Capella, D., 2013. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22, 961- 969.

Curry, A.E., Metzger, K.B., Pfeiffer, M.R., Elliott, M.R., Winston, F.K., Power, T.J., 2017. Motor Vehicle Crash Risk Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Pediatr* 171, 756-763.

Daley, D., Jacobsen, R.H., Lange, A.M., Sorensen, A., Walldorf, J., 2019. The economic burden of adult attention deficit hyperactivity disorder: A sibling comparison cost analysis. *Eur Psychiatry* 61, 41-48.

Dalsgaard, S., Kvist, A.P., Leckman, J.F., Nielsen, H.S., Simonsen, M., 2014. Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 24, 302-310.

Dalsgaard, S., Leckman, J.F., Mortensen, P.B., Nielsen, H.S., Simonsen, M., 2015a. Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *Lancet Psychiatry* 2, 702-709.

Dalsgaard, S., Ostergaard, S.D., Leckman, J.F., Mortensen, P.B., Pedersen, M.G., 2015b. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 385, 2190-2196.

de Graaf, R., Kessler, R.C., Fayyad, J., ten Have, M., Alonso, J., Angermeyer, M., Borges, G., Demyttenaere, K., Gasquet, I., de Girolamo, G., Haro, J.M., Jin, R., Karam, E.G., Ormel, J., Posada-Villa, J., 2008. 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* 65, 835-842.

Dekkers, T.J., Popma, A., Agelink van Rentergem, J.A., Bexkens, A., Huizenga, H.M., 2016. Risky decision making in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A meta-regression analysis. *Clin Psychol Rev* 45, 1- 16.

Demontis, D., Walters, R.K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T.D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Baekvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J.I., Grasby, K.L., Grove, J., Gudmundsson, O.O., Hansen, C.S., Hauberg, M.E., Hollegaard, M.V., Howrigan, D.P., Huang, H., Maller, J.B., Martin, A.R., Martin, N.G., Moran, J., Pallesen, J., Palmer, D.S., Pedersen, C.B., Pedersen, M.G., Poterba, T., Poulsen, J.B., Ripke, S., Robinson, E.B., Satterstrom, F.K., Stefansson, H., Stevens, C., Turley, P., Walters, G.B., Won, H., Wright, M.J., Consortium, A.W.G.o.t.P.G., Early, L., Genetic Epidemiology, C., and Me Research, T., Andreassen, O.A., Asherson, P., Burton, C.L., Boomsma, D.I., Cormand, B., Dalsgaard, S., Franke, B., Gelernter, J., Geschwind, D., Hakonarson, H., Haavik, J., Kranzler, H.R., Kuntsi, J., Langley, K., Lesch, K.P., Middeldorp, C., Reif, A., Rohde, L.A., Roussos, P., Schachar, R., Sklar, P., Sonuga-Barke, E.J.S., Sullivan, P.F., Thapar, A., Tung, J.Y., Waldman, I.D., Medland, S.E., Stefansson, K., Nordentoft, M., Hougaard, D.M., Werge, T., Mors, O., Mortensen, P.B., Daly, M.J., Faraone, S.V., Borglum, A.D., Neale, B.M., 2019. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 51, 63-75.

Dey, M., Paz Castro, R., Haug, S., Schaub, M.P., 2019. Quality of life of parents of mentally-ill children: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci* 28, 563-577.

Dobrosavljevic, M., Solares, C., Cortese, S., Andershed, H., Larsson, H., 2020. Prevalence of attention- deficit/hyperactivity disorder in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 118, 282-289.

- Dong, T., Hu, W., Zhou, X., Lin, H., Lan, L., Hang, B., Lv, W., Geng, Q., Xia, Y., 2018. Prenatal Exposure to Maternal Smoking during Pregnancy and Attention-deficit/hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Reproductive Toxicology* 76, 63-70.
- Doshi, J.A., Hodgkins, P., Kahle, J., Sikirica, V., Cangelosi, M.J., Setyawan, J., Erder, M.H., Neumann, P.J., 2012. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51, 990-1002.e1002.
- DosReis, S., Barksdale, C.L., Sherman, A., Maloney, K., Charach, A., 2010. Stigmatizing experiences of parents of children with a new diagnosis of ADHD. *Psychiatr Serv* 61, 811-816.
- Dovis, S., Van der Oord, S., Wiers, R.W., Prins, P.J., 2015. Improving Executive Functioning in Children with ADHD: Training Multiple Executive Functions within the Context of a Computer Game. A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial. *PLoS One* 10, e0121651.
- Du Rietz, E., Jangmo, A., Kuja-Halkola, R., Chang, Z., D'Onofrio, B.M., Ahnemark, E., Werner-Kiechle, T., Larsson, H., 2020. Trajectories of healthcare utilization and costs of psychiatric and somatic multimorbidity in adults with childhood ADHD: a prospective register-based study [Epub ahead of print]. *J Child Psychol Psychiatry* 61, 959-968.
- Duh-Leong, C., Fuller, A., Brown, N.M., 2020. Associations Between Family and Community Protective Factors and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Outcomes Among US Children. *J Dev Behav Pediatr* 41, 1-8.
- Ellis, P.D., 2010. *Essential Guide to Effect Sizes*. 41.
- Engel, S.M., Villanger, G.D., Nethery, R.C., Thomsen, C., Sakhi, A.K., Drover, S.S.M., Hoppin, J.A., Zeiner, P., Knudsen, G.P., Reichborn-Kjennerud, T., Herring, A.H., Aase, H., 2018. Prenatal Phthalates, Maternal Thyroid Function, and Risk of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the Norwegian Mother and Child Cohort. *Environ Health Perspect* 126, 057004.
- Faraone, S.V., 2005. The scientific foundation for understanding attention-deficit/hyperactivity disorder as a valid psychiatric disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 14, 1-10.
- Faraone, S.V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J.K., Ramos-Quiroga, J.A., Rohde, L.A., Sonuga-Barke, E.J., Tannock, R., Franke, B., 2015. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15020.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Mick, E., 2006. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 36, 159-165.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Morley, C.P., Spencer, T.J., 2008. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47, 994-1009.
- Faraone, S.V., Biederman, J., Roe, C.M., 2002. Comparative efficacy of adderall and methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22, 468-473.
- Faraone, S.V., Hess, J., Wilens, T., 2019a. Prevalence and Consequences of the Nonmedical Use of Amphetamine Among Persons Calling Poison Control Centers. *J Atten Disord* Vol. 23(11), 1219-1228.
- Faraone, S.V., Larsson, H., 2018. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 24, 562-575.
- Faraone, S.V., Rostain, A.L., Blader, J., Busch, B., Childress, A.C., Connor, D.F., Newcorn, J.H., 2019b. Practitioner Review: Emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder - implications for clinical recognition and intervention. *J Child Psychol Psychiatry* 60, 133-150.
- Faraone, S.V., Rostain, A.L., Montano, C.B., Mason, O., Antshel, K.M., Newcorn, J.H., 2020. Systematic Review : Nonmedical Use of Prescription Stimulants : Risk Factors, Outcomes, and Risk Reduction Strategies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 59, 100-112.
- Faraone, S.V., Spencer, T., Aleardi, M., Pagano, C., Biederman, J., 2004. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 54, 24-29.
- Farsad-Naeimi, A., Asjodi, F., Omidian, M., Askari, M., Nouri, M., Pizarro, A.B., Daneshzad, E., 2020. Sugar consumption, sugar sweetened beverages and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 53, 102512.
- Fayyad, J., Sampson, N.A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L.H., Borges, G., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J.M., Hu, C., Karam, E.G., Lee, S., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Pennell, B.E., Piazza, M., Posada-Villa, J., Ten Have, M., Torres, Y., Xavier, M., Zaslavsky, A.M., Kessler, R.C., 2017. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord* 9, 47-65.

- Feldman, H.M., Reiff, M.I., 2014. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. *N Engl J Med* 370, 838-846.
- Fitzgerald, C., Dalsgaard, S., Nordentoft, M., Erlangsen, A., 2019. Suicidal behaviour among persons with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*, 1-6.
- Fleming, M., Fitton, C.A., Steiner, M.F.C., McLay, J.S., Clark, D., King, A., Mackay, D.F., Pell, J.P., 2017. Educational and Health Outcomes of Children Treated for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Pediatr* 171, e170691.
- Fletcher, J.M., 2014. The effects of childhood ADHD on adult labor market outcomes. *Health Econ* 23, 159-181.
- Flisher, A.J., Hawkrigde, S., 2013. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *South African Journal of Psychiatry* 19, 136-140.
- Forns, J., Verner, M.A., Iszatt, N., Nowack, N., Bach, C.C., Vrijheid, M., Costa, O., Andiarena, A., Sovcikova, E., Høyer, B.B., Wittsiepe, J., Lopez-Espinosa, M.J., Ibarluzea, J., Hertz-Picciotto, I., Toft, G., Stigum, H., Guxens, M., Liew, Z., Eggesbø, M., 2020. Early Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and ADHD: A Meta-Analysis of Nine European Population-Based Studies. *Environ Health Perspect* 128, 57002.
- Franz, A.P., Bolat, G.U., Bolat, H., Matijasevich, A., Santos, I.S., Silveira, R.C., Procianoy, R.S., Rohde, L.A., Moreira-Maia, C.R., 2018. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics* 141, e20171645.
- Frazier, T.W., Demaree, H.A., Youngstrom, E.A., 2004. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 18, 543-555.
- Froehlich, T.E., Lanphear, B.P., Auinger, P., Hornung, R., Epstein, J.N., Braun, J., Kahn, R.S., 2009. Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 124, e1054-1063.
- Ge, G.M., Leung, M.T.Y., Man, K.K.C., Leung, W.C., Ip, P., Li, G.H.Y., Wong, I.C.K., Kung, A.W.C., Cheung, C.L., 2020. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and the risk of adverse outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*.
- Ghirardi, L., Brikell, I., Kuja-Halkola, R., Freitag, C.M., Franke, B., Asherson, P., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2018. The familial co-aggregation of ASD and ADHD: a register-based cohort study. *Mol Psychiatry* 23, 257-262.
- Ghirardi, L., Chen, Q., Chang, Z., Kuja-Halkola, R., Skoglund, C., Quinn, P.D., D'Onofrio, B.M., Larsson, H., 2020. Use of medication for attention-deficit/hyperactivity disorder and risk of unintentional injuries in children and adolescents with co-occurring neurodevelopmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 61, 140-147.
- Goodlad, J.K., Marcus, D.K., Fulton, J.J., 2013. Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 33, 417-425.
- Graham, J., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R.W., Dopfner, M., Hamilton, R., Hollis, C., Holtmann, M., Hulpke-Wette, M., Lecendreux, M., Rosenthal, E., Rothenberger, A., Santosh, P., Sergeant, J., Simonoff, E., Sonuga-Barke, E., Wong, I.C., Zuddas, A., Steinhausen, H.C., Taylor, E., European Guidelines, G., 2011. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 20, 17-37.
- Graziano, P.A., Garcia, A., 2016. Attention-deficit hyperactivity disorder and children's emotion dysregulation: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 46, 106-123.
- Groenman, A.P., Janssen, T.W.P., Oosterlaan, J., 2017. Childhood Psychiatric Disorders as Risk Factor for Subsequent Substance Abuse: A Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 556-569.
- Grunblatt, E., Nemoda, Z., Werling, A.M., Roth, A., Angyal, N., Tarnok, Z., Thomsen, H., Peters, T., Hinney, A., Hebebrand, J., Lesch, K.P., Romanos, M., Walitza, S., 2019a. The involvement of the canonical Wnt-signaling receptor LRP5 and LRP6 gene variants with ADHD and sexual dimorphism: Association study and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 180, 365-376.
- Grunblatt, E., Werling, A.M., Roth, A., Romanos, M., Walitza, S., 2019b. Association study and a systematic meta-analysis of the VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm (Vienna)* 126, 517-529.
- Gudjonsson, G.H., Sigurdsson, J.F., Sigfusdottir, I.D., Asgeirsdottir, B.B., Gonzalez, R.A., Young, S., 2016. A national epidemiological study investigating risk factors for police interrogation and false confession among juveniles and young persons. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 51, 359-367.

