



**Étude de la trajectoire développementale des fonctions attentionnelles et exécutives et de leurs relations avec les symptômes cliniques dans le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDA/H)**

**Thèse**

**Pascale Vézina**

**Doctorat en psychologie – Recherche et intervention (orientation clinique)**  
Philosophiae doctor (Ph.D.)

Québec, Canada

© Pascale Vézina, 2019

**Étude de la trajectoire développementale des fonctions  
attentionnelles et exécutives et de leurs relations avec les  
symptômes cliniques dans le trouble déficitaire de  
l'attention/hyperactivité (TDA/H)**

**Thèse**

**Pascale Vézina**

Sous la direction de :

Nancie Rouleau, Ph.D  
Directrice de recherche

## Résumé

Le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDA/H) est un trouble neurodéveloppemental dont les manifestations comportementales d'inattention, d'agitation et d'impulsivité ont largement été documentées dans la littérature. Il est désormais reconnu que ce trouble s'accompagne fréquemment d'atteintes cognitives, certaines ayant même été ciblées comme potentiels marqueurs du trouble qui pourraient être plus directement liés aux origines étiologiques et à l'expression du phénotype comportemental. De nombreuses limites méthodologiques compliquent toutefois la compréhension que les chercheurs et cliniciens se font du profil cognitif du TDA/H. De plus, très peu d'études ont jusqu'à présent documenté la trajectoire de développement cognitif dans le TDA/H, composante faisant pourtant partie intégrante de ce trouble développemental. De nombreuses questions demeurent à savoir comment évolue la cognition et si sa trajectoire évolutive peut être associée à des changements dans la symptomatologie clinique. La présente thèse a ainsi poursuivi quatre objectifs visant à 1) confirmer la présence d'atteintes au niveau de cinq fonctions ciblées comme potentiels marqueurs cognitifs du TDA/H (l'alerte, la vigilance, l'inhibition, la flexibilité et la mémoire de travail) en utilisant une méthodologie guidée par des modèles théoriques de la cognition, 2) examiner l'effet de l'âge sur l'expression de ces atteintes au travers du développement, soit de 6 à 22 ans, 3) documenter l'évolution de ces fonctions, sur une période de 8.74 ans, chez des participants présentant un TDA/H, et 4) vérifier la présence d'une association entre la trajectoire cognitive et de la symptomatologie clinique du trouble. Les résultats obtenus ont permis de démontrer que les participants avec un TDA/H présentent des performances cognitives plus faibles à des tâches mesurant l'alerte, la vigilance, l'inhibition et la flexibilité, alors que la performance en mémoire de travail serait pour sa part préservée. Ces différents marqueurs sont par ailleurs influencés de manière distincte par l'âge et poursuivent des trajectoires évolutives qui leur sont propres. La difficulté de flexibilité s'exprime ainsi spécifiquement chez les enfants avec un TDA/H et tend à se normaliser avec l'âge. L'atteinte de vigilance connaîtrait pour sa part une nette accentuation développementale à l'adolescence et aurait un fonctionnement pathologique chez les adolescents et jeunes adultes avec le trouble. L'inhibition et l'alerte seraient quant à elles moins sujettes aux effets développementaux, leur performance respective demeurant relativement stable dans le temps. Aucune association claire n'a été

observée entre les trajectoires cognitives et l'évolution clinique des participants, suggérant que la réduction des symptômes comportementaux de TDA/H survenant chez certains individus à l'adolescence ne découle pas d'une amélioration du fonctionnement cognitif. Les résultats de la thèse permettent de proposer trois trajectoires cognitives du TDA/H et de soulever des hypothèses sur les facteurs pouvant leur être sous-jacents ainsi que leurs liens avec les manifestations cliniques du trouble. Ils fournissent également des pistes méthodologiques et cliniques intéressantes pour les chercheurs et cliniciens œuvrant auprès de la clientèle avec un TDA/H.

## **Abstract**

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by developmentally atypical levels of inattention, hyperactivity and impulsivity. Cognitive impairments are now recognized as an important component of the disorder, which could act as an intermediary between genotype and behavioural phenotype. However, methodological issues limit the conclusions that can be drawn regarding the cognitive profile of patients with ADHD. In addition, very few studies have investigated cognitive development in ADHD, although cognitive impairments are thought to be an important component of this developmental disorder. Many questions thus remain about cognitive evolution of ADHD and its association with changes in clinical symptomatology. To address these issues, four main objectives were pursued in the present thesis: 1) to confirm the presence of a dysfunction of five cognitive functions targeted as potential cognitive markers of ADHD (alertness, vigilance, inhibition, set shifting and working memory) using a methodology guided by theoretical models of cognition, 2) to examine the effect of age on the expression of these cognitive dysfunctions throughout development (6 to 22 years), 3) to document the prospective evolution of these cognitive functions in participants with ADHD over a period of 8.74 years, and 4) to verify the presence of an association between cognitive trajectories of the disorder and symptom evolution. Results have shown that participants with ADHD had lower performances of alertness, vigilance, inhibition and set shifting, while working memory seems to be preserved. These impairments were distinctively influenced by age and multiple cognitive trajectories were identified. Indeed, set shifting was found to be specifically impaired in children with ADHD and tended to normalize with age. Inversely, vigilance performance was found to decline with age, with an impairment that was specific to older participants with ADHD. The other processes, i.e. alertness, inhibition and working memory, were less prone to developmental effects and remained relatively stable over time. There was no clear association between cognitive trajectories and symptom evolution, suggesting that cognitive changes are unlikely to be causally involved in the course of symptoms. The results of the thesis lead to propose three cognitive trajectories of ADHD and to discuss the factors underlying them, as well as their relationship with the clinical manifestations of the

disorder. They also have methodological and clinical implications for scientists and clinicians working with clients with ADHD.

# Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| Résumé.....  | iii       |
| Abstract .....   | v         |
| Table des matières .....   | vii       |
| Liste des tableaux .....   | x         |
| Liste des figures .....  | xii       |
| Liste des abréviations .....   | xiii      |
| Remerciements.....   | xiv       |
| Avant-propos.....  | xvii      |
| Introduction générale.....   | 1         |
| <b>1. Étiologie du TDA/H et fondements neurobiologiques .....</b>  | <b>2</b>  |
| <b>2. Portrait clinique du TDAH .....</b>  | <b>4</b>  |
| 2.1 Présentation diagnostique .....  | 4         |
| 2.2 Troubles associés .....  | 7         |
| 2.3 Évolution clinique.....  | 8         |
| <b>3. Fonctionnement neuropsychologique dans le TDAH .....</b>   | <b>10</b> |
| 3.1 Fonctionnement exécutif.....   | 10        |
| 3.2 Fonctionnement attentionnel.....   | 13        |
| 3.3 Limites méthodologiques des études de caractérisation cognitive .....  | 15        |
| 3.4 Cadres théoriques de la thèse et appuis empiriques.....  | 17        |
| 3.4.1 Classification attentionnelle de Van Zomeren & Brouwer (1994). .....   | 17        |
| 3.4.2 Système Attentionnel Superviseur (SAS). .....  | 19        |
| 3.5 Marqueurs cognitifs du TDA/H.....  | 22        |
| <b>4. Fonctionnement cognitif et symptomatologie clinique dans le TDA/H .....</b>  | <b>25</b> |
| <b>5. Évolution cognitive dans le TDA/H.....</b>   | <b>27</b> |
| <b>6. Influence de la cognition sur la trajectoire clinique .....</b>  | <b>32</b> |
| <b>7. Principaux constats.....</b>   | <b>34</b> |
| <b>8. Objectifs et structure de la thèse .....</b>   | <b>35</b> |
| <b>CHAPITRE II Effet de l'âge sur le fonctionnement cognitif de patients avec un<br/>Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDA/H).....</b>   | <b>37</b> |
| RÉSUMÉ .....   | 38        |
| Abstract .....   | 39        |
| Introduction.....  | 41        |
| Methods .....  | 43        |
| Results.....   | 49        |
| Discussion.....  | 51        |
| References.....  | 57        |
| <b>CHAPITRE III Trajectoires d'évolution des marqueurs cognitifs du TDA/H et de<br/>leurs liens avec l'évolution de la symptomatologie clinique.....</b> | <b>65</b> |
| RÉSUMÉ .....   | 66        |
| Abstract.....  | 68        |
| Methods .....  | 71        |
| Results.....   | 77        |
| Discussion.....  | 78        |
| References.....  | 85        |

|   |            |
|---|------------|
| Appendix.....   | 93         |
| <b>CHAPITRE IV Discussion générale .....</b>  | <b>97</b>  |
| <b>1. Résumé des principaux résultats .....</b>   | <b>99</b>  |
| 1.1 Article 1 .....   | 99         |
| 1.2 Article 2 .....   | 101        |
| 1.3 Synthèse .....  | 103        |
| <b>2. Contributions à la littérature sur la neuropsychologie du TDA/H.....</b>  | <b>104</b> |
| 2.1 Trajectoires cognitives du TDA/H.....   | 104        |
| 2.1.1 Trajectoire 1 : Normalisation cognitive. ....   | 105        |
| 2.1.2 Trajectoire 2 : Pathologisation cognitive. ....   | 109        |
| 2.1.3 Trajectoire 3 : Stabilité cognitive relative. ....  | 114        |
| 2.1.4 Multiples trajectoires cognitives du TDA/H. ....  | 115        |
| 2.2 Association entre les symptômes du TDAH et la cognition.....  | 119        |
| 2.2.1. Évolution des symptômes cliniques. ....  | 119        |
| 2.2.2. Association entre les trajectoires cognitives et l'évolution clinique. ....  | 120        |
| 2.2.3 Trajectoires cognitives et altérations fonctionnelles dans le TDA/H.....  | 124        |
| 2.2.4 Trajectoires cognitives et comorbidités du TDA/H. ....  | 126        |
| <b>3. Contributions méthodologiques .....</b>   | <b>127</b> |
| 3.1 Sensibilité de la procédure diagnostique .....  | 128        |
| 3.2 Utilité des tâches basées sur la théorie pour la caractérisation cognitive du TDA/H.....  | 129        |
| 3.2.1 Alerte.....   | 130        |
| 3.2.2 Vigilance. ....   | 132        |
| 3.2.3 Inhibition. ....  | 133        |
| 3.2.4 Flexibilité. ....   | 135        |
| 3.2.5 Mémoire de travail. ....  | 137        |
| 3.3 Influence de l'âge et sélection des participants.....   | 139        |
| <b>4. Contributions théoriques .....</b>  | <b>140</b> |
| 4.1 Hétérogénéité cognitive et endophénotypes du TDA/H.....   | 140        |
| 4.2 Appui à la proposition d'un fractionnement de la cognition .....  | 145        |
| <b>5. Contributions cliniques .....</b>   | <b>147</b> |
| 5.1 Évaluation diagnostique.....  | 147        |
| 5.2 Utilité de l'évaluation neuropsychologique dans le TDA/H .....  | 148        |
| 5.3 Données normatives pour les tâches utilisées dans la thèse .....  | 150        |
| 5.4 Prise en charge cognitive dans le traitement du TD/AH .....   | 150        |
| <b>6. Principaux constats, limites et avenues futures.....</b>  | <b>154</b> |
| <b>Conclusion.....</b>  | <b>159</b> |
| <b>Références.....</b>  | <b>160</b> |
| <b>Annexe A : Illustration de la trajectoire de chacun des marqueurs cognitifs du TDA/H ..</b>  | <b>184</b> |
| <b>Annexe B : Association entre la durée d'utilisation de la pharmacothérapie et le</b><br><b>    changement cognitif chez les participants avec un TDA/H.....</b>                    | <b>186</b> |
| <b>Annexe C : Distribution des comorbidités présentées par les participants avec un</b><br><b>    TDA/H suivis longitudinalement .....</b>  | <b>189</b> |
| <b>Annexe D : Corrélations entre le fonctionnement cognitif au moment de l'évaluation</b><br><b>    initiale (T<sub>0</sub>) et les changements dans les symptômes de TDA/H .....</b> | <b>191</b> |
| <b>Annexe E : Comparaison entre la performance des participants TDA/H et des</b><br><b>    participants contrôles sur l'ensemble des variables aux tâches cognitives.....</b>         | <b>193</b> |
| <b>Annexe F : Analyse des données individuelles des participants avec un TDA/H .....</b>  | <b>196</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Annexe G : Classification attentionnelle de Van Zomeren &amp; Brouwer (1994).....</b>               | <b>201</b> |
| <b>Annexe H : Modèle du Système Superviseur Attentionnel Mark II (SAS) de Shallice<br/>(2002).....</b> | <b>203</b> |

# Liste des tableaux

## CHAPITRE II

|  |    |
|--|----|
| Table 1. Participants' sociodemographic and clinical characteristics .....                                       | 61 |
| Table 2. Mean performance of participants with ADHD and controls on cognitive measures....                       | 62 |
| Table 3. Comparison of cognitive performances among ADHD and controls in total sample and within age groups..... | 63 |

## CHAPITRE III

|  |    |
|--|----|
| Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of participants ( $N = 23$ ) at baseline and follow-up .....  | 89 |
| Table 2. Paired t-tests on difference between neuropsychological performance ( $Z$ -scores) at follow-up and baseline .....  | 90 |
| Table 3. Pearson correlations between cognitive and symptoms difference scores ( $\Delta$ ).....   | 91 |
| Table SI1. Baseline sample characteristics of participants and non-participants in follow-up....   | 93 |
| Table SI2. Paired t-tests on difference between neuropsychological performance ( $Z$ -scores) at follow-up and baseline (only the participants tested without medication)..... | 94 |
| Table SI3. Pearson correlations between cognitive and symptoms difference scores ( $\Delta$ ), (only participants tested without mediation).....                               | 95 |
| Table SI4. Demographic characteristics and cognitive performances of Controls ( $N = 128$ ).....   | 96 |

## ANNEXES

|   |     |
|---|-----|
| Tableau B1. Durée moyenne d'utilisation de la médication par les participants TDA/H ayant pris part à l'étude transversale ( $N = 69$ ), selon le groupe d'âge .....  | 187 |
| Tableau B2. Corrélations entre la durée d'utilisation de la médication et le changement cognitif ( $\Delta$ score $Z$ ) des participants TDA/H ayant participé à l'étude longitudinale ( $N = 23$ ) .....                 | 188 |
| Tableau C1. Distribution des symptômes comorbides présentés par les participants suivis longitudinalement ( $N = 23$ ) .....  | 190 |
| Tableau D1. Corrélations entre la performance cognitive (score $Z$ ) des participants TDA/H ( $N = 23$ ) au T0 et l'évolution de leurs symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité ( $\Delta$ score T)..... | 192 |
| Tableau E1. Comparaison de la performance entre les participants TDA/H ( $N = 69$ ) et les contrôles ( $N = 103$ ) sur l'ensemble des variables obtenues aux tâches cognitives .....                                      | 194 |
| Tableau E2. Illustration des différents scores de chute obtenus à la tâche de vigilance pour une portion des participants TDA/H et ayant mené à la création du score de chute moyen. ....                                 | 195 |
| Tableau F1. Fréquence de participants TDA/H selon le nombre de fonctions cognitives déficitaires .....  | 197 |
| Tableau F2. Pourcentage de participants TDA/H présentant une performance déficitaire sur une fonction cognitive spécifique .....  | 198 |

|  |     |
|--|-----|
| Tableau F3. Distribution individuelle des déficits cognitifs présentés par les participants<br>TDA/H ( $N = 52$ )..... | 199 |
|--|-----|

# Liste des figures

## CHAPITRE II

|  |    |
|--|----|
| Figure 1. Standardized differences between ADHD and controls by age group, for each cognitive function ..... | 64 |
|--|----|

## CHAPITRE III

|  |    |
|--|----|
| Figure 1. Normative trajectories of cognitive processes from childhood to emerging adulthood ..... | 92 |
|--|----|

## ANNEXES

|   |     |
|---|-----|
| Figure A1. Trajectoires développementales de chacune des fonctions cognitives.....              | 185 |
| Figure G1. Adaptation de la classification attentionnelle de Van Zomeren & Brouwer (1994) ..... | 202 |
| Figure H1. Modèle du Système Superviseur Attentionnel Mark II de Shallice (2002) .....          | 204 |

## Liste des abréviations

|              |   |
|--------------|---|
| ADHD / TDA/H | Attention-deficit/hyperactivity disorder / Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité             |
| ANCOVA       | Analysis of covariance  |
| ANT          | Attentional Network Task  |
| CAARS        | Conners' Adult ADHD Rating Scales   |
| CPT          | Conners' Continuous Performance Test  |
| CRS-R        | Conners' Rating Scales-Revised  |
| DSM-IV-TR    | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition – Text revised                    |
| DSM-V        | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition                                    |
| ES           | Effect size   |
| IQ / QI      | Intellectual quotient / Quotient intellectuel   |
| K-SADS-PL    | Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version |
| KITAP        | Test of Attentional Performance for Children  |
| RT / TR      | Response time / Temps de réponse  |
| SAS          | Supervisory Attentional System/ Système Superviseur Attentionnel  |
| SCID         | Structured Clinical Interview for DSM   |
| SD / ET      | Standard deviation / Écart-type   |
| SDRT/ ET TR  | Standard deviation of reaction time/ Écart-type moyen des TR  |
| SES          | Statut socioéconomique  |
| SS           | Système superviseur   |
| TAP          | Test of Attentional Performance   |
| TDA/H-C      | Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité, présentation mixte                                    |
| TDA/H-HI     | Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité, avec prédominance d'hyperactivité-impulsivité         |
| TDA/H-I      | Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité, avec prédominance d'inattention                       |
| WASI         | Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence  |
| WISC-IV      | Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth edition   |
| WM / MdT     | Working memory/ mémoire de travail  |

## Remerciements

L'accomplissement d'une thèse doctorale représente un projet d'une grande envergure, lequel ne peut être réalisé sans la collaboration de nombreuses personnes. Au cours des 10 dernières années, j'ai eu la chance de côtoyer des gens qui, à leur façon, ont tous contribué à l'atteinte de cet objectif. Cette grande étape ne peut donc se terminer sans prendre le temps de leur adresser mes plus sincères remerciements.

D'abord, un merci tout particulier aux participants et à leur famille, qui ont généreusement donné de leur temps et démontré un enthousiasme contagieux pour ces travaux auxquels ils ont accepté de participer. Ces travaux, qui ont été réalisés pour vous, ont été rendus possibles grâce à vous.

Je tiens à remercier sincèrement ma directrice de thèse, Mme Nancie Rouleau, qui m'a fait confiance dès le départ et offert l'opportunité de réaliser un projet scientifique, mais également clinique, d'une si grande envergure. Merci pour ces dix dernières années où vous avez su guider ma réflexion, alimenter ma curiosité et me transmettre vos innombrables connaissances théoriques et cliniques. Votre confiance, votre compréhension dans les moments de doute, et vos encouragements auront permis de mener à terme ce grand projet.

Je souhaite également remercier Mme Karin Ensink et Mme Chantal Mérette, membres de mon comité de thèse. Votre encadrement, vos conseils constructifs, le temps accordé et la générosité de vos réflexions auront assurément contribué à améliorer la qualité de la thèse. Merci aux membres qui se sont ajoutés au jury de thèse, Isabelle Denis et Bruno Gauthier, pour votre appréciation du travail accompli et pour m'avoir fait bénéficier de vos expertises respectives.

Un merci spécial à Annie Sanscartier et Valérie Jomphe qui ont collaboré aux articles de la thèse. Annie, merci d'avoir si généreusement accepté de me passer le flambeau et permis de poursuivre des travaux dans une lignée de recherche que tu avais déjà si bien tracée. Valérie, ta bonne humeur et toute l'aide fournie au plan statistique auront permis d'alléger

cette tâche parfois lourde, en plus de faire une réelle différence dans ma formation de chercheure.

Je remercie les Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) pour le soutien financier accordé, lequel m'a permis m'investir pleinement dans l'avancement de mes travaux de recherche.

À mes amies et collègues de doctorat, vous avoir à mes côtés aura été une chance unique. Marie-Anne, ton soutien moral au travers de ce parcours parfois sinueux aura fait une grande différence, et ce, jusqu'à la toute fin. Véronique, toutes les étapes de ce doctorat traversées ensemble, les nombreux fous rires, les expériences quotidiennes partagées et cette belle amitié qui s'est forgée avec le temps constituent des souvenirs précieux que je garderai de mon parcours doctoral. Aux étudiants du MANDALAB, merci pour les discussions enrichissantes et tous les petits coups de pouce apportés dans la réalisation de ce projet. Eugénie et Jamie, merci pour le support à la rédaction anglaise. Frédéric, merci d'avoir contribué à faire rayonner les résultats de la thèse dans les derniers mois.

Je ne peux par ailleurs passer sous silence toutes ces autres amitiés qui m'auront permis de garder un équilibre au travers de ce processus et fourni de nombreux petits bonheurs au quotidien. Aux amitiés de longue date (Amélie, Audrey, Stéphanie), aux amitiés qui se sont développées (Andrée-Anne, Marilyne, Sarah) et aux amitiés de tous les jours (Catherine, Marie-Ève, Fred, Jessica, Kevin), simplement merci de votre présence.

À ma famille, je ne saurais trouver les bons mots pour exprimer toute ma reconnaissance face à vos encouragements, votre soutien et l'intérêt porté à mon parcours. Maman, ton amour inconditionnel, ta disponibilité, ta foi en moi et la fierté que j'ai toujours pu lire dans tes yeux m'auront permis de trouver en moi une force insoupçonnée. Papa, ma gratitude est infinie et je ne pourrai jamais t'exprimer à quel point ta présence aura su faire la différence dans mon expérience doctorale. Merci pour le temps accordé et jamais calculé, les conseils judicieux et apaisants, les encouragements bien placés et la main toujours tendue dans les moments où j'en avais le plus besoin. J'ai toujours été fière de dire que je suivais tes traces,

c'est plus vrai que jamais. Merci à mes petites sœurs, Myriam et Émilie, qui ont su trouver les bons mots pour me faire rire et me rappeler ce qui est vraiment important.

Finalement, merci au plus grand des petits garçons, Gabriel, qui depuis toujours accepte de partager sa maman avec les études universitaires sans jamais rien exiger en retour. Tes sourires et tes câlins m'ont fourni l'énergie dont j'avais besoin. Tu es mon inspiration et la raison m'ayant amenée à me dépasser. Je t'aime de tout mon cœur.

## Avant-propos

Les données recueillies dans le contexte de la thèse ont permis la rédaction de deux manuscrits d'articles empiriques, lesquels constituent les chapitres II et III du présent document. Ces deux manuscrits ont été rédigés en anglais en vue d'une soumission dans des revues internationales. Ainsi, le premier article, intitulé « *The Influence of Age on Cognitive Functioning in Patients With ADHD* », a été soumis au *Journal of Abnormal Child Psychology*. Le deuxième article, intitulé « *The Evolution of Cognitive Functioning and Symptoms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Prospective Study*. », est actuellement en processus d'édition en vue de soumission.

Ces deux articles ont été rédigés par l'auteure de la thèse, laquelle a également participé à l'ensemble des étapes préalables à leur réalisation (c.-à-d. élaboration de l'étude et du protocole de recherche, autorisation éthique, recrutement et évaluation des participants, saisie, analyse et interprétation des données). La contribution des co-auteurs se détaille comme suit :

ANNIE SANSCARTIER, Ph.D.: Collaboration au 1<sup>er</sup> article de la thèse, lequel présente une partie des données obtenues par Mme Sanscartier lors de la réalisation de sa propre thèse doctorale intitulée *Fonctionnement attentionnel et exécutif des enfants qui présentent un trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité*, laquelle s'intégrait dans la même programmation de recherche que la présente thèse. Collaboration à l'élaboration du protocole, à l'interprétation des résultats et à la révision du manuscrit.

VALÉRIE JOMPHE, M.Sc., Centre de recherche CERVO, et CHANTAL MÉRETTE, Ph.D., professeure à la Faculté de médecine de l'Université Laval, chercheure et directrice de la plateforme de biostatistique en neurosciences du Centre de recherche CERVO : Collaboration à l'élaboration du plan d'analyse, à la réalisation des analyses, à l'interprétation des données et à la révision des deux manuscrits.

NANCIE ROULEAU, Ph.D., professeure à l'École de Psychologie de l'Université Laval, chercheure au Centre de recherche CERVO et directrice du Mindfulness AND Attention LAB : Directrice de la thèse, supervision de la démarche scientifique et de la cueillette des

données, collaboration à l'élaboration du protocole de recherche, à l'analyse, à l'interprétation des résultats et à la rédaction des manuscrits.

# Introduction générale

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) est un trouble neurodéveloppemental, caractérisé par des symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité plus fréquents et sévères que ce qui est normalement attendu pour le niveau de développement (American Psychiatric Association, 2013). Il s'agit d'un des troubles les plus diagnostiqués au cours de l'enfance, avec une prévalence mondiale estimée entre 5% et 7% (Polanczyk, Willcutt, Salum, Kieling, & Rohde, 2014; Thomas, Sanders, Doust, Beller, & Glasziou, 2015; Willcutt, 2012). Son occurrence serait plus grande chez les garçons que chez les filles, avec un ratio qui varie de 2 :1 à 4 :1 (American Psychiatric Association, 2013; Willcutt, 2012).