- Guo, N.W., Lin, C.L., Lin, C.W., Huang, M.T., Chang, W.L., Lu, T.H., Lin, C.J., 2016. Fracture risk and correlating factors of a pediatric population with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide matched study. *J Pediatr Orthop B* 25, 369-374.
- Hart, H., Radua, J., Nakao, T., Mataix-Cols, D., Rubia, K., 2013. Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder: Exploring Task-Specific, Stimulant Medication, and Age Effects. *JAMA Psychiatry* 70, 185-198.
- Hawkey, E., Nigg, J.T., 2014. Omega-3 fatty acid and ADHD: Blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev* 34, 496-505.
- Hegvik, T.A., Instanes, J.T., Haavik, J., Klungsoyr, K., Engeland, A., 2018. Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and autoimmune diseases are modified by sex: a population-based cross-sectional study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27, 663-675.
- Hilgard, D., Konrad, K., Meusers, M., Bartus, B., Otto, K.P., Lepler, R., Schober, E., Bollow, E., Holl, R.W., 2017. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder and type 1 diabetes in children and adolescents: Analysis based on the multicentre DPV registry. *Pediatr Diabetes* 18, 706-713.
- Ho, J.D., Sheu, J.J., Kao, Y.W., Shia, B.C., Lin, H.C., 2020. Associations between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Ocular Abnormalities in Children: A Population-based Study. *Ophthalmic Epidemiol* 27, 194-199.
- Hoffmann, H., 1990. *Der Struwwelpeter : oder lustige Geschichten und drollige Bilder für Kinder von 3 bis 6 Jahren*. J.F. Schreiber, Esslingen
- Hollis, C., Chen, Q., Chang, Z., Quinn, P.D., Viktorin, A., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B., Landén, M., Larsson, H., 2019. Methylphenidate and the risk of psychosis in adolescents and young adults: a population-based cohort study. *The Lancet Psychiatry* 6, 651-658.
- Holmskov, M., Storebo, O.J., Moreira-Maia, C.R., Ramstad, E., Magnusson, F.L., Krogh, H.B., Groth, C., Gillies, D., Zwi, M., Skoog, M., Gluud, C., Simonsen, E., 2017. Gastrointestinal adverse events during methylphenidate treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 12, e0178187.
- Hong, M., Park, B., Lee, S.M., Bahn, G.H., Kim, M.J., Park, S., Oh, I.H., Park, H., 2020. Economic Burden and Disability-Adjusted Life Years (DALYs) of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 24, 823-829.
- Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D.P., Mennes, M., Zwiers, M.P., Schveren, L.S.J., van Hulzen, K.J.E., Medland, S.E., Shumskaya, E., Jahanshad, N., Zeeuw, P., Szekely, E., Sudre, G., Wolfers, T., Onnink, A.M.H., Dammers, J.T., Mostert, J.C., Vives-Gilbert, Y., Kohls, G., Oberwelland, E., Seitz, J., Schulte-Ruther, M., Ambrosino, S., Doyle, A.E., Hovik, M.F., Dramsdahl, M., Tamm, L., van Erp, T.G.M., Dale, A., Schork, A., Conzelmann, A., Zierhut, K., Baur, R., McCarthy, H., Yoncheva, Y.N., Cubillo, A., Chantiluke, K., Mehta, M.A., Paloyelis, Y., Hohmann, S., Baumeister, S., Bramati, I., Mattos, P., Tovar-Moll, F., Douglas, P., Banaschewski, T., Brandeis, D., Kuntsi, J., Asherson, P., Rubia, K., Kelly, C., Martino, A.D., Milham, M.P., Castellanos, F.X., Frodl, T., Zentis, M., Lesch, K.P., Reif, A., Pauli, P., Jernigan, T.L., Haavik, J., Plessen, K.J., Lundervold, A.J., Hugdahl, K., Seidman, L.J., Biederman, J., Rommelse, N., Heslenfeld, D.J., Hartman, C.A., Hoekstra, P.J., Oosterlaan, J., Polier, G.V., Konrad, K., Vilarroya, O., Ramos-Quiroga, J.A., Soliva, J.C., Durston, S., Buitelaar, J.K., Faraone, S.V., Shaw, P., Thompson, P.M., Franke, B., 2017. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry* 4, 310-319.
- Hoogman, M., Muetzel, R., Guimaraes, J.P., Shumskaya, E., Mennes, M., Zwiers, M.P., Jahanshad, N., Sudre, G., Wolfers, T., Earl, E.A., Soliva Vila, J.C., Vives-Gilbert, Y., Khadka, S., Novotny, S.E., Hartman, C.A., Heslenfeld, D.J., Schveren, L.J.S., Ambrosino, S., Oranje, B., de Zeeuw, P., Chaim-Avincini, T.M., Rosa, P.G.P., Zanetti, M.V., Malpas, C.B., Kohls, G., von Polier, G.G., Seitz, J., Biederman, J., Doyle, A.E., Dale, A.M., van Erp, T.G.M., Epstein, J.N., Jernigan, T.L., Baur-Streubel, R., Ziegler, G.C., Zierhut, K.C., Schranke, A., Hovik, M.F., Lundervold, A.J., Kelly, C., McCarthy, H., Skokauskas, N., O'Gorman Tuura, R.L., Calvo, A., Lera-Miguel, S., Nicolau, R., Chantiluke, K.C., Christakou, A., Vance, A., Cercignani, M., Gabel, M.C., Asherson, P., Baumeister, S., Brandeis, D., Hohmann, S., Bramati, I.E., Tovar-Moll, F., Fallgatter, A.J., Kardatzki, B., Schwarz, L., Anikin, A., Baranov, A., Gogberashvili, T., Kapilushniy, D., Solovieva, A., El Marroun, H., White, T., Karkashadze, G., Namazova-Baranova, L., Ethofer, T., Mattos, P., Banaschewski, T., Coghill, D., Plessen, K.J., Kuntsi, J., Mehta, M.A., Paloyelis, Y., Harrison, N.A., Bellgrove, M.A., Silk, T.J., Cubillo, A.I., Rubia, K., Lazaro, L., Brem, S., Walitza, S., Frodl, T., Zentis, M., Castellanos, F.X., Yoncheva, Y.N., Haavik, J., Reneman, L., Conzelmann, A., Lesch, K.P., Pauli, P., Reif, A., Tamm, L., Konrad, K., Oberwelland Weiss, E., Busatto, G.F., Louza, M.R., Durston, S., Hoekstra, P.J., Oosterlaan, J., Stevens, M.C., Ramos-Quiroga, J.A., Vilarroya, O., Fair, D.A., Nigg, J.T., Thompson, P.M., Buitelaar, J.K., Faraone, S.V., Shaw, P., Tiemeier, H., Bralten, J., Franke, B., 2019. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *Am J Psychiatry* 176, 531- 542.

- Horton-Salway, M., 2013. Gendering attention deficit hyperactivity disorder: a discursive analysis of UK newspaper stories. *J Health Psychol* 18, 1085-1099.
- Hua, M.H., Huang, K.L., Hsu, J.W., Bai, Y.M., Su, T.P., Tsai, S.J., Li, C.T., Lin, W.C., Chen, T.J., Chen, M.H., 2020. Early Pregnancy Risk Among Adolescents With ADHD: A Nationwide Longitudinal Study. *J Atten Disord*, 1087054719900232.
- Huang, A., Wu, K., Cai, Z., Lin, Y., Zhang, X., Huang, Y., 2020. Association between postnatal second-hand smoke exposure and ADHD in children: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*.
- Huang, K.L., Wei, H.T., Hsu, J.W., Bai, Y.M., Su, T.P., Li, C.T., Lin, W.C., Tsai, S.J., Chang, W.H., Chen, T.J., Chen, M.H., 2018. Risk of suicide attempts in adolescents and young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a nationwide longitudinal study. *Br J Psychiatry* 212, 234-238.
- Huang, L., Wang, Y., Zhang, L., Zheng, Z., Zhu, T., Qu, Y., Mu, D., 2017. Maternal Smoking and Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Pediatrics*, e20172465.
- Humphreys, K.L., Eng, T., Lee, S.S., 2013. Stimulant Medication and Substance Use Outcomes : A Meta- analysis. *JAMA Psychiatry*, 1-9.
- Huybrechts, K.F., Broms, G., Christensen, L.B., Einarsdottir, K., Engeland, A., Furu, K., Gissler, M., Hernandez-Diaz, S., Karlsson, P., Karlstad, O., Kieler, H., Lahesmaa-Korpinen, A.M., Mogun, H., Norgaard, M., Reutfors, J., Sorensen, H.T., Zoega, H., Bateman, B.T., 2018. Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium. *JAMA Psychiatry* 75, 167-175.
- Jackson, J.N., MacKillop, J., 2016. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Monetary Delay Discounting : A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 1, 316-325.
- Jangmo, A., Stalhandske, A., Chang, Z., Chen, Q., Almqvist, C., Feldman, I., Bulik, C.M., Lichtenstein, P., D'Onofrio, B., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., 2019. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, School Performance, and Effect of Medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58, 423-432.
- Jenabi, E., Bashirian, S., Khazaei, S., Basiri, Z., 2019. The maternal pre-pregnancy BMI and the risk of ADHD among children and adolescents: A systematic review and meta-Analysis. *Korean J Pediatr*.
- Jennum, P., Hastrup, L.H., Ibsen, R., Kjellberg, J., Simonsen, E., 2020. Welfare consequences for people diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) : A matched nationwide study in Denmark. *Eur Neuropsychopharmacol* 37, 29-38.
- Ji, J., Chen, T., Sundquist, J., Sundquist, K., 2018. Type 1 Diabetes in Parents and Risk of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Population-Based Study in Sweden. *Diabetes Care* 41, 770- 774.
- Joelsson, P., Chudal, R., Talati, A., Suominen, A., Brown, A.S., Sourander, A., 2016. Prenatal smoking exposure and neuropsychiatric comorbidity of ADHD: a finnish nationwide population-based cohort study. *BMC Psychiatry* 16, 306.
- Kapellen, T.M., Reimann, R., Kiess, W., Kostev, K., 2016. Prevalence of medically treated children with ADHD and type 1 diabetes in Germany - Analysis of two representative databases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 29, 1293-1297.
- Katusic, M.Z., Voigt, R.G., Colligan, R.C., Weaver, A.L., Homan, K.J., Barbaresi, W.J., 2011. Attention- deficit hyperactivity disorder in children with high intelligence quotient: results from a population-based study. *J Dev Behav Pediatr* 32, 103-109.
- Keilow, M., Holm, A., Fallesen, P., 2018. Medical treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and children's academic performance. *PLoS One* 13, e0207905.
- Keilow, M., Wu, C., Obel, C., 2020. Cumulative social disadvantage and risk of attention deficit hyperactivity disorder: Results from a nationwide cohort study. *SSM Popul Health* 10, 100548.
- Kennedy, M., Kreppner, J., Knights, N., Kumsta, R., Maughan, B., Golm, D., Rutter, M., Schlotz, W., Sonuga-Barke, E.J., 2016. Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *J Child Psychol Psychiatry* 57, 1113-1125.
- Kidwell, K.M., Van Dyk, T.R., Lundahl, A., Nelson, T.D., 2015. Stimulant Medications and Sleep for Youth With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics* 136, 1144-1153.
- King, S.A., Casavant, M.J., Spiller, H.A., Hodges, N.L., Chounthirath, T., Smith, G.A., 2018. Pediatric ADHD Medication Exposures Reported to US Poison Control Centers. *Pediatrics* 141.

- Kirova, A.M., Kelberman, C., Storch, B., DiSalvo, M., Woodworth, K.Y., Faraone, S.V., Biederman, J., 2019. Are subsyndromal manifestations of attention deficit hyperactivity disorder morbid in children? A systematic qualitative review of the literature with meta-analysis. *Psychiatry Res* 274, 75-90.
- Knouse, L.E., Teller, J., Brooks, M.A., 2017. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for adult ADHD. *J Consult Clin Psychol* 85, 737-750.
- Kohler-Forsberg, O., Petersen, L., Gasse, C., Mortensen, P.B., Dalsgaard, S., Yolken, R.H., Mors, O., Benros, M.E., 2019. A Nationwide Study in Denmark of the Association Between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in Children and Adolescents. *JAMA Psychiatry* 76, 271- 279.
- Kooij, J.J.S., Bijlenga, D., Salerno, L., Jaeschke, R., Bitter, I., Balazs, J., Thome, J., Dom, G., Kasper, S., Nunes Filipe, C., Stes, S., Mohr, P., Leppamaki, S., Casas, M., Bobes, J., McCarthy, J.M., Richarte, V., Kjemis Philipsen, A., Pehlivanidis, A., Niemela, A., Styr, B., Semerci, B., Bolea-Alamanac, B., Edvinsson, D., Baeyens, D., Wynchank, D., Sobanski, E., Philipsen, A., McNicholas, F., Caci, H., Mihailescu, I., Manor, I., Dobrescu, I., Saito, T., Krause, J., Fayyad, J., Ramos-Quiroga, J.A., Foeken, K., Rad, F., Adamou, M., Ohlmeier, M., Fitzgerald, M., Gill, M., Lensing, M., Motavalli Mukaddes, N., Brudkiewicz, P., Gustafsson, P., Tani, P., Oswald, P., Carpentier, P.J., De Rossi, P., Delorme, R., Markovska Simoska, S., Pallanti, S., Young, S., Bejerot, S., Lehtonen, T., Kustow, J., Muller-Sedgwick, U., Hirvikoski, T., Pironti, V., Ginsberg, Y., Felegyhazy, Z., Garcia-Portilla, M.P., Asherson, P., 2019. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry* 56, 14-34.
- Koren, G., Barer, Y., Ornoy, A., 2020. Fetal safety of methylphenidate-A scoping review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 93, 230-234.
- Korrel, H., Mueller, K.L., Silk, T., Anderson, V., Sciberras, E., 2017. Research Review: Language problems in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder - a systematic meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry* 58, 640-654.
- Kramer, P.D.F., Pollnow, D.M.e.P.H., 1932. Über eine hyperkinetische Erkrankung im Kindesalter. pp. 21–40. *European Neurology* 82, 21-40.
- Lafora, G.R., 1917. *Los Niños Mentalmente Anormales*. Madrid, 1917.
- Lange, K.W., Reichl, S., Lange, K.M., Tucha, L., Tucha, O., 2010. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2, 241-255.
- Larsson, H., Chang, Z., D'Onofrio, B.M., Lichtenstein, P., 2014a. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychol Med* 44, 2223-2239.
- Larsson, H., Sariaslan, A., Langstrom, N., D'Onofrio, B., Lichtenstein, P., 2014b. Family income in early childhood and subsequent attention deficit/hyperactivity disorder: a quasi-experimental study. *J Child Psychol Psychiatry* 55, 428-435.
- Le, H.H., Hodgkins, P., Postma, M.J., Kahle, J., Sikirica, V., Setyawan, J., Erder, M.H., Doshi, J.A., 2014. Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 23, 587-598.
- Lebowitz, M.S., 2016. Stigmatization of ADHD: A Developmental Review. *J Atten Disord* 20, 199-205. Lebowitz, B., Haggård, L., Emilsson, L., Söderling, J., Roelstraete, B., Butwicka, A., Green, P.H., Ludvigsson, J.F., 2020. Psychiatric disorders in patients with a diagnosis of celiac disease during childhood from 1973 to 2016. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
- Lee, P.H., Anttila, V., Won, H., Feng, Y.-C.A., Rosenthal, J., Zhu, Z., Tucker-Drob, E.M., Nivard, M.G., Grotzinger, A.D., Posthuma, D., Wang, M.M.J., Yu, D., Stahl, E., Walters, R.K., Anney, R.J.L., Duncan, L.E., Belangero, S., Luykx, J., Kranzler, H., Keski-Rahkonen, A., Cook, E.H., Kirov, G., Coppola, G., Kaprio, J., Zai, C.C., Hoekstra, P.J., Banaschewski, T., Rohde, L.A., Sullivan, P.F., Franke, B., Daly, M.J., Bulik, C.M., Lewis, C.M., McIntosh, A.M., Donovan, M.C., Zheutlin, A., Andreassen, O.A., Borglum, A.D., Breen, G., Edenberg, H.J., Fanous, A.H., Faraone, S.V., Gelernter, J., Mathews, C.A., Mattheisen, M., Mitchell, K., Neale, M.C., Nurnberger, J.I., Ripke, S., Santangelo, S.L., Scharf, J.M., Stein, M.B., Thornton, L.M., Walters, J.T.R., Wray, N.R., Geschwind, D.H., Neale, B., Kendler, K.S., Smoller, J.W., 2019. Genome wide meta-analysis identifies genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *bioRxiv*, 528117.
- Lee PH, A.V., Won H, Feng YA, Rosenthal J, Zhu Z, Tucker-Drob EM, Nivard MG, Grotzinger AD, Posthuma D, Wang MM, Yu D, Stahl EA, Walters RK, Anney RJL, Duncan LE, Ge T, Adolfsson R, Banaschewski T, Belangero S, Cook EH, Coppola G, Derks EM, Hoekstra PJ, Kaprio J, Keski-Rahkonen A, Kirov G, Kranzler HR, Luykx JJ, Rohde LA, Zai CC, Agerbo E, Arranz MJ, Asherson P, Bækvad-Hansen M, Baldursson G, Bellgrove M, Belliveau RA Jr, Buitelaar J, Burton CL, Bybjerg-Grauholm J, Casas M, Cerrato F, Chambert K, Churchhouse C, Cormand B, Crosbie J, Dalsgaard S, Demontis D, Doyle AE, Dumont A, Elia J, Grove J, Gudmundsson OO, Haavik J, Hakonarson H, Hansen CS, Hartman CA, Hawi Z, Hervás A, Hougaard DM, Howrigan DP, Huang H, Kuntsi J, Langley K, Lesch KP, Leung PWL, Loo SK, Martin J, Martin AR, McGough JJ, Medland SE, Moran JL, Mors O, Mortensen PB, Oades RD, Palmer DS, Pedersen CB, Pedersen MG, Peters T, Poterba T, Poulsen JB, Ramos-Quiroga JA, Reif A, Ribasés M, Rothenberger A,