Il est suggéré que le TDA/H soit la résultante d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques, neurobiologiques et environnementaux, lesquels engendreraient des anomalies neurocognitives qui pourraient être impliquées dans l'émergence des symptômes comportementaux (Castellanos & Tannock, 2002; Doyle, Willcutt, et al., 2005). Ce trouble étant caractérisé par une grande hétérogénéité, l'étude du lien qui unit les différentes composantes de la pathologie se révèle complexe. De plus, étant de nature développementale, le TDA/H est habituellement diagnostiqué tôt pendant l'enfance, bien avant que le développement neurologique, cognitif, comportemental et affectif de l'individu ne soit complété. Les différentes facettes du trouble sont ainsi susceptibles d'évoluer et de se modifier au cours du développement, rendant difficile l'identification des relations et des facteurs qui peuvent influencer le cours de la pathologie. La présente thèse souhaite ainsi s'intéresser aux trajectoires d'évolution du TDA/H, et plus particulièrement à sa composante cognitive. Elle se propose d'examiner le patron d'évolution de fonctions cognitives ciblées comme de potentiels marqueurs cognitifs du trouble, ainsi qu'à la relation que celles-ci peuvent entretenir avec la symptomatologie clinique. Les prochaines sections visent donc à décrire les bases neurobiologiques du trouble, sa présentation clinique et neuropsychologique, ainsi que les données empiriques disponibles quant à l'évolution de ses différentes composantes au travers du développement.

## **1. Étiologie du TDA/H et fondements neurobiologiques**

Les causes exactes sous-tendant l'apparition des symptômes du TDA/H ne sont pas encore tout à fait comprises. La littérature suggère une contribution importante des facteurs génétiques qui, en interaction avec des facteurs environnementaux, donneraient lieu aux différents corrélats neurobiologiques du trouble (Doyle, Willcutt, et al., 2005). Le TDA/H est l'un des troubles psychiatriques avec le plus haut taux d'héritabilité, celui-ci étant estimé à 76 % (Faraone et al., 2005). Un individu dont un membre de la famille est atteint du TDA/H est ainsi de deux à huit fois plus à risque de présenter lui-même ce trouble ou de présenter un phénotype familial, c'est-à-dire des traits atténués au plan comportemental ou cognitif (Faraone & Biederman, 2000). D'autre part, bien que les symptômes soient postulés comme découlant des facteurs génétiques, la compréhension entourant ces derniers est limitée. Les résultats des études de génétique moléculaire sont consensuels à savoir que la vulnérabilité génétique reconnue à ce trouble serait médiée par une combinaison de plusieurs gènes. Or, la contribution individuelle de chacun n'est que de faible magnitude, rendant difficile l'identification des variantes génétiques impliquées dans l'émergence de la pathologie (Faraone & Mick, 2010). Certains gènes de susceptibilité ont néanmoins été identifiés dans les dernières années. Ceux-ci seraient principalement impliqués dans la synthèse, le métabolisme et la libération de neurotransmetteurs dopaminergiques (DRD4, DRD5, DAT1, SLC6A3), sérotoninergiques (HTR1B, 5HTT), ainsi qu'au niveau de la plasticité neuronale (SNAP25) (Banaschewski, Becker, Scherag, Franke, & Coghill, 2010; Faraone & Mick, 2010). En lien avec cette hétérogénéité, des études demeurent nécessaires pour tenter d'identifier les combinaisons de gènes qui pourraient donner lieu au phénotype du TDA/H, de même que la manière dont ils interagissent avec les facteurs environnementaux pour mener à l'émergence des symptômes.

Outre les facteurs génétiques, le TDA/H se caractérise également par des atteintes neurologiques, lesquelles sont observées tant aux plans neuroanatomique, neurofonctionnel, neurochimique que neurocognitif. Les principaux déséquilibres neurochimiques sont rapportés au niveau des systèmes de neurotransmission dopaminergique et noradrénergique (Faraone, Bonvicini, & Scassellati, 2014), lesquels constituent la principale cible d'action de la pharmacothérapie employée actuellement pour le traitement du TDA/H (Prince,

2008). Il semblerait toutefois que les systèmes sérotoninergique et cholinergique soient également impliqués dans la pathophysiologie du trouble, suggérant que celui-ci résulte d'une interaction entre plusieurs systèmes dysfonctionnels de neurotransmission (Cortese, 2012). Des altérations morphologiques, soit une diminution du volume et de l'épaisseur corticale, ont aussi été observées au niveau de plusieurs régions cérébrales. Celles-ci sont particulièrement observables au niveau des aires fronto-striatales, du lobe temporo-pariétal, des ganglions de la base, du cervelet, de l'amygdale, de l'hippocampe et du thalamus (Cortese, 2012; Kasperek, Theiner, & Filova, 2015). Il semble par ailleurs que ces altérations s'observent à l'intérieur de vastes réseaux corticaux plutôt que de se circonscrire à des structures isolées. Des anomalies structurelles et fonctionnelles sont ainsi rapportées au niveau de plusieurs circuits neurologiques reconnus pour avoir des implications sur le fonctionnement cognitif. Elles impactent notamment les circuits fronto-striatal et fronto-pariétal impliqués dans le contrôle cognitif exécutif (Dickstein, Bannon, Castellanos, & Milham, 2006; Hart, Radua, Nakao, Mataix-Cols, & Rubia, 2013; Suskauer et al., 2008; Vloet et al., 2010), le circuit fronto-cérébelleux impliqué au niveau de l'estimation temporelle et de la synchronisation de l'activité motrice (Hart, Radua, Mataix-Cols, & Rubia, 2012; Suskauer et al., 2008; Vloet et al., 2010), ainsi que le circuit fronto-limbique impliqué dans la régulation émotionnelle et le système motivationnel (Scheres, Milham, Knutson, & Castellanos, 2007). Plus récemment, des chercheurs ont aussi proposé que le TDA/H puisse se caractériser par une altération du réseau cérébral du mode par défaut (Castellanos & Proal, 2011; Fair et al., 2010). Celui-ci fait référence aux régions cérébrales activées lorsque l'individu est au repos ou n'effectue aucune tâche précise, impliquant notamment le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire postérieur (Hasenkamp, Wilson-Mendenhall, Duncan, & Barsalou, 2012). Une anomalie du circuit par défaut serait observée chez les individus avec un TDA/H, interférant avec leur capacité à s'engager dans une tâche nécessitant un contrôle cognitif et à poursuivre un comportement organisé et dirigé vers un but. Cette anomalie pourrait alors être à la source des laps attentionnels fréquemment observés dans le contexte du trouble (Castellanos & Proal, 2011; Fair et al., 2010; Sonuga-Barke & Castellanos, 2007).

Ces différentes anomalies neurobiologiques sont par ailleurs postulées comme pouvant avoir un rôle étiologique dans le TDA/H. Elles pourraient être impliquées dans l'émergence des atteintes cognitives ainsi que des symptômes d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité observés chez les patients TDA/H<sup>1</sup>. La relation qui unit ces différentes composantes du trouble est toutefois encore peu comprise, particulièrement en ce qui a trait à la relation causale qui pourrait lier la cognition et les symptômes du trouble.

## **2. Portrait clinique du TDAH**

### **2.1 Présentation diagnostique**

Le diagnostic du TDA/H repose sur la présence de manifestations comportementales s'inscrivant à l'intérieur de deux grandes dimensions de symptômes, soit une première caractérisée par de l'inattention et de la désorganisation, et une deuxième incluant des symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité (American Psychiatric Association, 2013). Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V) propose ainsi neuf symptômes d'inattention, six symptômes d'hyperactivité et trois symptômes d'impulsivité. Un individu doit présenter un minimum de six symptômes dans au moins une des deux dimensions de symptômes pour satisfaire les critères menant au diagnostic de TDA/H. La taxonomie actuelle permet par ailleurs de préciser le profil clinique selon trois présentations, soit celle avec une prédominance de symptômes d'inattention (TDA/H-I), une prédominance de symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité (TDA/H-HI), et une présentation mixte combinant à la fois des symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité (TDA/H-C) (American Psychiatric Association, 2013). Parmi ces présentations, le diagnostic de TDA/H-I serait le plus fréquent avec des prévalences mondiales avoisinant 50% (Froehlich et al., 2007; Skounti, Philalithis, & Galanakis, 2007; Willcutt, 2012). Bien que certaines études rapportent que le TDA/H-C soit tout aussi prévalent que le TDA/H-I (Biederman et al., 1997; Erşan, Doğan, Doğan, & Sümer, 2004; Montiel-Nava et al., 2002; Pineda, Lopera, Palacio, Ramirez, & Henao, 2003), il semble que cette présentation de symptômes soit davantage observée dans les échantillons issus de milieux cliniques (Willcutt, 2012). Cela a d'ailleurs amené à suggérer que la composante

---

<sup>1</sup> Les appellations « individus TDA/H » et « individus contrôles » sont utilisées dans le but d'alléger le texte, par opposition au terme « individus présentant un TDA/H ». Le terme « patient TDA/H » est également parfois utilisé pour faire référence aux individus vivant avec le trouble, sans intention de discrimination.

d'hyperactivité-impulsivité soit l'un des facteurs déterminants pouvant faire en sorte de mener à une consultation médicale. Le TDA/H-HI serait pour sa part observé le plus souvent chez des enfants d'âge préscolaire et les symptômes le caractérisant tendraient à diminuer avec l'avancement en âge (Skounti et al., 2007; Willcutt, 2012). La présentation clinique du TDA/H est par ailleurs peu stable dans le temps, celle-ci étant amenée à changer chez une majorité de patients avec le développement. À cet effet, Hinshaw, Owens, Sami et Fargeon (2006) ont suivi prospectivement un échantillon de filles avec un TDA/H, âgées entre 6 et 12 ans, sur une période de cinq ans. Ils observent que parmi les participantes présentant un TDA/H-C à l'enfance, seules 39% répondent toujours aux critères de ce sous-type au moment de la réévaluation, les autres ayant évolué vers un TDA/H-I ou ne répondant tout simplement plus aux critères diagnostiques du trouble. Des résultats similaires ont été observés dans d'autres échantillons (Lahey, Pelham, Loney, Lee, & Willcutt, 2005; Todd et al., 2008; Willcutt et al., 2012), amenant à suggérer que la validité discriminante des sous-types soit faible et ait peu d'utilité pour renseigner sur les facteurs sous-jacents à l'émergence des symptômes.

Parallèlement aux symptômes comportementaux, le diagnostic de TDA/H repose aussi sur un critère d'âge et d'impact fonctionnel. Ainsi, les symptômes doivent apparaître avant l'âge de 12 ans, être observés dans différents contextes de vie de l'individu, et réduire significativement la qualité de son fonctionnement social, scolaire ou professionnel (American Psychiatric Association, 2013). Les difficultés attentionnelles, l'impulsivité et l'agitation présentées se doivent donc d'être d'une intensité suffisamment importante pour perturber le fonctionnement de l'individu, telles que perçues par lui-même ou ses proches. À cet effet, il est désormais bien documenté que les individus avec un TDA/H sont plus à risque de présenter une variété de difficultés dans leur fonctionnement au quotidien, affectant tant le domaine académique, social que familial (Lahey et al., 2016; Wehmeier, Schacht, & Barkley, 2010). Ainsi, comparativement à des enfants se développant typiquement, il est observé que les enfants avec un TDA/H présentent un plus faible rendement scolaire, effectuent davantage de reprises d'année et sont plus fréquemment orientés vers un cheminement scolaire particulier (Biederman, Petty, Evans, Small, & Faraone, 2010; Kent et al., 2011; Mick et al., 2010). Ils sont également davantage rejetés

par leurs pairs et impliqués dans des conflits sociaux (Hoza, 2007; Wehmeier et al., 2010). Des impacts dans le domaine familial sont aussi observés avec davantage de conflits, de tensions entre les différents membres de la famille, de l'épuisement et du stress parental observés chez les proches immédiats (Escobar, Soutullo, Hervas, & Gastaminza, 2005; Theule, Wiener, Tannock, & Jenkins, 2013; Wehmeier et al., 2010; Wymbs et al., 2008). Les impacts fonctionnels vont par ailleurs persister chez plusieurs adolescents et adultes, se répercutant alors au niveau financier, occupationnel, relationnel et même judiciaire (Hechtman et al., 2016). On observe ainsi que les adolescents et adultes avec un TDA/H présenteront un plus faible niveau de scolarité, auront un taux plus élevé de congédiements et de démissions, ainsi qu'un plus faible revenu (Hechtman et al., 2016; Küpper et al., 2012). Certaines problématiques de santé physique se retrouvent également plus fréquemment chez ces individus (p. ex. obésité, diabète, etc.), notamment en raison d'une plus grande difficulté à maintenir de saines habitudes de vie (Cortese et al., 2008; Nigg, 2013). Aussi, les adolescents et adultes avec un TDA/H seront plus portés à adopter des comportements à risque, tels des relations sexuelles non protégées occasionnant un nombre plus élevé de grossesses non désirées et des infections transmises sexuellement (Flory, Molina, Pelham, Jr., Gnagy, & Smith, 2006; Hechtman et al., 2016; Lahey et al., 2016). Ils sont aussi plus nombreux à présenter des problèmes de toxicomanie, notamment parce que certains y verront une forme d'automédication (Charach, Yeung, Climans, & Lillie, 2011; Lee, Humphreys, Flory, Liu, & Glass, 2011). Des études ont également révélé que les individus présentant un TDA/H sont davantage à risque d'être impliqués dans des accidents se produisant avec des véhicules motorisés, ou encore de recevoir des constats d'infraction (Barkley & Cox, 2007; Jerome, Segal, & Habinski, 2006; Lahey et al., 2016). Les symptômes présentés, et plus particulièrement l'intensité avec laquelle ces derniers sont exprimés, peuvent ainsi amener les personnes avec un TDA/H à adopter des comportements qui vont perturber leur fonctionnement dans une multitude de contextes de la vie courante. Ces répercussions considérables sont observées tant chez les enfants que chez les adultes, persistant même chez certaines personnes âgées (Michielsen et al., 2018). Ce trouble de santé mentale constitue donc une condition pouvant se révéler très incapacitante pour l'individu, et ce, tout au long de sa vie.