Rovira P, Sánchez-Mora C, Satterstrom FK, Schachar R, Artigas MS, Steinberg S, Stefansson H, Turley P, Walters GB, Werge T, Zayats T, Arking DE, Bettella F, Buxbaum JD, Christensen JH, Collins RL, Coon H, De Rubeis S, Delorme R, Grice DE, Hansen TF, Holmans PA, Hope S, Hultman CM, Klei L, Ladd-Acosta C, Magnusson P, Nærland T, Nyegaard M, Pinto D, Qvist P, Rehnström K, Reichenberg A, Reichert J, Roeder K, Rouleau GA, Saemundsen E, Sanders SJ, Sandin S, St Pourcain B, Stefansson K, Sutcliffe JS, Talkowski ME, Weiss LA, Willsey AJ, Agartz I, Akil H, Albani D, Alda M, Als TD, Anjorin A, Backlund L, Bass N, Bauer M, Baune BT, Bellivier F, Bergen SE, Berrettini WH, Biernacka JM, Blackwood DHR, Bøen E, Budde M, Bunney W, Burmeister M, Byerley W, Byrne EM, Cichon S, Clarke TK, Coleman JRI, Craddock N, Curtis D, Czerski PM, Dale AM, Dalkner N, Dannlowski U, Degenhardt F, Di Florio A, Elvsåshagen T, Etain B, Fischer SB, Forstner AJ, Forty L, Frank J, Frye M, Fullerton JM, Gade K, Gaspar HA, Gershon ES, Gill M, Goes FS, Gordon SD, Gordon-Smith K, Green MJ, Greenwood TA, Grigoriou-Serbanescu M, Guzman-Parra J, Hauser J, Hautzinger M, Heilbronner U, Herms S, Hoffmann P, Holland D, Jamain S, Jones I, Jones LA, Kandaswamy R, Kelsoe JR, Kennedy JL, Joachim OK, Kittel-Schneider S, Kogevinas M, Koller AC, Lavebratt C, Lewis CM, Li QS, Lissowska J, Loohuis LMO, Lucae S, Maaser A, Malt UF, Martin NG, Martinsson L, McElroy SL, McMahon FJ, McQuillin A, Melle I, Metspalu A, Millischer V, Mitchell PB, Montgomery GW, Morken G, Morris DW, Müller-Myhsok B, Mullins N, Myers RM, Nievergelt CM, Nordentoft M, Adolfsson AN, Nöthen MM, Ophoff RA, Owen MJ, Paciga SA, Pato CN, Pato MT, Perlis RH, Perry A, Potash JB, Reinbold CS, Rietschel M, Rivera M, Roberson M, Schalling M, Schofield PR, Schulze TG, Scott LJ, Serretti A, Sigurdsson E, Smeland OB, Stordal E, Streit F, Strohmaier J, Thorgeirsson TE, Treutlein J, Turecki G, Vaaler AE, Vieta E, Vincent JB, Wang Y, Witt SH, Zandi P, Adan RAH, Alfredsson L, Ando T, Aschauer H, Baker JH, Bencko V, Bergen AW, Birgegård A, Perica VB, Brandt H, Burghardt R, Carlberg L, Cassina M, Clementi M, Courtet P, Crawford S, Crow S, Crowley JJ, Danner UN, Davis OSP, Degortes D, DeSocio JE, Dick DM, Dina C, Docampo E, Egberts K, Ehrlich S, Espeseth T, Fernández-Aranda F, Fichter MM, Foretova L, Forzan M, Garbaro G, Giegling I, Goniakakis F, Gorwood P, Mayora MG, Guo Y, Halmi KA, Hatzikotoulas K, Hebebrand J, Helder SG, Herpertz-Dahlmann B, Herzog W, Hinney A, Imgart H, Jiménez- Murcia S, Johnson C, Jordan J, Julià A, Kaminská D, Karhunen L, Karwautz A, Kas MJH, Kaye WH, Kennedy MA, Kim YR, Klareskog L, Klump KL, Knudsen GPS, Landén M, Le Hellard S, Levitan RD, Li D, Lichtenstein P, Maj M, Marsal S, McDevitt S, Mitchell J, Monteleone P, Monteleone AM, Munn-Chernoff MA, Nacmias B, Navratilova M, O'Toole JK, Padyukov L, Pantel J, Papezova H, Rabionet R, Raevuori A, Ramos N, Reichborn-Kjennerud T, Ricca V, Roberts M, Rujescu D, Rybakowski F, Scherag A, Schmidt U, Seitz J, Slachtova L, Slof-Op't Landt MCT, Slopien A, Sorbi S, Southam L, Strober M, Tortorella A, Tozzi F, Treasure J, Tziouvas K, van Elburg AA, Wade TD, Wagner G, Walton E, Watson HJ, Wichmann HE, Woodside DB, Zeggini E, Zerwas S, Zipfel S, Adams MJ, Andlauer TFM, Berger K, Binder EB, Boomsma DI, Castela E, Colodro-Conde L, Direk N, Docherty AR, Domenici E, Domschke K, Dunn EC, Foo JC, de Geus EJC, Grabe HJ, Hamilton SP, Horn C, Hottenga JJ, Howard D, Ising M, Kloiber S, Levinson DF, Lewis G, Magnusson PKE, Mbarek H, Middeldorp CM, Mostafavi S, Nyholt DR, Penninx BW, Peterson RE, Pistis G, Porteous DJ, Preisig M, Quiroz JA, Schaefer C, Schulte EC, Shi J, Smith DJ, Thomson PA, Tiemeier H, Uher R, van der Auwera S, Weissman MM, Alexander M, Begemann M, Bramer E, Buccola NG, Cairns MJ, Campion D, Carr VJ, Cloninger CR, Cohen D, Collier DA, Corvin A, DeLisi LE, Donohoe G, Dudbridge F, Duan J, Freedman R, Gejman PV, Golimbet V, Godard S, Ehrenreich H, Hartmann AM, Henskens FA, Ikeda M, Iwata N, Jablensky AV, Joa I, Jönsson EG, Kelly BJ, Knight J, Konte B, Laurent-Levinson C, Lee J, Lencz T, Lerer B, Loughland CM, Malhotra AK, Mallet J, McDonald C, Mitjans M, Mowry BJ, Murphy KC, Murray RM, O'Neill FA, Oh SY, Palotie A, Pantelis C, Pulver AE, Petryshen TL, Quedstedt DJ, Riley B, Sanders AR, Schall U, Schwab SG, Scott RJ, Sham PC, Silverman JM, Sim K, Steixner AA, Tooney PA, van Os J, Vawter MP, Walsh D, Weiser M, Wildenauer DB, Williams NM, Wormley BK, Zhang F, Androustos C, Arnold PD, Barr CL, Barta C, Bey K, Bienvu OJ, Black DW, Brown LW, Budman C, Cath D, Cheon KA, Ciullo V, Coffey BJ, Cusi D, Davis LK, Denys D, Depienne C, Dietrich A, Eapen V, Falkai P, Fernandez TV, Garcia-Delgar B, Geller DA, Gilbert DL, Grados MA, Greenberg E, Grünblatt E, Hagstrøm J, Hanna GL, Hartmann A, Hedderly T, Heiman GA, Heyman I, Hong HJ, Huang A, Huyser C, Ibanez-Gomez L, Khramtsova EA, Kim YK, Kim YS, King RA, Koh YJ, Konstantinidis A, Kook S, Kuperman S, Leventhal BL, Lochner C, Ludolph AG, Madruga-Garrido M, Malaty I, Maras A, McCracken JT, Meijer IA, Mir P, Morer A, Müller-Vahl KR, Münchau A, Murphy TL, Naarden A, Nagy P, Nestadt G, Nestadt PS, Nicolini H, Nurmi EL, Okun MS, Paschou P, Piras F, Piras F, Pittenger C, Plessen KJ, Richter MA, Rizzo R, Robertson M, Roessner V, Ruhrmann S, Samuels JF, Sandor P, Schlögelhofer M, Shin EY, Singer H, Song DH, Song J, Spalletta G, Stein DJ, Stewart SE, Storch EA, Stranger B, Stuhmann M, Tarnok Z, Tischfield JA, Tübing J, Visscher F, Vulink N, Wagner M, Walitza S, Wanderer S, Woods M, Worbe Y, Zai G, Zinner SH, Sullivan PF, Franke B, Daly MJ, Bulik CM, Lewis CM, McIntosh AM, O'Donovan MC, Zheutlin A, Andreassen OA, Børglum AD, Breen G, Edenberg HJ, Fanous AH, Faraone SV, Gelernter J, Mathews CA, Mattheisen M, Mitchell KS, Neale MC, Nurnberger JI, Ripke S, Santangelo SL, Scharf JM, Stein MB, Thornton LM, Walters JTR, Wray NR, Geschwind DH, Neale BM, Kendler KS, Smoller JW., 2019. Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell* 179, 1469-1482.e1411.

Lee, S.H., Ripke, S., Neale, B.M., Faraone, S.V., Purcell, S.M., Perlis, R.H., Mowry, B.J., Thapar, A., Goddard, M.E., Witte, J.S., Absher, D., Agartz, I., Akil, H., Amin, F., Andreassen, O.A., Anjorin, A., Anney, R., Anttila, V., Arking, D.E., Asherson, P., Azevedo, M.H., Backlund, L., Badner, J.A., Bailey, A.J., Banaschewski, T., Barchas, J.D., Barnes, M.R., Barrett, T.B., Bass, N., Battaglia, A., Bauer, M., Bayes, M., Bellivier, F., Bergen, S.E., Berrettini, W., Betancur, C., Bettecken, T., Biederman, J., Binder, E.B., Black, D.W., Blackwood, D.H., Bloss, C.S., Boehnke, M., Boomsma, D.I., Breen, G., Breuer, R., Bruggeman, R., Cormican, P., Buccola, N.G., Buitelaar, J.K., Bunney, W.E., Buxbaum, J.D., Byerley, W.F., Byrne, E.M., Caesar, S., Cahn, W., Cantor, R.M., Casas, M., Chakravarti, A., Chambert, K., Choudhury, K., Cichon, S., Cloninger, C.R., Collier, D.A., Cook, E.H., Coon, H., Cormand, B., Corvin, A., Coryell, W.H., Craig, D.W., Craig, I.W., Crosbie, J., Cuccaro, M.L., Curtis, D., Czamara, D., Datta, S., Dawson, G., Day, R., De

Geus, E.J., Degenhardt, F., Djurovic, S., Donohoe, G.J., Doyle, A.E., Duan, J., Dudbridge, F., Duketis, E., Ebstein, R.P., Edenberg, H.J., Elia, J., Ennis, S., Etain, B., Fanous, A., Farmer, A.E., Ferrier, I.N., Flickinger, M., Fombonne, E., Foroud, T., Frank, J., Franke, B., Fraser, C., Freedman, R., Freimer, N.B., Freitag, C.M., Friedl, M., Frisen, L., Gallagher, L., Gejman, P.V., Georgieva, L., Gershon, E.S., Geschwind, D.H., Giegling, I., Gill, M., Gordon, S.D., Gordon-Smith, K., Green, E.K., Greenwood, T.A., Grice, D.E., Gross, M., Grozeva, D., Guan, W., Gurling, H., De Haan, L., Haines, J.L., Hakonarson, H., Hallmayer, J., Hamilton, S.P., Hamshere, M.L., Hansen, T.F., Hartmann, A.M., Hautzinger, M., Heath, A.C., Henders, A.K., Herms, S., Hickie, I.B., Hipolito, M., Hoefels, S., Holmans, P.A., Holsboer, F., Hoogendijk, W.J., Hottenga, J.J., Hultman, C.M., Hus, V., Ingason, A., Ising, M., Jamain, S., Jones, E.G., Jones, I., Jones, L., Tzeng, J.Y., Kahler, A.K., Kahn, R.S., Kandaswamy, R., Keller, M.C., Kennedy, J.L., Kenny, E., Kent, L., Kim, Y., Kirov, G.K., Klauk, S.M., Klei, L., Knowles, J.A., Kohli, M.A., Koller, D.L., Konte, B., Korszun, A., Krabbendam, L., Krasucki, R., Kuntsi, J., Kwan, P., Landen, M., Langstrom, N., Lathrop, M., Lawrence, J., Lawson, W.B., Leboyer, M., Ledbetter, D.H., Lee, P.H., Lencz, T., Lesch, K.P., Levinson, D.F., Lewis, C.M., Li, J., Lichtenstein, P., Lieberman, J.A., Lin, D.Y., Linszen, D.H., Liu, C., Lohoff, F.W., Loo, S.K., Lord, C., Lowe, J.K., Lucae, S., MacIntyre, D.J., Madden, P.A., Maestrini, E., Magnusson, P.K., Mahon, P.B., Maier, W., Malhotra, A.K., Mane, S.M., Martin, C.L., Martin, N.G., Mattheisen, M., Matthews, K., Mattingdal, M., McCarroll, S.A., McGhee, K.A., McGough, J.J., McGrath, P.J., McGuffin, P., McInnis, M.G., McIntosh, A., McKinney, R., McLean, A.W., McMahon, F.J., McMahon, W.M., McQuillin, A., Medeiros, H., Medland, S.E., Meier, S., Melle, I., Meng, F., Meyer, J., Middeldorp, C.M., Middleton, L., Milanova, V., Miranda, A., Monaco, A.P., Montgomery, G.W., Moran, J.L., Moreno-De-Luca, D., Morken, G., Morris, D.W., Morrow, E.M., Moskvina, V., Muglia, P., Muhleisen, T.W., Muir, W.J., Muller-Myhsok, B., Murtha, M., Myers, R.M., Myin-Germeys, I., Neale, M.C., Nelson, S.F., Nievergelt, C.M., Nikolov, I., Nimgaonkar, V., Nolen, W.A., Nothen, M.M., Nurnberger, J.I., Nwulia, E.A., Nyholt, D.R., O'Dushlaine, C., Oades, R.D., Olincy, A., Oliveira, G., Olsen, L., Ophoff, R.A., Osby, U., Owen, M.J., Palotie, A., Parr, J.R., Paterson, A.D., Pato, C.N., Pato, M.T., Penninx, B.W., Pergadia, M.L., Pericak-Vance, M.A., Pickard, B.S., Pimm, J., Piven, J., Posthuma, D., Potash, J.B., Poustka, F., Propping, P., Puri, V., Quedsted, D.J., Quinn, E.M., Ramos-Quiroga, J.A., Rasmussen, H.B., Raychaudhuri, S., Rehnstrom, K., Reif, A., Ribases, M., Rice, J.P., Rietschel, M., Roeder, K., Roeyers, H., Rossin, L., Rothenberger, A., Rouleau, G., Ruderfer, D., Rujescu, D., Sanders, A.R., Sanders, S.J., Santangelo, S.L., Sergeant, J.A., Schachar, R., Schalling, M., Schatzberg, A.F., Scheftner, W.A., Schellenberg, G.D., Scherer, S.W., Schork, N.J., Schulze, T.G., Schumacher, J., Schwarz, M., Scolnick, E., Scott, L.J., Shi, J., Shilling, P.D., Shyn, S.I., Silverman, J.M., Slager, S.L., Smalley, S.L., Smit, J.H., Smith, E.N., Sonuga-Barke, E.J., St Clair, D., State, M., Steffens, M., Steinhausen, H.C., Strauss, J.S., Strohmaier, J., Stroup, T.S., Sutcliffe, J.S., Szatmari, P., Szlinger, S., Thirumalai, S., Thompson, R.C., Todorov, A.A., Tozzi, F., Treutlein, J., Uhr, M., van den Oord, E.J., Van Grootheest, G., Van Os, J., Vicente, A.M., Vieland, V.J., Vincent, J.B., Visscher, P.M., Walsh, C.A., Wassink, T.H., Watson, S.J., Weissman, M.M., Werge, T., Wienker, T.F., Wijsman, E.M., Willemsen, G., Williams, N., Willsey, A.J., Witt, S.H., Xu, W., Young, A.H., Yu, T.W., Zammit, S., Zandi, P.P., Zhang, P., Zitman, F.G., Zollner, S., Devlin, B., Kelsoe, J.R., Sklar, P., Daly, M.J., O'Donovan, M.C., Craddock, N., Sullivan, P.F., Smoller, J.W., Kendler, K.S., Wray, N.R., 2013. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 45, 984-994.

Lee, S.S., Humphreys, K.L., Flory, K., Liu, R., Glass, K., 2011. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 31, 328-341.

Lee, Y.C., Yang, H.J., Chen, V.C., Lee, W.T., Teng, M.J., Lin, C.H., Gossop, M., 2016. Meta-analysis of quality of life in children and adolescents with ADHD: By both parent proxy-report and child self-report using PedsQL. *Res Dev Disabil* 51-52, 160-172.

Lenzi, F., Cortese, S., Harris, J., Masi, G., 2018. Pharmacotherapy of emotional dysregulation in adults with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 84, 359-367.

Leucht, S., Hierl, S., Kissling, W., Dold, M., Davis, J.M., 2012. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 200, 97-106.

Li, J., Olsen, J., Vestergaard, M., Obel, C., 2010. Attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring following prenatal maternal bereavement: a nationwide follow-up study in Denmark. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19, 747-753.

Li, J.J., 2019. The positive end of the polygenic score distribution for ADHD: a low risk or a protective factor? *Psychol Med*, 1-10.

Li, L., Taylor, M.J., Bälter, K., Kuja-Halkola, R., Chen, Q., Hegvik, T.A., Tate, A.E., Chang, Z., Arias-Vásquez, A., Hartman, C.A., Larsson, H., 2020. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and dietary habits in adulthood: A large population-based twin study in Sweden. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 183, 475-485.

Li, X., Sjostedt, C., Sundquist, J., Zoller, B., Sundquist, K., 2019. Familial association of attention-deficit hyperactivity disorder with autoimmune diseases in the population of Sweden. *Psychiatr Genet* 29, 37- 43.

Liang, E.F., Lim, S.Z., Tam, W.W., Ho, C.S., Zhang, M.W., McIntyre, R.S., Ho, R.C., 2018a. The Effect of Methylphenidate and Atomoxetine on Heart Rate and Systolic Blood Pressure in Young People and Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Int J Environ Res Public Health* 15, 1789.

- Liang, S.H., Yang, Y.H., Kuo, T.Y., Liao, Y.T., Lin, T.C., Lee, Y., McIntyre, R.S., Kelsen, B.A., Wang, T.N., Chen, V.C., 2018b. Suicide risk reduction in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder prescribed methylphenidate: A Taiwan nationwide population-based cohort study. *Res Dev Disabil* 72, 96-105.
- Liao, Y.T., Yang, Y.H., Kuo, T.Y., Liang, H.Y., Huang, K.Y., Wang, T.N., Lee, Y., McIntyre, R.S., Chen, V.C., 2018. Dosage of methylphenidate and traumatic brain injury in ADHD: a population-based study in Taiwan. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 27, 279-288.
- Libutzki, B., Ludwig, S., May, M., Jacobsen, R.H., Reif, A., Hartman, C.A., 2019. Direct medical costs of ADHD and its comorbid conditions on basis of a claims data analysis. *Eur Psychiatry* 58, 38-44.
- Libutzki, B., May, M., Gleitz, M., Karus, M., Neukirch, B., Hartman, C.A., Reif, A., 2020. Disease burden and direct medical costs of incident adult ADHD: A retrospective longitudinal analysis based on German statutory health insurance claims data. *Eur Psychiatry* 63, e86.
- Lichtenstein, P., Halldner, L., Zetterqvist, J., Sjolander, A., Serlachius, E., Fazel, S., Langstrom, N., Larsson, H., 2012. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 367, 2006- 2014.
- Lindstrom, K., Lindblad, F., Hjern, A., 2011. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics* 127, 858-865.
- Liu, H., Feng, W., Zhang, D., 2019a. Association of ADHD medications with the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 28, 1283-1293.
- Liu, Q., Zhang, H., Fang, Q., Qin, L., 2017a. Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials. *J Clin Exp Neuropsychol* 39, 854-865.
- Liu, X., Dalsgaard, S., Munk-Olsen, T., Li, J., Wright, R.J., Momen, N.C., 2019b. Parental asthma occurrence, exacerbations and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Behav Immun* 82, 302-308.
- Liu, Y.S., Dai, X., Wu, W., Yuan, F.F., Gu, X., Chen, J.G., Zhu, L.Q., Wu, J., 2017b. The Association of SNAP25 Gene Polymorphisms in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol* 54, 2189-2200.
- Loyer Carbonneau, M., Demers, M., Bigras, M., Guay, M.C., 2020. Meta-Analysis of Sex Differences in ADHD Symptoms and Associated Cognitive Deficits. *J Atten Disord*, 1087054720923736.
- Lu, Y., Sjölander, A., Cederlöf, M., et al., 2017. Association between medication use and performance on higher education entrance tests in individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Psychiatry* 74, 815-822.
- Lugo, J., Fadeuilhe, C., Gisbert, L., Setien, I., Delgado, M., Corrales, M., Richarte, V., Ramos-Quiroga, J.A., 2020. Sleep in adults with autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis *Eur Neuropsychopharmacol* 38, 1-24.
- Lukito, S., Norman, L., Carlisi, C., Radua, J., Hart, H., Simonoff, E., Rubia, K., 2020. Comparative meta- analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention- deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Psychol Med* 50, 894-919.
- Maher, G.M., Dalman, C., O'Keefe, G.W., Kearney, P.M., McCarthy, F.P., Kenny, L.C., Khashan, A.S., 2020. Association between preeclampsia and attention-deficit hyperactivity disorder: a population- based and sibling-matched cohort study. *Acta Psychiatr Scand*.
- Maher, G.M., O'Keefe, G.W., Kearney, P.M., Kenny, L.C., Dinan, T.G., Mattsson, M., Khashan, A.S., 2018. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 75, 809-819.
- Man, K.K., Chan, E.W., Coghill, D., Douglas, I., Ip, P., Leung, L.P., Tsui, M.S., Wong, W.H., Wong, I.C., 2015. Methylphenidate and the risk of trauma. *Pediatrics* 135, 40-48.
- Man, K.K., Coghill, D., Chan, E.W., Lau, W.C., Hollis, C., Liddle, E., Banaschewski, T., McCarthy, S., Neubert, A., Sayal, K., Ip, P., Wong, I.C., 2016. Methylphenidate and the risk of psychotic disorders and hallucinations in children and adolescents in a large health system. *Transl Psychiatry* 6, e956.
- Man, K.K.C., Coghill, D., Chan, E.W., Lau, W.C.Y., Hollis, C., Liddle, E., Banaschewski, T., McCarthy, S., Neubert, A., Sayal, K., Ip, P., Schuemie, M.J., Sturkenboom, M., Sonuga-Barke, E., Buitelaar, J., Carucci, S., Zuddas, A., Kovshoff, H., Garas, P., Nagy, P., Inglis, S.K., Konrad, K., Hage, A., Rosenthal, E., Wong, I.C.K., 2017. Association of Risk of Suicide Attempts With Methylphenidate Treatment. *JAMA Psychiatry* 74, 1048-1055.