## **2.2 Troubles associés**

En plus des symptômes caractéristiques au trouble, entre 50% et 70% des individus présentant un TDA/H développeront un autre trouble de santé mentale ou des troubles associés au cours de leur vie (Jensen & Steinhausen, 2015; Jensen et al., 2001; Larson, Russ, Kahn, & Halfon, 2011). Parmi les troubles comorbides extériorisés les plus fréquemment observés dans la population pédiatrique, le trouble oppositionnel avec ou sans provocation et le trouble des conduites ont été les plus documentés, avec une prévalence de cooccurrence variant de 20% à 50% selon les études (Jensen & Steinhausen, 2015; Larson et al., 2011; Pliszka, 2003; Spencer, Biederman, & Mick, 2007). Il semble par ailleurs que la présence d'un trouble des conduites comorbide au TDA/H soit un facteur de risque pour le pronostic des enfants. Celui-ci serait associé au développement ultérieur de psychopathologies, telles un trouble de personnalité antisociale ou un trouble d'utilisation de substances (Biederman, Petty, Dolan, et al., 2008; Biederman, Petty, Clarke, Lomedico, & Faraone, 2010; McGough et al., 2005; Taurines et al., 2010). En ce qui a trait aux troubles de nature intériorisée, les troubles anxieux (phobies spécifiques, trouble d'anxiété généralisée, etc.) sont régulièrement concomitants au TDA/H et pourraient être observés chez plus du tiers des individus diagnostiqués avec le trouble (Bowen, Chavira, Bailey, Stein, & Stein, 2008; Larson et al., 2011; The MTA Cooperative Group, 1999). Les individus présentant un TDA/H combiné à un trouble anxieux auraient par ailleurs davantage de difficultés attentionnelles, sociales et d'affects négatifs (Bowen et al., 2008; Jensen et al., 2001). Les troubles de l'humeur, plus particulièrement la dépression, seraient pour leur part observés chez 10% à 40% des enfants et adolescents avec un TDA/H (Biederman, Ball, et al., 2008; Larson et al., 2011; Taurines et al., 2010). Ceux-ci seraient toutefois généralement détectés plusieurs années après l'émergence du TDA/H, l'adolescence étant ciblée comme une période critique pour le développement des comorbidités de nature affective (Biederman, Monuteaux, Mick, Spencer, Wilens, Klein, et al., 2006; Biederman, Monuteaux, Mick, Spencer, Wilens, Silva, et al., 2006).

La présence de comorbidités complexifie par ailleurs le tableau clinique du TDA/H, notamment en augmentant l'hétérogénéité des manifestations comportementales présentées dans le contexte du trouble. Certains auteurs se questionnent également sur la possibilité

que la présence de comorbidités amplifie la sévérité des atteintes cognitives pouvant parfois être observées chez certains individus avec un TDA/H (Crawford, Kaplan & Dewey, 2006). Les comorbidités peuvent par ailleurs contribuer à aggraver les atteintes fonctionnelles présentées par les patients, notamment sous la forme de difficultés scolaires et sociales plus prononcées, ou encore en amplifiant les difficultés familiales et occasionnant davantage de restrictions dans les activités pouvant être poursuivies au quotidien (Larson et al., 2011). Finalement, elles peuvent compliquer la prise en charge thérapeutique, diminuant à certains moments l'efficacité du traitement pharmacologique ou encore en obligeant la mise en place d'une approche de traitements combinés (p.ex. pharmacothérapie et psychothérapie) visant à adresser les symptômes du trouble comorbides qui ne répondent pas à la médication (Wigal, 2009). Il s'agit donc d'une composante associée au TDA/H qui se doit d'être considérée dans la compréhension globale effectuée du profil du patient, ainsi que sa prise en charge.

### **2.3 Évolution clinique**

Bien que le TDA/H ait longtemps été considéré comme un trouble exclusif à l'enfance, sa trajectoire d'évolution clinique a fait l'objet de nombreuses études et il est désormais reconnu que le trouble peut continuer d'être observé chez les adultes. Il est estimé que près de 50% à 70% des enfants diagnostiqués avec un TDA/H vont continuer de présenter des symptômes à l'âge adulte, faisant du TDA/H un trouble de nature hautement persistante (Biederman, Mick, & Faraone, 2000; Biederman, Petty, O'Connor, Hyder, & Faraone, 2012; Faraone, Biederman, & Mick, 2006; Sibley et al., 2017).

Des études ont néanmoins souhaité documenter plus spécifiquement la trajectoire évolutive de chacune des dimensions de symptômes et ont permis de mettre en évidence des changements survenant avec le développement. Ainsi, une diminution des symptômes est généralement observée à l'adolescence, particulièrement en ce qui a trait à la composante d'hyperactivité-impulsivité (August, Braswell, & Thuras, 1998; Coghill, Hayward, Rhodes, Grimmer, & Matthews, 2014; Döpfner, Hautmann, Görtz-Dorten, Klasen, & Ravens-Sieberer, 2015; Hart, Lahey, Loeber, Applegate, & Frick, 1995; Holbrook et al., 2014; Sasser, Kalvin, & Bierman, 2016). La trajectoire évolutive de l'inattention est quant à elle

moins claire. Certaines études suggèrent que les symptômes d'inattention constituent une composante stable du trouble (Holbrook et al., 2014; Vaughn et al., 2011). D'autres observent une diminution de ceux-ci avec l'avancement en âge (Biederman, Petty, Evans, et al., 2010; Coghill, Hayward, et al., 2014; Döpfner et al., 2015). En lien avec cette contradiction, Biederman, Petty, Evans, Small, et Faraone (2010) ont suivi prospectivement un échantillon de garçons présentant un TDA/H sur une période de 10 ans aux fins de documenter leur évolution au plan clinique. Ils observent une diminution des symptômes d'hyperactivité-impulsivité à l'adolescence, alors que les symptômes d'inattention demeurent plus stables au cours de cette période du développement. Une réduction importante de l'inattention survient toutefois au début de l'âge adulte, ce qui amène les auteurs à conclure à une diminution tout aussi importante de cette dimension de symptômes, laquelle surviendrait toutefois plus tardivement dans le développement. Ils suggèrent une hypothèse explicative selon laquelle les symptômes d'inattention continueraient de se manifester tant et aussi longtemps que l'individu se trouverait dans un contexte exigeant de grandes demandes attentionnelles, notamment dans le contexte de la fréquentation scolaire. La diminution observable de l'inattention surviendrait davantage à l'âge adulte lorsque les individus sont libres de choisir une occupation avec des demandes attentionnelles moindres, réduisant l'expression et l'impact des symptômes sur leur fonctionnement quotidien.

Bien qu'une diminution des symptômes puisse être observée avec le temps, celle-ci n'est toutefois pas synonyme d'une rémission du trouble. En effet, plusieurs études ont montré des taux de persistance variant de 5 à 75% (Sibley et al., 2017), cette variance pouvant s'expliquer par l'hétérogénéité dans les critères utilisés pour définir la persistance entre les études. À cet effet, Biederman, Petty, Evans, et al. (2010) se sont aussi intéressés à la variation des taux de persistance dans leur échantillon suivi prospectivement. Ils observent qu'à l'âge adulte, 35% des participants rencontrent encore le diagnostic de TDA/H, tel que défini dans le DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). De plus, 57% des participants présentent encore au moins la moitié des symptômes de TDA/H, suggérant qu'une proportion importante d'individus devenus adultes continue de présenter des symptômes résiduels significatifs sans toutefois rencontrer l'ensemble des critères

diagnostiques. Finalement, lorsque les auteurs s'intéressent à la persistance fonctionnelle, soit le niveau de fonctionnement global indépendamment du nombre de symptômes présentés, près de 70% des individus ayant reçu un diagnostic de TDA/H à l'enfance présente un fonctionnement diminué au moment où ils sont revus. Ainsi, bien que les symptômes d'inattention et d'hyperactivité puissent diminuer avec l'âge, il n'en demeure pas moins que le TDA/H est un trouble persistant et pour lequel les symptômes résiduels continuent d'avoir un impact majeur sur le fonctionnement quotidien tout au long du développement.

### **3. Fonctionnement neuropsychologique dans le TDAH**

Bien que le diagnostic de TDA/H repose strictement sur l'observation des manifestations comportementales d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité, celui-ci s'accompagne fréquemment d'atteintes au plan cognitif (Sonuga-Barke, Sergeant, Nigg, & Willcutt, 2008; Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone, & Pennington, 2005). Les dernières décennies ont ainsi vu émerger un courant de littérature s'intéressant à caractériser le fonctionnement neuropsychologique des individus avec un TDA/H. Les premiers travaux s'étant intéressés à la cognition dans le TDA/H ont été influencés par les recherches effectuées auprès d'adultes cérébro-lésés. En effet, la ressemblance entre les symptômes observés chez les individus ayant subi des lésions frontales, soit l'hyperactivité, l'impulsivité et la distractibilité, et ceux présentés par les individus avec un TDA/H, a généré un questionnement quant aux similarités cognitives pouvant être partagées par ces deux conditions (Pennington & Ozonoff, 1996). Ainsi, la plupart des travaux ont souhaité vérifier l'existence de déficits au plan exécutif dans le TDA/H, d'autant plus que les anomalies neurologiques caractérisant le trouble ont été observées particulièrement au niveau des structures sous-tendant le contrôle exécutif.

#### **3.1 Fonctionnement exécutif**

Les fonctions exécutives réfèrent aux fonctions cognitives supérieures qui permettent à un individu de coordonner son activité mentale lorsqu'il fait face à des situations nouvelles, inhabituelles ou complexes (Lezak, 2004; Norman & Shallice, 1986; Shallice, 2002). Parmi les processus exécutifs ciblés comme possiblement atteints dans le TDA/H,

l'inhibition a fait l'objet de nombreuses études notamment en raison de son lien postulé avec les symptômes comportementaux d'hyperactivité et d'impulsivité (Barkley, 1997). L'inhibition se définit comme la capacité d'un individu à freiner une réponse automatique ou non adaptée au contexte. Plusieurs études ont ainsi démontré que les enfants avec un TDA/H, comparativement à des enfants contrôles, auraient davantage de difficulté à interrompre l'émission d'une réponse automatique et à contrôler l'interférence (Bitsakou, Psychogiou, Thompson, & Sonuga-Barke, 2008; Nikolas & Nigg, 2013; Schachar, Mota, Logan, Tannock, & Klim, 2000; Shallice et al., 2002; Willcutt, Doyle, et al., 2005). Il importe toutefois de considérer que le déficit d'inhibition ne serait pas observé chez tous les enfants avec un TDA/H, ne touchant qu'un quart à un tiers de ceux-ci (Bitsakou et al., 2008; Bledsoe, Semrud-Clikeman, & Pliszka, 2010; Nigg, Willcutt, Doyle, & Sonuga-Barke, 2005). Ainsi, bien que ce déficit ait été postulé comme central au trouble et soit l'un de ceux les plus fréquemment observés dans les études de groupe, il semble que l'inhibition ne soit pas systématiquement atteinte chez les individus avec un TDA/H et ne constitue pas un marqueur universel du trouble.