- Maneeton, N., Maneeton, B., Woottitluk, P., Suttajit, S., Likhitsathian, S., Charnsil, C., Srisurapanont, M., 2015. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of dexamethylphenidate versus placebo in child and adolescent ADHD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11, 2943-2952.
- Martin, J., Taylor, M.J., Rydell, M., Riglin, L., Eyre, O., Lu, Y., Lundstrom, S., Larsson, H., Thapar, A., Lichtenstein, P., 2018. Sex-specific manifestation of genetic risk for attention deficit hyperactivity disorder in the general population. *J Child Psychol Psychiatry* 59, 908-916.
- Martinez-Badia, J., Martinez-Raga, J., 2015. Who says this is a modern disorder? The early history of attention deficit hyperactivity disorder. *World J Psychiatry* 5, 379-386.
- Marx, I., Hacker, T., Yu, X., Cortese, S., Sonuga-Barke, E., 2018. ADHD and the Choice of Small Immediate Over Larger Delayed Rewards: A Comparative Meta-Analysis of Performance on Simple Choice-Delay and Temporal Discounting Paradigms. *J Atten Disord*, 1087054718772138.
- McCabe, S.E., Veliz, P., Wilens, T.E., Schulenberg, J.E., 2017. Adolescents' Prescription Stimulant Use and Adult Functional Outcomes: A National Prospective Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 226- 233.e224.
- McCarthy, S., Neubert, A., Man, K.K.C., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Carucci, S., Coghill, D., Danckaerts, M., Falissard, B., Garas, P., Hage, A., Hollis, C., Inglis, S., Kovshoff, H., Liddle, E., Mechler, K., Nagy, P., Rosenthal, E., Schlack, R., Sonuga-Barke, E., Zuddas, A., Wong, I.C.K., 2018. Effects of long-term methylphenidate use on growth and blood pressure: results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *BMC Psychiatry* 18, 327.
- McCauley, H.L., Breslau, J.A., Saito, N., Miller, E., 2015. Psychiatric disorders prior to dating initiation and physical dating violence before age 21: findings from the National Comorbidity Survey Replication (NCS- R). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 50, 1357-1365.
- McGough, J.J., Sturm, A., Cowen, J., Tung, K., Salgari, G.C., Leuchter, A.F., Cook, I.A., Sugar, C.A., Loo, S.K., 2019. Double-Blind, Sham-Controlled, Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation for Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58, 403-411.e403.
- McLeod, J.D., Fettes, D.L., Jensen, P.S., Pescosolido, B.A., Martin, J.K., 2007. Public knowledge, beliefs, and treatment preferences concerning attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Serv* 58, 626- 631.
- Melby-Lervag, M., Hulme, C., 2013. Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Dev Psychol* 49, 270-291.
- Micoulaud-Franchi, J.A., Geoffroy, P.A., Fond, G., Lopez, R., Bioulac, S., Philip, P., 2014. EEG neurofeedback treatments in children with ADHD: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Hum Neurosci* 8, 906.
- Mohr-Jensen, C., Muller Bisgaard, C., Boldsen, S.K., Steinhausen, H.C., 2019. Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence and the Risk of Crime in Young Adulthood in a Danish Nationwide Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 58, 443-452.
- Momany, A.M., Kamradt, J.M., Nikolas, M.A., 2018. A Meta-Analysis of the Association Between Birth Weight and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Abnorm Child Psychol* 46, 1409-1426.
- Montes, G., Halterman, J.S., 2007. Bullying among children with autism and the influence of comorbidity with ADHD: a population-based study. *Ambul Pediatr* 7, 253-257.
- Morris, H.H., Escoll, P.J., Wexler, R., 1956. Aggressive Behavior Disorders of Childhood: A Follow-Up Study. *Am J Psychiatry* 112, 991-997.
- Mueller, A.K., Fuermaier, A.B., Koerts, J., Tucha, L., 2012. Stigma in attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 4, 101-114.
- National Collaborating Centre for Mental Health, 2018. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. British Psychological Society Copyright (c) National Institute for Health and Care Excellence 2018., Leicester (UK).
- National Institute for Health Care and Excellence, 2018. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management, March 14, 2018 ed. National Institute for Health Care and Excellence, United Kingdom.
- Nazar, B.P., Bernardes, C., Peachey, G., Sergeant, J., Mattos, P., Treasure, J., 2016. The risk of eating disorders comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord* 49, 1045-1057.
- Nelson, L.D., Guskiewicz, K.M., Marshall, S.W., Hammeke, T., Barr, W., Randolph, C., McCrea, M.A., 2016. Multiple Self-Reported Concussions Are More Prevalent in Athletes With ADHD and Learning Disability. *Clin J Sport Med* 26, 120-127.

- Neumarker, K.J., 2005. The Kramer-Pollnow syndrome: a contribution on the life and work of Franz Kramer and Hans Pollnow. *Hist Psychiatry* 16, 435-451.
- Nielsen, P.R., Benros, M.E., Dalsgaard, S., 2017. Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 234-240.e231.
- Nigg, J.T., Johnstone, J.M., Musser, E.D., Long, H.G., Willoughby, M.T., Shannon, J., 2016. Attention- deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and being overweight/obesity: New data and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 43, 67-79.
- Nigg, J.T., Lewis, K., Edinger, T., Falk, M., 2012. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51, 86-97 e88.
- Nilsen, F.M., Tulve, N.S., 2020. A systematic review and meta-analysis examining the interrelationships between chemical and non-chemical stressors and inherent characteristics in children with ADHD. *Environ Res* 180, 108884.
- Norman, L.J., Carlisi, C., Lukito, S., Hart, H., Mataix-Cols, D., Radua, J., Rubia, K., 2016. Structural and Functional Brain Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparative Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73, 815-825.
- O'Neal, P., Robins, L.N., 1958. Childhood patterns predictive of adult schizophrenia: a 30-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 115, 385-391.
- Obel, C., Zhu, J.L., Olsen, J., Breining, S., Li, J., Gronborg, T.K., Gissler, M., Rutter, M., 2016. The risk of attention deficit hyperactivity disorder in children exposed to maternal smoking during pregnancy - a re- examination using a sibling design. *J Child Psychol Psychiatry* 57, 532-537.
- Ostergaard, S.D., Dalsgaard, S., Faraone, S.V., Munk-Olsen, T., Laursen, T.M., 2017. Teenage Parenthood and Birth Rates for Individuals With and Without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 578-584 e573.
- Ostergaard, S.D., Larsen, J.T., Dalsgaard, S., Wilens, T.E., Mortensen, P.B., Agerbo, E., Mors, O., Petersen, L., 2016. Predicting ADHD by Assessment of Rutter's Indicators of Adversity in Infancy. *PLoS One* 11, e0157352.
- Ouyang, L., Fang, X., Mercy, J., Perou, R., Grosse, S.D., 2008. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and child maltreatment: a population-based study. *J Pediatr* 153, 851-856.
- Palmer, E.D., Finger, S., 2001. An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype) : Dr Alexander Crichton and Mental Restlessness (1798). *Child Psychology and Psychiatry Review* 6, 66-73.
- Pan, Y.Q., Qiao, L., Xue, X.D., Fu, J.H., 2015. Association between ANKK1 (rs1800497) polymorphism of DRD2 gene and attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Neurosci Lett* 590, 101-105.
- Park, J., Sohn, J.H., Cho, S.J., Seo, H.Y., Hwang, I.U., Hong, Y.C., Kim, K.N., 2020. Association between short-term air pollution exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder-related hospital admissions among adolescents: A nationwide time-series study. *Environ Pollut* 266, 115369.
- Patros, C.H., Alderson, R.M., Kasper, L.J., Tarle, S.J., Lea, S.E., Hudec, K.L., 2016. Choice-impulsivity in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) : A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 43, 162-174.
- Patros, C.H.G., Tarle, S.J., Alderson, R.M., Lea, S.E., Arrington, E.F., 2019. Planning deficits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analytic review of tower task performance. *Neuropsychology* 33, 425-444.
- Pauli-Pott, U., Mann, C., Becker, K., 2020. Do cognitive interventions for preschoolers improve executive functions and reduce ADHD and externalizing symptoms? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry*.
- Pearl, P.L., Weiss, R.E., Stein, M.A., 2001. Medical mimics. Medical and neurological conditions simulating ADHD. *Ann N Y Acad Sci* 931, 97-112.
- Petterson, E., Lichtenstein, P., Larsson, H., Song, J., Agrawal, A., Borglum, A.D., Bulik, C.M., Daly, M.J., Davis, L.K., Demontis, D., Edenberg, H.J., Grove, J., Gelernter, J., Neale, B.M., Pardini, A.F., Stahl, E., Walters, J.T.R., Walters, R., Sullivan, P.F., Posthuma, D., Polderman, T.J.C., 2019. Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls. *Psychol Med* 49, 1166-1173.
- Pievsky, M.A., McGrath, R.E., 2018. The Neurocognitive Profile of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review of Meta-Analyses. *Arch Clin Neuropsychol* 33, 143-157.