D'autre part, bien que l'atteinte d'inhibition ait été parmi les plus étudiées, les atteintes exécutives observées chez les individus avec un TDA/H s'étendent également à d'autres fonctions. Une méta-analyse réalisée par Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone & Pennington (2005), regroupant 83 études comparant des enfants et des adolescents avec un TDA/H à des participants contrôles, a montré une performance déficitaire des participants TDA/H sur 13 mesures répertoriées dans les différentes études, lesquelles ont entre autres permis de mesurer l'inhibition, la planification et la flexibilité. Bien que les résultats les plus consistants aient été observés pour les difficultés d'inhibition avec des tailles d'effet allant de  $d=.51$  (au Stop Signal Task; Logan, Cohen & Davis, 1984) à  $d=.61$  pour les commissions au Continuous Performance Test (CPT; Conners & Staff, 2000), une performance significativement moindre des participants avec un TDA/H était aussi observée pour les mesures de planification avec des tailles d'effet variant de  $d=.43$  (organisation à la Figure complexe de Rey-Osterrieth; Osterrieth, 1944) à  $d=.69$  (Tour d'Hanoï; Claus, 1884). Les auteurs rapportent aussi une différence significative en ce qui a trait à la flexibilité, c.-à-d. la capacité d'un individu à adapter ses stratégies à un

changement de règles ou de contraintes dans l'environnement, celle-ci étant toutefois la fonction pour laquelle la moins grande taille d'effet était observée ( $d=.46$  pour les erreurs de persévération au Wisconsin Cards Sorting Test; Heaton, 1981). Tel que souligné par les auteurs de la méta-analyse, il importe par ailleurs de considérer que les tâches utilisées pour mesurer ces fonctions varient souvent d'une étude à l'autre et ne présentent pas toujours une bonne sensibilité pour permettre d'isoler les processus déficitaires. Conséquemment, cela peut affecter la force des tailles d'effet obtenues et même mener à des conclusions erronées quant aux processus réellement atteints ou non dans le contexte du trouble (Willcutt, Brodsky, et al., 2005; Willcutt, Doyle, et al., 2005). D'autre part, bien que la majorité des études rapportent un écart statistique significatif entre les groupes d'enfants avec un TDA/H et les contrôles sur la plupart des mesures exécutives, d'autres travaux semblent suggérer que le déficit exécutif ne soit pas systématiquement observé dans le contexte du trouble. Geurts, Verté, Oosterlaan, Roeyers et Sergeant (2005) observent donc que les performances d'enfants avec un TDA/H sont comparables à celles des enfants contrôles pour des mesures de planification et de flexibilité cognitive. Des résultats contradictoires sont également rapportés pour des mesures de contrôle de l'interférence, d'inhibition motrice, de flexibilité et de fluence verbale, la performance des participants avec un TDA/H ne se distinguant pas de celle des contrôles à différentes tâches mesurant ces fonctions exécutives (Nigg, Blaskey, Huang-Pollock, & Rappley, 2002; Rommelse et al., 2007; Scheres et al., 2004; Van Mourik, Oosterlaan, & Sergeant, 2005).

Le fonctionnement de la mémoire de travail (MdT), soit la capacité de l'individu à maintenir et manipuler mentalement de l'information sur une courte période de temps, a également fait l'objet de plusieurs études. Cette fonction est usuellement mesurée à l'aide de tâches de rappel sériel immédiat dans lesquelles différents types de matériel (mots, images, chiffres) doivent être rappelés (p.ex. empans de chiffres; Wechsler, 2003). La méta-analyse précédemment décrite (Willcutt, Doyle, et al., 2005) met ainsi de l'avant une altération du fonctionnement de la mémoire de travail chez les enfants avec un TDA/H, et ce, tant au plan visuospatial ( $d=.75$ ) que verbal ( $d=.59$ ). Ces résultats ont par la suite été répliqués par la méta-analyse de Kasper, Alderson, et Huder (2012) dans laquelle des tailles d'effet similaires ont été observées (MdT visuospatiale :  $d=.74$ , MdT verbale :  $d=.69$ ). Des

travaux ont par ailleurs été menés afin de vérifier si des composantes spécifiques de la MdT étaient déficitaires dans la pathologie ou s'il s'agissait davantage d'un déficit global de la fonction. La conceptualisation proposée par Baddeley (2000) a guidé la plupart des études effectuées à ce sujet. Le modèle propose l'existence de deux systèmes distincts permettant le maintien de l'information, soit la boucle phonologique pour l'information verbale et le calepin visuospatial pour l'information perceptuelle. Ces derniers seraient gérés par l'administrateur central, une composante exécutive responsable du partage des ressources attentionnelles permettant la manipulation et la mise à jour des informations maintenues dans la boucle phonologique et le calepin visuospatial. Les résultats des études ayant souhaité distinguer le fonctionnement de chacun de ces systèmes chez les enfants avec un TDA/H suggèrent que le maintien d'informations verbales serait préservé et que ce soit spécifiquement l'administrateur central qui serait déficitaire. Bien que le calepin visuospatial ait été rapporté comme atteint dans le contexte du trouble, les déficits les plus marqués ont été observés dans les conditions où les participants devaient manipuler mentalement de l'information visuelle (Karatekin, 2004; Martinussen, Hayden, Hogg-Johnson, & Tannock, 2005; Martinussen & Tannock, 2006; St-Charles Bernier, 2009). Ces différents résultats suggèrent donc un déficit plus spécifique à l'administrateur central comparativement aux systèmes de maintien de l'information.

### **3.2 Fonctionnement attentionnel**

Bien que l'appellation même de la pathologie suggère la présence de troubles de nature attentionnelle, cette facette cognitive du TDA/H n'a été étudiée que tardivement. L'alerte, soit la capacité à déployer rapidement des ressources attentionnelles en réponse à un stimulus, est l'une des fonctions attentionnelles ayant fait l'objet de nombreux travaux. Des études ont ainsi observé que les enfants avec un TDA/H présentaient des temps de réaction (TR) plus lents que les enfants se développant typiquement (Geurts et al., 2005; Günther, Konrad, De Brito, Herpertz-Dahlmann, & Vloet, 2011; Nigg et al., 2002). Or, les données récentes suggèrent que les individus avec un TDA/H ne soient pas nécessairement plus lents, mais aient des TR plus variables. Ainsi, plusieurs études montrent qu'en dépit d'une moyenne de TR comparable à celle observée chez des enfants contrôles, les TR des enfants avec un TDA/H sont inconstants d'un essai à l'autre (Bitsakou et al., 2008; Boonstra,

Oosterlaan, Sergeant, & Buitelaar, 2005; Drechsler, Brandeis, Földényi, Imhof, & Steinhausen, 2005; Epstein et al., 2011; Johnson et al., 2007; Klein, Wendling, Huettner, Ruder, & Peper, 2006; Vaughn et al., 2011). Bien que les mécanismes biologiques et cognitifs sous-tendant la variabilité intra-individuelle dans les TR ne soient pas encore bien compris, il semble que cette atteinte soit davantage caractéristique au trouble. Celle-ci serait d'ailleurs plus prometteuse à titre de potentiel marqueur du TDA/H que la lenteur des TR (Frazier-Wood et al., 2012).

D'autres facettes de l'attention ont également été étudiées chez les enfants avec un TDA/H. C'est notamment le cas de la vigilance qui consiste en la capacité d'un individu à maintenir son attention sur une période prolongée en présence d'un stimulus dont l'occurrence est faible. La vigilance se distingue de l'attention soutenue qui est pour sa part sollicitée dans les situations où un flot continu d'informations doit être traité sur une longue période de temps. Peu d'études ont effectué la distinction conceptuelle entre ces deux composantes et rares sont celles qui ont utilisé des tâches permettant de bien mesurer ces construits. Néanmoins, les études effectuées jusqu'à présent tendent à suggérer une difficulté des individus avec un TDA/H à soutenir leur attention dans le temps (Huang-Pollock, Nigg, & Halperin, 2006; Shallice et al., 2002; Willcutt, Doyle, et al., 2005). L'atteinte serait par ailleurs plus spécifique à la vigilance alors que l'attention soutenue serait pour sa part préservée (Tucha et al., 2009). Certaines études ont également rapporté des difficultés d'attention sélective, d'attention divisée et du contrôle attentionnel chez les participants avec un TDA/H (Günther et al., 2011; Koschack, Kunert, Derichs, Weniger, & Irle, 2003; Pasini, Paloscia, Alessandrelli, Porfirio, & Curatolo, 2007; Tucha et al., 2006). Or, les résultats concernant les atteintes attentionnelles sont loin d'être consensuels. Ainsi, d'autres études ont pour leur part observé un fonctionnement préservé de ces différentes fonctions chez des individus avec le trouble (Geurts et al., 2005; Huang-Pollock, Nigg, & Carr, 2005; Huang-Pollock et al., 2006; Tucha et al., 2009).

Il semble donc que des atteintes de nature attentionnelle puissent être observées conjointement aux déficits exécutifs dans le TDA/H, mais que la nature précise des composantes atteintes demeure à déterminer. La grande variabilité dans les résultats

obtenus d'une étude à l'autre semble attribuable à différents facteurs méthodologiques, dont notamment le recours à des tâches exécutives pour la mesure des processus attentionnels (p.ex. Stop Signal Task) et le fait que ceux-ci ont rarement été étudiés simultanément à l'intérieur d'un même échantillon. Ces différents facteurs, lesquels seront adressés dans la prochaine section, compliquent ainsi la compréhension pouvant être effectuée du profil attentionnel dans le contexte du trouble.

### **3.3 Limites méthodologiques des études de caractérisation cognitive**

Ainsi, de nombreuses atteintes cognitives ont été trouvées dans des échantillons de participants avec un TDA/H, mais les nombreux résultats contradictoires compliquent la compréhension que les chercheurs et cliniciens se font du profil cognitif associé à cette pathologie. Différentes limites méthodologiques contribuent à ces divergences et limitent les conclusions pouvant être tirées des études de caractérisation cognitive du TDA/H, lesquelles se doivent d'être adressées et considérées dans la compréhension effectuée de la littérature actuelle.

Une première limite de la littérature sur le TDA/H concerne ainsi la procédure employée par plusieurs études pour la sélection des participants, pouvant de ce fait mener à un diagnostic erroné. En effet, plusieurs d'entre elles se limitent à la seule passation d'un inventaire de symptômes auto-rapportés, souvent complété par le participant lui-même ou ses parents. Or, le diagnostic du TDA/H est complexe et nécessite une évaluation approfondie menée par un professionnel qualifié. En plus des inventaires de symptômes, celle-ci se doit d'inclure un entretien clinique poussé qui permettra d'obtenir de l'information auprès de différentes sources sur l'historique des symptômes, les antécédents médicaux et développementaux, le dépistage de diverses conditions pouvant contribuer à la symptomatologie, et bien d'autres facteurs. Cette procédure est essentielle, sans quoi la validité du diagnostic des patients qui composent les échantillons peut être faussée. Une bonne validité diagnostique de l'échantillon est essentielle pour limiter l'hétérogénéité des résultats obtenus, par exemple au plan du fonctionnement cognitif, et permettre de tirer les conclusions appropriées en lien avec la présence du diagnostic de TDA/H chez les participants.

D'autre part, plusieurs études se limitent à l'étude de domaines cognitifs isolés, sans offrir une représentation globale du fonctionnement cognitif dans le TDA/H. Par exemple, certaines n'aborderont que les fonctions exécutives alors que d'autres se limiteront à l'étude du fonctionnement attentionnel, n'offrant alors qu'un portrait partiel du fonctionnement cognitif des individus avec un TDA/H. Les caractéristiques cliniques des participants composant les échantillons différant régulièrement, il est d'autant plus difficile de comparer a posteriori les résultats obtenus par les différentes études et d'obtenir une compréhension globale du fonctionnement cognitif dans le TDA/H. Des études s'intéressant aux différentes fonctions cognitives, et ce à l'intérieur d'un même échantillon, sont ainsi nécessaires pour une meilleure compréhension des processus atteints et préservés dans le contexte de la pathologie.

Enfin, soulignons l'hétérogénéité considérable quant au type de tâches utilisées d'une étude à l'autre pour mesurer la cognition. La majorité des études utilisent des tâches classiques qui se retrouvent à l'intérieur de batteries cognitives fréquemment utilisées par les cliniciens plutôt que d'avoir recours à des tâches reposant sur des paradigmes de la neuropsychologie cognitive. La plupart des tâches utilisées, tant en clinique que dans les études, sont reconnues pour être multidéterminées, c'est-à-dire qu'elles sollicitent simultanément plusieurs processus cognitifs et ne sont pas conçues à partir d'une référence théorique ou dans le but d'isoler des processus spécifiques. Dans la pratique clinique, différentes tâches peuvent être utilisées et les performances à celles-ci comparées, ce qui permet de contourner cette limite et d'isoler le processus déficitaire. Or, les contraintes liées au contexte de recherche font en sorte qu'une fonction cognitive est généralement mesurée à l'aide d'une tâche unique dans les études empiriques. Plusieurs variables peuvent alors expliquer une faible performance à ces tâches et il devient difficile d'identifier précisément les processus déficitaires. De plus, ces différentes tâches ne s'appuient pas sur des modèles théoriques de la cognition et la validité de construit s'en trouve affectée, la mesure ne reflétant pas toujours le processus présumé être mesuré. Cela limite à la fois l'interprétation pouvant être effectuée des résultats, mais également la validité des conclusions tirées quant au profil cognitif des individus avec un TDA/H. Comme souligné par certains auteurs (Castellanos, Sonuga-Barke, Milham, & Tannock, 2006; Doyle,

Faraone, et al., 2005; Willcutt, Brodsky, et al., 2005), l'utilisation de tâches expérimentales développées à partir de modèles théoriques et conçues pour mesurer des processus spécifiques est essentielle pour permettre l'identification des processus impliqués dans la pathophysiologie du trouble.

### **3.4 Cadres théoriques de la thèse et appuis empiriques**

Considérant cette dernière limite méthodologique, la présente thèse a souhaité s'appuyer sur des cadres conceptuels issus de la neuropsychologie cognitive pour documenter l'évolution du fonctionnement cognitif dans le TDA/H, soit la classification attentionnelle de Van Zomeren et Brouwer (1994) et le modèle du Système Attentionnel Superviseur (SAS) (Norman & Shallice, 1986; Shallice, 2002). Bien qu'elle n'ait pas pour objectif de tester ces modèles dans leur intégralité, ces cadres théoriques ont permis de guider la méthodologie et le choix des tâches utilisées pour mesurer le fonctionnement exécutif et attentionnel des patients composant l'échantillon. En effet, l'utilisation d'une approche basée sur des conceptions théoriques de la cognition permet d'offrir une définition précise des construits à l'étude et, conséquemment, un choix éclairé des tâches visant à capturer les processus d'intérêt. Cela assure donc une cohérence entre le construit et le choix des mesures, ce qui est fondamental pour optimiser la validité des conclusions quant au patron de fonctions atteintes et préservées chez les patients. Les deux principaux modèles utilisés seront ainsi brièvement décrits, ainsi que les résultats empiriques disponibles à ce jour en lien avec leur utilisation dans l'étude du fonctionnement cognitif chez des individus avec un TDA/H.

#### **3.4.1 Classification attentionnelle de Van Zomeren & Brouwer (1994).**

L'attention se définit comme un concept modulaire et est composée de différentes fonctions relativement indépendantes les unes des autres. Van Zomeren et Brouwer ont ainsi proposé une classification de l'attention (Van Zomeren & Brouwer, 1994), développée à partir de différents modèles attentionnels influents de la psychologie cognitive. Leur classification regroupe les différents processus attentionnels à l'intérieur de trois grands domaines, soit l'intensité, la sélectivité et le contrôle attentionnel (voir Annexe G, Figure G1 pour une illustration du modèle).

Le premier domaine, soit l'intensité attentionnelle, renvoie à la disponibilité des ressources attentionnelles d'un individu. Il se compose de l'alerte, de la vigilance et de l'attention soutenue. L'*alerte* se définit comme la capacité d'un individu à déployer ses ressources attentionnelles en réponse à un signal de l'environnement. La *vigilance* se définit pour sa part comme la capacité d'un individu à maintenir son attention sur une période prolongée en présence d'un stimulus dont l'occurrence est faible. La vigilance se distingue de l'*attention soutenue* qui est pour sa part sollicitée dans les situations où un flot continu d'informations doit être traité sur une longue période de temps.

La sélectivité attentionnelle, quant à elle, est impliquée dans le focus ainsi que dans le partage des ressources attentionnelles. Plus spécifiquement, l'*attention sélective* renvoie à l'habileté à orienter l'attention sur l'information pertinente tout en inhibant les distracteurs qui pourraient nuire au traitement de cette dernière. L'*attention divisée* réfère pour sa part à la capacité d'un individu à partager ses ressources attentionnelles simultanément entre deux sources d'information ou activités à réaliser.

Finalement, le *contrôle attentionnel* se veut un système responsable de la modulation des domaines d'intensité et de sélectivité, s'exprimant plus particulièrement sous la forme de flexibilité cognitive permettant le déplacement contrôlé et volontaire du foyer attentionnel par l'individu. Le contrôle attentionnel est une composante qui se retrouve également dans le SAS (Norman & Shallice, 1986) présenté dans la section suivante.

Des travaux effectués dans notre laboratoire (Sanscartier, 2010) ont permis de caractériser le fonctionnement attentionnel d'enfants avec un TDA/H selon la classification proposée par Van Zomeren et Brouwer. Pour ce faire, un échantillon d'enfants diagnostiqués avec un TDA/H et âgés de 6 à 13 ans a réalisé les tâches de la batterie Tests d'Évaluation de l'Attention - Version pour enfants (KITAP), batterie développée spécifiquement pour mesurer les différents processus attentionnels retrouvés dans la classification de Van Zomeren et Brouwer (Zimmermann, Gondan, & Fimm, 2005). Les résultats ont permis de démontrer la présence d'atteintes attentionnelles d'alerte, d'attention sélective, d'attention divisée et de vigilance chez les enfants du groupe TDA/H, alors que l'attention soutenue

était pour sa part préservée (Sanscartier, 2010). À notre connaissance, très peu d'autres travaux ont tenté de caractériser le fonctionnement attentionnel d'individus avec un TDA/H en se référant à des cadres conceptuels de l'attention aussi complets, ou encore, en utilisant des tâches expérimentales développées à partir de modèles théoriques de l'attention. Tucha et ses collaborateurs (2006; 2009) sont la seule autre équipe de recherche à avoir administré une batterie attentionnelle permettant de mesurer les différentes composantes de la classification de Van Zomeren et Brouwer chez des enfants et adultes avec un TDA/H. Ils observent des atteintes similaires à celles obtenues par l'étude menée dans notre laboratoire. D'autres travaux ont quant à eux évalué l'attention de participants avec un TDA/H à l'aide de l'Attention Network Test (ANT) (Fan, McCandliss, Sommer, Raz, & Posner, 2002). Cette tâche permet de mesurer les trois composantes attentionnelles du modèle de Posner et Pertersen (1990), soit l'alerte, l'orientation et le contrôle exécutif. Bien que cette conceptualisation théorique diffère en certains points de celle proposée par Van Zomeren et Brouwer, des parallèles peuvent être effectués entre les composantes des deux modèles, soit entre: 1) l'alerte et le facteur d'intensité attentionnelle, 2) l'orientation et la sélectivité attentionnelle, et 3) le contrôle exécutif et le contrôle attentionnel. Les résultats des études ayant utilisé l'ANT convergent à l'effet que les participants avec un TDA/H se distinguent des contrôles en ce qui a trait à l'alerte, alors que l'orientation serait pour sa part préservée (Booth, Carlson, & Tucker, 2007; Johnson et al., 2008; Konrad, Neufang, Hanisch, Fink, & Herpertz-Dahlmann, 2006; Mullane, Corkum, Klein, McLaughlin, & Lawrence, 2011). Ainsi, il apparaît que les atteintes attentionnelles ne sont pas généralisées en présence d'un diagnostic de TDA/H. Bien que des atteintes aient été observées au niveau de certains processus de sélectivité attentionnelle dans l'étude menée dans notre laboratoire, les résultats les plus consensuels suggèrent des difficultés affectant plus particulièrement les processus d'intensité attentionnelle (alerte et vigilance) chez les individus avec le trouble.

### **3.4.2 Système Attentionnel Superviseur (SAS).**

La définition du concept de fonctions exécutives et des processus que celui-ci englobe ne fait pas l'unanimité dans la littérature scientifique. Néanmoins, le modèle du SAS (Norman & Shallice, 1986; Shallice, 2002) est l'une des conceptualisations théoriques des fonctions

exécutives les plus utilisées en neuropsychologie. Ce modèle offre un cadre de référence qui fournit une définition claire des composantes liées au fonctionnement exécutif. Norman et Shallice (1986) proposent ainsi un modèle hiérarchique du contrôle de l'action, dans lequel les processus mentaux sont organisés selon trois niveaux :

- 1) Le *répertoire de schémas d'actions* est un système répertoriant des plans d'actions automatisés, activés dans des situations routinières ou sur-apprises. Dans ces contextes, l'activation des schémas se fait de manière automatique et rapide, ne requérant pas la mise en action des fonctions exécutives.
- 2) Le *gestionnaire des conflits de schémas d'actions* est, pour sa part, un système qui entre en action lorsque deux schémas d'actions sont activés simultanément par une situation, entrant ainsi en compétition. Le gestionnaire des conflits permet la sélection du schéma le plus approprié à la situation par la mise en place de mécanismes d'inhibition.
- 3) Le *système superviseur (SS)* est, quant à lui, un système qui intervient dans les situations nouvelles pour lesquelles il n'y a pas de schéma d'actions préexistant. Le SS serait plus spécifiquement impliqué dans les situations qui : 1) font appel aux habiletés de planification ou de prise de décision, 2) sollicitent les processus de résolution de problème et demandent d'ajuster la réponse suite à un processus d'auto-évaluation, 3) impliquent de nouvelles séquences d'actions et nécessitent l'élaboration de nouveaux schémas, 4) sont potentiellement dangereuses ou complexes, et 5) demandent de résister ou contrecarrer une réponse forte. Le SS implique ainsi une activité contrôlée et intentionnelle. Un parallèle peut être effectué entre les différents processus de supervision retrouvés dans le SS et les fonctions exécutives fréquemment décrites dans la littérature, notamment la planification, la flexibilité, l'initiation et l'inhibition. Dans une version révisée du modèle, Shallice (2002) détaille davantage les processus de supervision du SS impliqués dans les situations non routinières (voir Annexe H, Figure H1 pour une illustration du modèle révisé). Il distingue ainsi trois stades qui permettent

l'élaboration, l'implantation et l'évaluation d'une nouvelle stratégie ou d'un schéma temporaire. Une variété de processus dissociés (c.-à-d. établissement d'un but, génération de schémas spontanés, récupération d'informations pertinentes à la construction d'un schéma en mémoire épisodique, formulation d'intentions préalables, mise en place d'étapes de résolution de problèmes, maintien du nouveau schéma en MdT, vérification de la nouvelle stratégie, rejet ou modification de celle-ci) peuvent intervenir dans ces différents stades. Bien que ces différents processus puissent être sollicités simultanément lors de situations complexes, ils sont conceptualisés comme des entités distinctes qui peuvent être atteintes de manière sélective. Cela a d'ailleurs été démontré par les dissociations d'atteintes observées dans les études effectuées auprès de patients cérébro-lésés (Shallice, Burgess, & Robertson, 1996). Le fractionnement du SS proposé par Shallice (2002) est ainsi intéressant du fait qu'il permet de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à un déficit exécutif ainsi que d'en prédire plus précisément les impacts sur le fonctionnement de l'individu.

Bien que le fonctionnement exécutif des individus avec un TDA/H ait largement été documenté, la plupart des études ont jusqu'à présent utilisé une approche psychométrique plutôt qu'une méthodologie se basant sur un modèle cognitif des fonctions exécutives. En effet, les tâches utilisées pour mesurer le fonctionnement exécutif dans la plupart des études sont issues de batteries normalisées et largement acceptées en clinique, sans toutefois que le choix de leur utilisation ne repose sur un rationnel théorique. En effet, ces tâches sont généralement conçues pour pouvoir détecter des différences dans la performance entre différents groupes cliniques, sans nécessairement viser à isoler un processus cognitif spécifique (Delis, et al., 2001). En plus de limiter la validité de construit de la mesure, cela a pour conséquence de nuire à l'identification adéquate des processus normaux et atteints chez les individus présentant un TDA/H, ce qui est essentiel à une meilleure compréhension de l'architecture cognitive dans le contexte du trouble. Une seconde étude réalisée dans notre laboratoire a ainsi visé à étudier le fonctionnement exécutif d'enfants avec un TDA/H à partir du modèle théorique du SAS. Cela a permis d'avoir une base théorique permettant d'opérationnaliser les fonctions exécutives et d'en interpréter les données en référant à un

cadre conceptuel (Sanscartier, 2010). Des enfants avec un TDA/H âgés de 6 à 13 ans ont ainsi été comparés à des enfants se développant typiquement sur une variété de tâches exécutives développées à partir du modèle du SAS, ou encore sélectionnées sur la base de leur correspondance avec les processus proposés dans le modèle. Les résultats ont mis en évidence une performance significativement inférieure des enfants du groupe TDA/H dans des tâches faisant appel à l'initiation, à la planification, à la correction des erreurs, à la flexibilité et à l'inhibition. Il était ainsi suggéré que les enfants avec un TDA/H présentent davantage de difficulté à générer et implanter une nouvelle stratégie pour réaliser une tâche de manière efficiente, ainsi qu'à contrôler et réajuster leur performance ou leur action. Ces résultats suggèrent ainsi un dysfonctionnement global du Système Superviseur et des mécanismes cognitifs de haut niveau dans le TDA/H pédiatrique (Sanscartier, 2010), ce qui est compatible avec les résultats des rares travaux s'étant également référés à ce modèle pour l'étude du fonctionnement exécutif d'individus avec un TDA/H (Bayliss & Roodenrys, 2000; Clark, Prior, & Kinsella, 2000; Shallice et al., 2002; Siklos & Kerns, 2004).