- Pliszka, S., 2007. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46, 894-921.
- Pohlbeln, H., Rach, S., De Henauw, S., Eiben, G., Gwozdz, W., Hadjigeorgiou, C., Molnar, D., Moreno, L.A., Russo, P., Veidebaum, T., Pigeot, I., 2017. Further evidence for the role of pregnancy-induced hypertension and other early life influences in the development of ADHD: results from the IDEFICS study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26, 957-967.
- Polanczyk, G.V., Willcutt, E.G., Salum, G.A., Kieling, C., Rohde, L.A., 2014. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 43, 434-442.
- Pozzi, M., Carnovale, C., Peeters, G., Gentili, M., Antoniazzi, S., Radice, S., Clementi, E., Nobile, M., 2018. Adverse drug events related to mood and emotion in paediatric patients treated for ADHD: A meta-analysis. *J Affect Disord* 238, 161-178.
- Pringsheim, T., Hirsch, L., Gardner, D., Gorman, D.A., 2015. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 1 : psychostimulants, alpha-2 agonists, and atomoxetine. *Can J Psychiatry* 60, 42- 51.
- Puri, B.K., Martins, J.G., 2014. Which polyunsaturated fatty acids are active in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving PUFA supplementation? A fatty acid validated meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 90, 179-189.
- Ramos, A.A., Hamdan, A.C., Machado, L., 2020. A meta-analysis on verbal working memory in children and adolescents with ADHD. *Clin Neuropsychol* 34, 873-898.
- Rimestad, M.L., Lambek, R., Zacher Christiansen, H., Hougaard, E., 2019. Short- and Long-Term Effects of Parent Training for Preschool Children With or at Risk of ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atten Disord* 23, 423-434.
- Robins, E., Guze, S.B., 1970. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 126, 983-987.
- Rommelse, N., Antshel, K., Smeets, S., Greven, C., Hoogveen, L., Faraone, S.V., Hartman, C.A., 2017. High intelligence and the risk of ADHD and other psychopathology. *Br J Psychiatry* 211, 359-364.
- Ros, R., Graziano, P.A., 2018. Social Functioning in Children With or At Risk for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *J Clin Child Adolesc Psychol* 47, 213-235.
- Rosenthal, R., Rosnow, R.L., 1984. *Essentials of Behavioral Research: Methods and Data Analysis*. 361.
- Rubia, K., Alegria, A.A., Cubillo, A.I., Smith, A.B., Brammer, M.J., Radua, J., 2014. Effects of stimulants on brain function in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 76, 616-628.
- Ruiz-Goikoetxea, M., Cortese, S., Aznarez-Sanado, M., Magallon, S., Alvarez Zallo, N., Luis, E.O., de Castro-Manglano, P., Soutullo, C., Arrondo, G., 2018a. Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 84, 63-71.
- Ruiz-Goikoetxea, M., Cortese, S., Magallon, S., Aznarez-Sanado, M., Alvarez Zallo, N., Luis, E.O., de Castro-Manglano, P., Soutullo, C., Arrondo, G., 2018b. Risk of poisoning in children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 8, 7584.
- Rydell, M., Lundstrom, S., Gillberg, C., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2018. Has the attention deficit hyperactivity disorder phenotype become more common in children between 2004 and 2014? Trends over 10 years from a Swedish general population sample. *J Child Psychol Psychiatry* 59, 863-871.
- Samea, F., Soluki, S., Nejati, V., Zarei, M., Cortese, S., Eickhoff, S.B., Tahmasian, M., Eickhoff, C.R., 2019. Brain alterations in children/adolescents with ADHD revisited: a neuroimaging meta-analysis of 96 structural and functional studies. *Neurosci Biobehav Rev*.
- Sanchez, C., Barry, C., Sabhlok, A., Russell, K., Majors, A., Kollins, S., Fuemmeler, B., 2018. Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Obesity Reviews* 19, 464- 484.
- Satterstrom, F.K., Walters, R.K., Singh, T., Wigdor, E.M., Lescai, F., Demontis, D., Kosmicki, J.A., Grove, J., Stevens, C., Bybjerg-Grauholm, J., Baekvad-Hansen, M., Palmer, D.S., Maller, J.B., Nordentoft, M., Mors, O., Robinson, E.B., Hougaard, D.M., Werge, T.M., Bo Mortensen, P., Neale, B.M., Borglum, A.D., Daly, M.J., 2019. Autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder have a similar burden of rare protein-truncating variants. *Nat Neurosci* 22, 1961-1965.

- Schab, D.W., Trinh, N.H., 2004. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *J Dev Behav Pediatr* 25, 423-434.
- Schoechlin, C., Engel, R.R., 2005. Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol* 20, 727-744.
- Schoeman, R., Liebenberg, R., 2017. The South African Society of Psychiatrists/Psychiatry Management Group management guidelines for adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *The South African journal of psychiatry: SAJP: the journal of the Society of Psychiatrists of South Africa* 23, 1060-1060.
- Schoenfelder, E.N., Faraone, S.V., Kollins, S.H., 2014. Stimulant treatment of ADHD and cigarette smoking: a meta-analysis. *Pediatrics* 133, 1070-1080.
- Schwartz, S., Correll, C.U., 2014. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53, 174-187.
- Scionti, N., Cavallero, M., Zogmaister, C., Marzocchi, G.M., 2019. Is Cognitive Training Effective for Improving Executive Functions in Preschoolers? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol* 10, 2812.
- Sedky, K., Bennett, D.S., Carvalho, K.S., 2014. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 18, 349-356.
- Seixas, M., Weiss, M., Muller, U., 2012. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol* 26, 753-765.
- Septier, M., Stordeur, C., Zhang, J., Delorme, R., Cortese, S., 2019. Association between suicidal spectrum behaviors and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 103, 109-118.
- Shih, P., Huang, C.C., Pan, S.C., Chiang, T.L., Guo, Y.L., 2020. Hyperactivity disorder in children related to traffic-based air pollution during pregnancy. *Environ Res* 188, 109588.
- Simon, V., Czobor, P., Balint, S., Meszaros, A., Bitter, I., 2009. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 194, 204-211.
- Skoglund, C., Chen, Q., D'Onofrio, B.M., Lichtenstein, P., Larsson, H., 2014. Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD in offspring. *J Child Psychol Psychiatry* 55, 61-68.
- Skoglund, C., Kopp Kallner, H., Skalkidou, A., Wikstrom, A.K., Lundin, C., Hesselman, S., Wikman, A., Sundstrom Poromaa, I., 2019. Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With Teenage Birth Among Women and Girls in Sweden. *JAMA Netw Open* 2, e1912463.
- Solberg, B.S., Halmoy, A., Engeland, A., Igland, J., Haavik, J., Klungsoyr, K., 2018. Gender differences in psychiatric comorbidity: a population-based study of 40 000 adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 137, 176-186.
- Solmi, M., Fornaro, M., Ostinelli, E.G., Zangani, C., Croatto, G., Monaco, F., Krinitski, D., Fusar-Poli, P., Correll, C.U., 2020. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 19, 214-232.
- Song, M., Dieckmann, N.F., Nigg, J.T., 2019. Addressing Discrepancies Between ADHD Prevalence and Case Identification Estimates Among U.S. Children Utilizing NSCH 2007-2012. *J Atten Disord* 23, 1691- 1702.
- Spencer, T.J., Brown, A., Seidman, L.J., Valera, E.M., Makris, N., Lomedico, A., Faraone, S.V., Biederman, J., 2013. Effect of psychostimulants on brain structure and function in ADHD: a qualitative literature review of magnetic resonance imaging-based neuroimaging studies. *J Clin Psychiatry* 74, 902-917.
- Stein, M.A., 2008. Medical mimics and differential diagnosis in adult ADHD. *CNS Spectr* 13, 14-16.
- Still, G., 1902a. The Goulstonian lectures on some abnormal physical conditions in children. Lecture 1. *Lancet*, 1008-0102, 1077-1082, 1163-1168.
- Still, G., 1902b. The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. Lecture II. *Lancet* 1, 1077-1082.
- Still, G., 1902c. The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. Lecture III. *Lancet* 1, 1163-1168.
- Stojanovski, S., Felsky, D., Viviano, J.D., Shahab, S., Bangali, R., Burton, C.L., Devenyi, G.A., O'Donnell, L.J., Szatmari, P., Chakravarty, M.M., Ameis, S., Schachar, R., Voineskos, A.N., Wheeler, A.L., 2019. Polygenic Risk and Neural Substrates of

- Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Youths With a History of Mild Traumatic Brain Injury. *Biol Psychiatry* 85, 408-416.
- Storebo, O.J., Elmoose Andersen, M., Skoog, M., Joost Hansen, S., Simonsen, E., Pedersen, N., Tendal, B., Callesen, H.E., Faltinsen, E., Gluud, C., 2019. Social skills training for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev* 6, Cd008223.
- Storebø, O.J., Ramstad, E., Krogh, H.B., Nilausen, T.D., Skoog, M., Holmskov, M., Rosendal, S., Groth, C., Magnusson, F.L., Moreira-Maia, C.R., Gillies, D., Buch Rasmussen, K., Gauci, D., Zwi, M., Kirubakaran, R., Forsbøl, B., Simonsen, E., Gluud, C., 2015. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev*, Cd009885.
- Strine, T.W., Lesesne, C.A., Okoro, C.A., McGuire, L.C., Chapman, D.P., Balluz, L.S., Mokdad, A.H., 2006. Emotional and behavioral difficulties and impairments in everyday functioning among children with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prev Chronic Dis* 3, A52.
- Su, C.C., Tsai, C.Y., Tsai, T.H., Tsai, I.J., 2019. Incidence and risk of attention-deficit hyperactivity disorder in children with amblyopia: A nationwide cohort study. *Clin Exp Ophthalmol* 47, 259-264.
- Sucksdorff, M., Brown, A.S., Chudal, R., Surcel, H.M., Hinkka-Yli-Salomaki, S., Cheslack-Postava, K., Gyllenberg, D., Sourander, A., 2019. Maternal Vitamin D Levels and the Risk of Offspring Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* S0890-8567(19)32232-4.
- Sucksdorff, M., Lehtonen, L., Chudal, R., Suominen, A., Joelsson, P., Gissler, M., Sourander, A., 2015. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 136, e599-608.
- Sun, C.K., Tseng, P.T., Wu, C.K., Li, D.J., Chen, T.Y., Stubbs, B., Carvalho, A.F., Chen, Y.W., Lin, P.Y., Cheng, Y.S., Wu, M.K., 2019a. Therapeutic effects of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children with borderline intellectual functioning or intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 9, 15908.
- Sun, S., Kuja-Halkola, R., Faraone, S.V., D'Onofrio, B.M., Dalsgaard, S., Chang, Z., Larsson, H., 2019b. Association of Psychiatric Comorbidity With the Risk of Premature Death Among Children and Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry* 76, 1141-1149.
- Sundquist, J., Ohlsson, H., Sundquist, K., Kendler, K.S., 2015. Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for drug use disorder: a population-based follow-up and co-relative study. *Psychol Med* 45, 977-983.
- Sweeney, C.T., Sembower, M.A., Ertischek, M.D., Shiffman, S., Schnoll, S.H., 2013. Nonmedical use of prescription ADHD stimulants and preexisting patterns of drug abuse. *J Addict Dis* 32, 1-10.
- Swensen, A.R., Birnbaum, H.G., Secnik, K., Marynchenko, M., Greenberg, P., Claxton, A., 2003. Attention- deficit/hyperactivity disorder: increased costs for patients and their families. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42, 1415-1423.
- Tamminga, H.G., Reneman, L., Huizenga, H.M., Geurts, H.M., 2016. Effects of methylphenidate on executive functioning in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan: a meta-regression analysis. *Psychol Med* 46, 1791-1807.
- Taylor, E., 2011. Antecedents of ADHD: a historical account of diagnostic concepts. *Atten Defic Hyperact Disord* 3, 69-75.
- Taylor, E., Dopfner, M., Sergeant, J., Asherson, P., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Rothenberger, A., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H.C., Zuddas, A., 2004. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder-first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13, i7-i30.
- Taylor, M.J., Martin, J., Lu, Y., Brikell, I., Lundstrom, S., Larsson, H., Lichtenstein, P., 2019. Association of Genetic Risk Factors for Psychiatric Disorders and Traits of These Disorders in a Swedish Population Twin Sample. *JAMA Psychiatry* 76, 280-289.
- Thome, J., Ehli, A.C., Fallgatter, A.J., Krauel, K., Lange, K.W., Riederer, P., Romanos, M., Taurines, R., Tucha, O., Uzbekov, M., Gerlach, M., 2012. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *World J Biol Psychiatry* 13, 379-400.
- Tseng, J.J., Lin, C.H., Lin, M.C., 2020. Long-Term Outcomes of Pediatric Enterovirus Infection in Taiwan: A Population-Based Cohort Study. *Front Pediatr* 8, 285.
- Tseng, P.T., Cheng, Y.S., Yen, C.F., Chen, Y.W., Stubbs, B., Whiteley, P., Carvalho, A.F., Li, D.J., Chen, T.Y., Yang, W.C., Tang, C.H., Chu, C.S., Yang, W.C., Liang, H.Y., Wu, C.K., Lin, P.Y., 2018. Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 8, 788.

- Tsuji, N., Okada, T., Usami, M., Kuwabara, H., Fujita, J., Negoro, H., Kawamura, M., Iida, J., Saito, T., 2020. Effect of Continuing and Discontinuing Medications on Quality of Life After Symptomatic Remission in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 81, 19r13015.
- Tung, I., Li, J.J., Meza, J.I., Jezior, K.L., Kianmahd, J.S., Hentschel, P.G., O'Neil, P.M., Lee, S.S., 2016. Patterns of Comorbidity Among Girls With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics* 138, e20160430.
- Tylee, D.S., Sun, J., Hess, J.L., Tahir, M.A., Sharma, E., Malik, R., Worrall, B.B., Levine, A.J., Martinson, J.J., Nejentsev, S., Speed, D., Fischer, A., Mick, E., Walker, B.R., Crawford, A., Grant, S.F.A., Polychronakos, C., Bradfield, J.P., Sleiman, P.M.A., Hakonarson, H., Ellinghaus, E., Elder, J.T., Tsoi, L.C., Trembath, R.C., Barker, J.N., Franke, A., Dehghan, A., Team, a.M.R., Consortium, I.W.G.o.t.C., Consortium, M.C.o.t.I.S.G., Registry, N.T., Group, n.W., Consortium, O.C.a.T.S.W.G.o.t.P.G., Faraone, S.V., Glatt, S.J., 2018. Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 177, 641-657.
- Tzeng, N.S., Chung, C.H., Lin, F.H., Yeh, C.B., Huang, S.Y., Lu, R.B., Chang, H.A., Kao, Y.C., Yeh, H.W., Chiang, W.S., Chou, Y.C., Tsao, C.H., Wu, Y.F., Chien, W.C., 2019. Risk of Dementia in Adults With ADHD: A Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *J Atten Disord* 23, 995-1006.
- Vaa, T., 2014. ADHD and relative risk of accidents in road traffic: a meta-analysis. *Accid Anal Prev* 62, 415-425.
- van der Schans, J., Aikman, B., de Vries, T.W., Hoekstra, P.J., Hak, E., 2017. Association Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Asthma Among Adults: A Case-Control Study. *Chest* 151, 1406-1407.
- van Hulzen, K.J.E., Scholz, C.J., Franke, B., Ripke, S., Klein, M., McQuillin, A., Sonuga-Barke, E.J., Group, P.A.W., Kelsoe, J.R., Landen, M., Andreassen, O.A., Group, P.G.C.B.D.W., Lesch, K.P., Weber, H., Faraone, S.V., Arias-Vasquez, A., Reif, A., 2017. Genetic Overlap Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder: Evidence From Genome-wide Association Study Meta-analysis. *Biol Psychiatry* 82, 634-641.
- Vidal Perera, A., 1907. *Compendio de psiquiatría infantil* 1st ed. Librería del Magisterio, Barcelona.
- Vink, J.M., Schellekens, A., 2018. Relating addiction and psychiatric disorders. *Science* 361, 1323-1324.
- Vysniauske, R., Verburch, L., Oosterlaan, J., Molendijk, M.L., 2020. The Effects of Physical Exercise on Functional Outcomes in the Treatment of ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord* 24, 644-654.
- Wang, H., Li, F., Miao, M., Yu, Y., Ji, H., Liu, H., Huang, R., Obel, C., Zhang, J., Li, J., 2020. Maternal spontaneous abortion and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a population-based cohort study. *Hum Reprod* 35, 1211-1221.
- Wang, L.J., Lee, S.Y., Chou, W.J., Lee, M.J., Tsai, C.S., Lee, T.L., Yang, C.J., Yang, K.C., Chen, C.K., Shyu, Y.C., 2019. Testicular Function After Long-Term Methylphenidate Treatment in Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 29, 433-438.
- Wang, Y., Huang, L., Zhang, L., Qu, Y., Mu, D., 2017. Iron Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 12, e0169145.
- Weikard, M.A., 1799. *Der philosophische Arzt. 3 Philosophische Arzeneykunst oder von Gebrechen der Sensationen, des Verstandes, und des Willens / von M.A. Weikard.* in der Andreäischen Buchhandlung, Frankfurt am Main.
- Willcutt, E.G., 2012. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics* 9, 490-499.
- Willcutt, E.G., Nigg, J.T., Pennington, B.F., Solanto, M.V., Rohde, L.A., Tannock, R., Loo, S.K., Carlson, C.L., McBurnett, K., Lahey, B.B., 2012. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol* 121, 991-1010.
- Wolraich, M., Brown, L., Brown, R.T., DuPaul, G., Earls, M., Feldman, H.M., Ganiats, T.G., Kaplanek, B., Meyer, B., Perrin, J., Pierce, K., Reiff, M., Stein, M.T., Visser, S., 2011. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 128, 1007-1022.
- World Health Organization, 2018. *International statistical classification of diseases and related health problems (11th Revision)*.
- Xu, G., Strathearn, L., Liu, B., Yang, B., Bao, W., 2018. Twenty-Year Trends in Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Children and Adolescents, 1997-2016. *JAMA Netw Open* 1, e181471.
- Yao, S., Kuja-Halkola, R., Martin, J., Lu, Y., Lichtenstein, P., Noring, C., Birgegard, A., Yilmaz, Z., Hubel, C., Watson, H., Baker, J., Almqvist, C., Thornton, L.M., Magnusson, P.K., Bulik, C.M., Larsson, H., 2019. Associations Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Various Eating Disorders: A Swedish Nationwide Population Study Using Multiple Genetically Informative Approaches. *Biol Psychiatry* 86, 577-586.

- Yeh, J.Y., Hou, T.Y., Tseng, W.T., Chen, V.C., Yang, Y.H., Kuo, T.Y., Weng, J.C., Lee, C.T., Chen, Y.L., Lee, M.J., 2020. Association Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Risk of Burn Injury: A Propensity-Matched Cohort Study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 16, 1249-1255.
- Yi, Z., Jing, L., 2015. Prevention and treatment guidelines for attention deficit hyperactivity disorder (the 2nd edition). Peking University Medical Press, Beijing.
- Young, S., Moss, D., Sedgwick, O., Fridman, M., Hodgkins, P., 2015. A meta-analysis of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in incarcerated populations. *Psychol Med* 45, 247-258.
- Young, Z., Moghaddam, N., Tickle, A., 2020. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Adults With ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Atten Disord* 24, 875- 888.
- Ystrom, E., Gustavson, K., Brandlistuen, R.E., Knudsen, G.P., Magnus, P., Susser, E., Davey Smith, G., Stoltenberg, C., Suren, P., Haberg, S.E., Hornig, M., Lipkin, W.I., Nordeng, H., Reichborn-Kjennerud, T., 2017. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics* 140, e20163840.
- Zang, Y., 2019. Impact of physical exercise on children with attention deficit hyperactivity disorders: Evidence through a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98, e17980.
- Zeng, Y., Tang, Y., Yue, Y., Li, W., Qiu, X., Hu, P., Tang, J., Wang, H., Yang, X., Qu, Y., Mu, D., 2019. Cumulative evidence for association of parental diabetes mellitus and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* S0149-7634(19)30721-3.
- Zhang, J., Diaz-Roman, A., Cortese, S., 2018. Meditation-based therapies for attention- deficit/hyperactivity disorder in children, adolescents and adults: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health* 21, 87-94.
- Zhang, L., Reif, A., Du Rietz, E., Lagerberg, T., Butwicka, A., D'Onofrio, B.M., Johnell, K., Pedersen, N.L., Larsson, H., Chang, Z., 2020a. Comedication and Polypharmacy With ADHD Medications in Adults: A Swedish Nationwide Study. *J Atten Disord*, 1087054720923725.
- Zhang, M., Wang, C., Zhang, X., Song, H., Li, Y., 2020b. Association between exposure to air pollutants and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Health Res*, 1-13.