### **3.5 Marqueurs cognitifs du TDA/H**

Les données empiriques suggèrent donc la présence de nombreuses atteintes cognitives qui peuvent être observées conjointement aux symptômes comportementaux du TDA/H. La grande variété de déficits rapportés pourrait porter à croire à la présence d'un dysfonctionnement cognitif généralisé dans le contexte du trouble. Il importe toutefois de considérer que les différents résultats discutés jusqu'à présent sont issus de moyennes de groupe. Des travaux ayant porté une attention particulière à l'analyse des données individuelles des participants ont pour leur part permis de mettre en lumière la complexité du profil cognitif du TDA/H, lequel est caractérisé par une grande hétérogénéité interindividuelle (Coghill, Seth, & Matthews, 2014; Lambek et al., 2011; Nigg, Willcutt, et al., 2005). Ainsi, il a été observé qu'aucun des déficits cognitifs ayant été ciblés par les différentes études n'est systématiquement retrouvé en présence du trouble, c'est-à-dire qu'il serait présenté par tous les individus ayant la pathologie. À cet effet, Nigg, Willcutt, Doyle et Sonuga-Barke (2005) ont démontré que, lorsque les moyennes de groupes obtenues auprès d'enfants présentant un TDA/H sont comparées à celles d'enfants contrôles, la

performance des participants avec un TDA/H est significativement inférieure sur l'ensemble des mesures utilisées dans les études. Or, lorsque l'intérêt est porté sur l'analyse individuelle de chacune de ces mesures, rarement plus de la moitié de ceux-ci présente un déficit cognitif significatif (c.-à-d. égale ou inférieure au 10e percentile comparativement à la performance des participants contrôles). À titre d'exemple, lorsque les auteurs analysaient les performances individuelles à une mesure d'inhibition d'une réponse motrice, soit l'un des déficits étant postulé comme central au trouble, seulement 51% des enfants avec un TDA/H avaient une performance déficitaire. Toujours en lien avec l'hétérogénéité cognitive, plusieurs études ont démontré qu'une proportion d'enfants avec un TDA/H (variant de 20% à 30%) ne présenterait même aucun déficit sur l'ensemble des mesures leur ayant été administrées, suggérant ainsi qu'un sous-groupe d'individus avec le trouble puisse avoir un fonctionnement cognitif préservé (Coghill, Seth, & Matthews, 2014; Hanisch, Konrad, Günther, & Herpertz-Dahlmann, 2004; Lambek et al., 2011; Nigg, Willcutt, et al., 2005). Quant à ceux qui présenteraient des déficits cognitifs, la majorité échouerait uniquement une ou deux tâches, ce qui suggère que le déficit cognitif n'est pas généralisé mais plutôt spécifique à certaines fonctions (Coghill, Seth, & Matthews, 2014; Lambek et al., 2011; Nigg, Willcutt, et al., 2005).

Il est donc reconnu que le TDA/H ne se caractérise non pas par un déficit cognitif unique ou un affaïssement généralisé de la cognition, mais plutôt par une variété d'atteintes pouvant différer d'un individu à l'autre. Des auteurs ont ainsi émis l'hypothèse que le trouble puisse être caractérisé par certains marqueurs cognitifs plus fréquemment atteints, lesquels pourraient donner lieu à des sous-types neuropsychologiques du TDA/H. Ceux-ci seraient susceptibles de différer entre eux en termes d'origine étiologique, de phénotype, ou de trajectoire clinique (Nigg, Willcutt, et al., 2005; Sonuga-Barke et al., 2008; Willcutt, Doyle, et al., 2005). Les dernières années ont ainsi vu émerger un courant de littérature qui s'intéresse à l'identification de ces marqueurs cognitifs du TDA/H, aussi appelés endophénotypes, qui pourraient agir à titre d'intermédiaires dans la relation causale entre le génotype et le phénotype du trouble. Des critères ont été élaborés afin de tester les endophénotypes, ces derniers se devant d'être 1) héréditaires, 2) associés à la pathologie, 3) observés indépendamment du fait que les symptômes soient actifs ou non chez l'individu,

et 4) présenter un effet de co-ségrégation familial, c'est-à-dire être observés chez des apparentés ne rencontrant pas les critères diagnostics du trouble (Gottesman & Gould, 2003; Ritsner & Gottesman, 2009).

Bien qu'un endophénotype puisse être de différentes natures (p. ex. biologique, cognitif ou comportemental), les travaux s'étant intéressés à l'étude des endophénotypes du TDA/H se sont majoritairement concentrés sur le domaine cognitif. Ces études ont principalement examiné la présence d'atteintes cognitives chez des proches non affectés d'enfants avec un TDA/H, soit leurs parents ainsi que leurs frères et les sœurs. Elles ont tenté de vérifier si les atteintes cognitives étaient observées chez ces proches dans une plus grande proportion que ce qui est retrouvé chez des participants contrôles. Des effets de familiarité ont été observés pour des mesures d'inhibition motrice, de flexibilité, de variabilité de TR, de mémoire de travail, de traitement temporel de l'information et de vitesse d'exécution motrice (Kuntsi & Stevenson, 2001; Nigg, Blaskey, Stawicki, & Sachek, 2004; Nikolas & Nigg, 2015; Rommelse, Altink, Martin, et al., 2008; Rommelse, Altink, Oosterlaan, Beem, et al., 2008; Rommelse, Altink, Oosterlaan, Buschgens, et al., 2008; Thissen et al., 2015). Par ailleurs, ça ne semble pas être tous les déficits cognitifs retrouvés chez les enfants avec un TAD/H qui seraient partagés par les membres de leur famille. Dans une étude réalisée par Nigg, Blaskey, Stawicki et Sachek (2004), des effets de familiarité ont été observés pour la flexibilité, l'inhibition motrice et la variabilité, alors que ce n'était pas le cas pour la planification, le contrôle de l'interférence et la vitesse motrice. Ces résultats suggèrent donc que ce ne sont pas tous les corrélats neuropsychologiques du trouble qui seraient des candidats intéressants au titre d'endophénotype et que, malgré la grande diversité des atteintes cognitives retrouvées dans le TDA/H, certaines d'entre elles s'avèrent plus prometteuses pour identifier les origines étiologiques du TDA/H et leurs liens avec son phénotype comportemental. Certaines fonctions exécutives et attentionnelles, dont l'inhibition, la flexibilité, la mémoire de travail, l'alerte et la vigilance, ont ainsi été proposées comme potentiels endophénotypes en raison du fait qu'elles sont fréquemment observées comme étant atteintes chez les individus qui présentent le trouble, qu'elles ont des fondements neurobiologiques démontrés, qu'elles sont héritables et qu'elles ont montré des patrons de co-ségrégation familiale (Castellanos & Tannock, 2002; Nigg, 2010;

Rommelse, Geurts, Franke, Buitelaar, & Hartman, 2011). Toutefois, bien que ces fonctions soient présumées comme pouvant entretenir un lien avec les origines étiologiques du trouble, l'étude des endophénotypes du TDA/H n'en est qu'à ses débuts et le rôle de ces atteintes en lien avec l'émergence de la symptomatologie clinique demeure encore bien peu compris.

#### **4. Fonctionnement cognitif et symptomatologie clinique dans le TDA/H**

Les dernières années ont vu émerger des modèles intégratifs du TDA/H qui tentent d'expliquer le lien entre les différentes composantes de la pathologie, notamment le lien unissant les symptômes et la cognition. C'est le cas du modèle cognitif-affectif de Nigg et Casey (2005) dans lequel ces auteurs intègrent les données issues des neurosciences affectives et cognitives. En se basant sur les anomalies neuroanatomiques, neurocognitives et affectives observées chez les individus avec un TDA/H, ils proposent différentes trajectoires pouvant mener au phénotype comportemental du trouble. Parmi les trajectoires proposées, l'une d'elles cible plus spécifiquement le lien entre les atteintes cognitives et les symptômes de la pathologie. Cette trajectoire s'appuie sur la présence d'anomalies dans le fonctionnement des circuits frontal-striatal et frontal-cérébelleux, tous deux impliqués dans le contrôle cognitif. Les anomalies affectant ces réseaux engendreraient une variété de dysfonctions cognitives, telles des difficultés d'organisation de la réponse, de mémoire de travail, d'alerte et de traitement temporel de l'information, lesquelles donneraient lieu aux manifestations comportementales de désorganisation et d'inattention. Les auteurs proposent également deux autres trajectoires qui impliqueraient quant à elles une altération du circuit frontal-limbique, avec des répercussions davantage observées au niveau motivationnel et de la réponse d'approche (c.-à-d. de comportements orientés vers ou à l'écart de stimuli de l'environnement). Ces trajectoires permettraient pour leur part d'expliquer les manifestations d'impulsivité et certains comportements extériorisés fréquemment observés chez les individus avec le trouble (Nigg & Casey, 2005).

Bien que le modèle de Nigg et Casey n'ait jamais été testé dans son intégralité, certains travaux appuient partiellement la première trajectoire proposée. En effet, des analyses ont permis de démontrer que la présence d'atteintes exécutives prédit spécifiquement la

présence ou l'apparition ultérieure de symptômes d'inattention alors qu'elle ne contribue pas à prédire la présence de symptômes d'hyperactivité-impulsivité (Brocki, Eninger, Thorell, & Bohlin, 2010; Nigg, Stavro, et al., 2005; Thorell, 2007; Wahlstedt & Bohlin, 2010; Wählstedt, Thorell, & Bohlin, 2009; Willcutt, Brodsky, et al., 2005). Des résultats similaires ont été obtenus lorsque la mémoire de travail et le fonctionnement attentionnel, plus particulièrement la variabilité intra-sujet, sont mis en relation avec la symptomatologie clinique (Martinussen & Tannock, 2006; Wählstedt et al., 2009). Il semble donc que les déficits exécutifs retrouvés dans le TDA/H contribuent spécifiquement aux symptômes d'inattention, sans toutefois être associés au domaine d'hyperactivité et d'impulsivité. Or, les processus qui sous-tendent cette relation sont mal compris puisqu'il apparaît que la relation entre ces deux composantes n'est pas proportionnelle. Ainsi, les enfants présentant les déficits cognitifs les plus importants ne sont pas nécessairement ceux avec les symptômes comportementaux les plus sévères. En effet, rares sont les études qui ont permis d'identifier des corrélations entre les mesures de symptômes et la performance cognitive des individus avec un TDA/H, celles-ci étant généralement de faible magnitude ou totalement absentes (Coghill, Hayward, et al., 2014; Jonsdottir, Bouma, Sergeant, & Scherder, 2006; Sanscartier, 2010; Tillman, Eninger, Forssman, & Bohlin, 2011; Vaughn et al., 2011; Willcutt, Brodsky, et al., 2005). Pour leur part, Lambek, et al. (2010) ont comparé des enfants présentant un TDA/H avec déficits exécutifs à un groupe d'enfants avec un TDA/H dont le fonctionnement exécutif était intact. Ils observent que les deux groupes ne diffèrent pas quant aux symptômes TDA/H présentés. Ils concluent donc que les enfants avec des atteintes exécutives ne se retrouvent pas à l'extrémité maximale du continuum de sévérité du trouble et qu'ils ne présentent pas nécessairement les symptômes comportementaux les plus intenses. Ainsi, la relation qui unit les symptômes et la cognition semble être moins linéaire que présumée, la présence d'atteintes cognitives n'influençant que peu l'intensité avec laquelle s'exprime la symptomatologie clinique.

Plus récemment, différentes hypothèses ont été discutées dans la littérature quant à la nature du lien unissant la composante cognitive et clinique du trouble, adoptant plutôt une perspective développementale (Carr, Nigg, & Henderson, 2006; Halperin & Schulz, 2006; van Lieshout, Luman, Buitelaar, Rommelse, & Oosterlaan, 2013). Une première

proposition suggère que les déficits cognitifs soient une composante centrale et stable de la pathologie. Selon cette hypothèse, il est attendu que les déficits soient statiques et persistants, et qu'ils ne soient pas associés aux variations du phénotype ou à l'évolution symptomatique de la pathologie dans le temps (van Lieshout et al., 2013). À l'inverse, il est également suggéré que les déficits cognitifs puissent constituer un épiphénomène du trouble, ceux-ci pouvant alors varier en fonction de l'état clinique de l'individu (Carr et al., 2006). Certains auteurs vont même jusqu'à proposer que la normalisation du fonctionnement cognitif puisse avoir un rôle à jouer dans la rémission des symptômes (Halperin & Schulz, 2006).

À cet effet, Halperin et Schulz (2006) font une proposition théorique dans laquelle ils combinent ces différentes hypothèses et suggèrent que le TDA/H résulte de déficits cognitifs sous-corticaux et non exécutifs qui seraient stables indépendamment de l'évolution clinique du trouble. Ils suggèrent également que la maturation du cortex frontal et le développement des fonctions exécutives avec l'âge agissent comme moyens de compensation au déficit primaire. Cela pourrait alors expliquer la diminution des symptômes observés dans le cadre de la rémission du trouble, survenant généralement à la fin de l'adolescence. Inversement, un développement inadéquat des processus cognitifs contrôlés pourrait expliquer le maintien des symptômes chez certains individus. Bien que cette proposition soit intéressante, la littérature actuelle ne permet pas de valider une telle hypothèse, notamment en raison du peu d'études développementales s'étant intéressées à l'évolution de la cognition dans le TDA/H, et qui plus est, de sa relation avec l'évolution des manifestations cliniques.

### **5. Évolution cognitive dans le TDA/H**

À ce jour, très peu de travaux renseignent sur la manière dont s'effectue le développement cognitif dans le TDA/H. La plupart des études ayant souhaité caractériser le fonctionnement cognitif des individus avec un TDA/H se sont limitées à l'étude d'échantillons pédiatriques, le trouble ayant longtemps été considéré comme spécifique à l'enfance. Plus récemment, des travaux se sont penchés sur le fonctionnement cognitif d'adolescents (Günther et al., 2011; Hinshaw, Carte, Fan, Jassy, & Owens, 2007; Loo et al.,

2007; Martel, Nikolas, & Nigg, 2007) et d'adultes avec un TDA/H (Alderson, Hudec, Patros, & Kasper, 2013; Boonstra et al., 2005; Hervey, Epstein, & Curry, 2004; Schoeclin & Engel, 2005; Walker, Shores, Trollor, Lee, & Sachdev, 2000; Woods, Lovejoy, & Ball, 2002). Ceux-ci ont permis de démontrer des atteintes cognitives similaires à celles observées chez les enfants, soulevant l'hypothèse que les atteintes cognitives puissent être une caractéristique stable du trouble.

Quelques études longitudinales ont été menées dans les dernières années et tendent à appuyer l'hypothèse de la persistance des atteintes cognitives dans le TDA/H. Ainsi, en dépit du fait que la performance brute des participants avec un TDA/H s'améliore avec le temps, ces différentes études observent que ceux-ci, au moment de leur réévaluation, continuent de présenter une performance significativement inférieure à celle de contrôles (Biederman et al., 2009; Biederman, Petty, Doyle, et al., 2008; Coghill, Hayward, et al., 2014; Fischer, Barkley, Smallish, & Fletcher, 2005; Hinshaw et al., 2007; Skogli, Andersen, Hovik, & Oie, 2017; Vaughn et al., 2011). Ces résultats portent donc à croire que les atteintes cognitives se maintiennent dans le temps. Des aspects méthodologiques limitent par ailleurs les conclusions pouvant être tirées des études réalisées jusqu'à présent. En effet, la plupart d'entre elles ont mesuré le fonctionnement cognitif à partir d'une tâche unique ou d'un score composite regroupant la performance à de multiples tâches, confondant ainsi les différentes fonctions cognitives entre elles. Considérant qu'une variété d'atteintes cognitives a été observée dans le TDA/H, et que les différentes fonctions cognitives sont reconnues pour connaître un rythme de développement différent, il est possible de questionner la persistance de l'ensemble des déficits cognitifs observés dans le TDA/H ou une stabilité spécifique à certains d'entre eux. À cet effet, une des rares études ayant documenté l'évolution de différents marqueurs cognitifs du TDA/H à l'intérieur d'un même échantillon, observe un patron d'évolution qui diffère selon le marqueur (McAuley, Crosbie, Charach, & Schachar, 2014). Ces chercheurs ont comparé, lors de deux évaluations espacées par une période de cinq ans, la performance d'enfants avec un TDA/H à celle d'enfants contrôles sur des mesures de variabilité de TR, de mémoire de travail et d'inhibition. Ils ont observé qu'au moment de l'évaluation initiale, les enfants avec un TDA/H avaient des performances significativement inférieures que les contrôles sur

l'ensemble des trois mesures. Or, lors de la réévaluation, les participants avec un TDA/H se distinguaient uniquement des contrôles sur la mesure d'inhibition, suggérant que les atteintes de mémoire de travail et de variabilité se soient atténuées, et même normalisées avec le temps. Ces résultats amènent donc à croire que les différentes atteintes caractéristiques au trouble puissent avoir des trajectoires évolutives distinctes.

D'autre part, bien que les études longitudinales fournissent des informations sur la persistance des atteintes dans le temps, elles ne permettent pas de décrire la trajectoire cognitive de l'enfance à l'âge adulte. À cet effet, quelques études transversales se sont intéressées plus spécifiquement à l'étude de l'effet de l'âge sur la cognition de participants avec un TDA/H en comparant leur performance à celle de contrôles de différents groupes d'âge (Berger, Slobodin, Aboud, Melamed, & Cassuto, 2013; Biederman, Petty, Doyle, et al., 2008; Bourel-Ponchel et al., 2011; Günther, Jolles, Herpertz-Dahlmann, & Konrad, 2009; Gupta & Kar, 2009; Hong et al., 2010; Karalunas et al., 2017; Marx et al., 2010; Qian, Shuai, Chan, Qian, & Wang, 2013; Seidman et al., 2005; Slobodin, Cassuto, & Berger, 2015; Sowerby, Seal, & Tripp, 2011). Bien que les résultats ne soient pas toujours consensuels d'une étude à l'autre, la majorité d'entre elles identifient des atteintes chez les participants du groupe TDA/H les plus jeunes alors que la performance des participants plus âgés ne se distingue pas de celle des contrôles. Par exemple, Qian, Shuai, Chan, Qian, et Wang (2013) ont comparé le fonctionnement exécutif de participants TDA/H et de participants contrôles âgés de 7 à 15 ans. Ils observent que les enfants avec un TDA/H âgés de 7 à 12 ans réussissent moins bien à une tâche d'inhibition alors qu'à partir de l'âge de 13 ans, la performance des enfants du groupe TDA/H ne diffère plus de celle des contrôles. Le même patron d'effet lié à l'âge est observé pour la flexibilité, avec une performance des participants avec un TDA/H qui tend à se rapprocher de celle des contrôles dans les groupes les plus âgés. Des résultats similaires ont aussi été observés pour des tâches attentionnelles (Berger et al., 2013; Bourel-Ponchel et al., 2011; Günther et al., 2009), de mémoire de travail (Sowerby et al., 2011), et d'organisation (Hong et al., 2010), suggérant une possible atténuation des atteintes cognitives avec l'âge. Conséquemment, certains chercheurs ont proposé que les atteintes cognitives observées dans le TDA/H puissent être spécifiques à certaines périodes développementales et pas nécessairement observables tout

au long du développement (Drechsler et al., 2005; Günther et al., 2009). Dans une étude longitudinale où ils s'intéressent à l'évolution des capacités attentionnelles d'enfants avec un TDA/H sur une période de trois ans, Drechsler, Brandeis, Földényi, Imhol, et Steinhausen (2005) observent que ces derniers ont une performance significativement inférieure à une tâche d'alerte lorsqu'évalués à l'âge de 10 et 12 ans, mais que leur performance ne se distingue plus de celle des contrôles lorsqu'ils sont réévalués à l'âge de 13 ans. Ils suggèrent ainsi que cette atteinte puisse être observée spécifiquement pendant l'enfance, n'étant plus suffisamment sévère pour être détectée chez les préadolescents. Il est alors proposé que certaines fenêtres développementales soient plus propices à la détection de certains types d'atteintes cognitives caractéristiques au TDA/H, notamment pendant l'enfance.

Ces différents résultats ont amené certains chercheurs à discuter de l'hypothèse voulant que le fonctionnement cognitif des individus avec un TDA/H soit caractérisé par un retard neurodéveloppemental (Berger et al., 2013; Qian et al., 2013; Rajendran et al., 2013). L'hypothèse d'un retard de maturation a initialement été émise après qu'il ait été constaté que les enfants avec un TDA/H présentaient une immaturité comportementale, motrice et cognitive, comparativement à des enfants sans TDA/H du même âge. Il a alors été suggéré que le fonctionnement des enfants avec un TDA/H ne soit pas complètement anormal, mais simplement en retard par rapport au niveau attendu pour l'âge (Kinsbourne, 1973). Selon cette hypothèse, les atteintes cognitives seraient la conséquence d'une immaturité neurologique, laquelle pourrait être rattrapée au cours du développement, notamment lorsque surviendrait la maturation des régions préfrontales permettant une amélioration du contrôle cognitif. Cette hypothèse a reçu certains appuis empiriques, notamment au plan neurologique. Il a été observé que le développement cérébral des enfants avec un TDA/H s'effectue selon la même séquence que chez les enfants se développant typiquement, mais avec un décalage de plus ou moins deux ans (Shaw et al., 2007; Shaw et al., 2012). Dans l'étude de Qian et al. (2013) précédemment décrite, les auteurs observaient non seulement une atténuation des atteintes cognitives avec l'âge, mais également que la performance des participants avec un TDA/H d'un groupe d'âge donné était équivalente à celle des contrôles du groupe d'âge inférieur (+/- 2 ans) pour les mesures d'inhibition et de flexibilité. Leurs

résultats appuient ainsi la proposition selon laquelle le fonctionnement exécutif des individus avec un TDA/H serait caractérisé par un effet de décalage, lequel semble se résorber avec le temps. Néanmoins, leurs travaux se restreignent à l'étude du fonctionnement exécutif et ne permettent pas de généraliser les résultats à l'ensemble du fonctionnement cognitif des individus qui présentent le trouble.

En somme, il n'y a à ce jour pas de portrait clair de la trajectoire évolutive de la cognition chez les individus avec un TDA/H. Certaines études suggèrent une stabilité des atteintes cognitives (Biederman et al., 2007, 2009; Biederman, Petty, Doyle, et al., 2008; Coghill, Hayward, et al., 2014; Fischer et al., 2005; Gupta & Kar, 2009; Hinshaw et al., 2007; Seidman et al., 2005; Skogli et al., 2017; Vaughn et al., 2011). D'autres proposent une atténuation des difficultés cognitives avec le développement (Bourel-Ponchel et al., 2011; Drechsler et al., 2005; Günther et al., 2009; Miller, Loya, & Hinshaw, 2013; Qian et al., 2013; Rajendran et al., 2013; Sowerby et al., 2011). Par ailleurs, les différentes limites méthodologiques discutées tout au long du présent chapitre compliquent grandement la mise en commun des résultats de ces différentes études, ce qui nuit à l'élaboration de conclusions portant sur le patron d'évolution cognitive dans le TDA/H. À cela s'ajoutent des échantillonnages se composant fréquemment de participants présentant de vastes étendues d'âge (p. ex. 6-17 ans), sans toutefois que les effets liés à l'âge ne soient considérés dans l'interprétation des résultats. De nombreux changements développementaux sont connus pour affecter le fonctionnement cognitif pendant l'enfance, l'adolescence, et même le début de l'âge adulte (Best & Miller, 2010; Diamond, 2002; Korkman, Lahti-Nuutila, Laasonen, Kemp, & Holdnack, 2013). L'absence de considération pour ceux-ci dans les études de caractérisation cognitive limite grandement la compréhension pouvant être faite des processus développementaux survenant au niveau cognitif dans le contexte du TDA/H. De plus, la plupart des études ayant souhaité caractériser l'évolution cognitive de participants avec un TDA/H se sont restreintes à l'étude d'échantillons couvrant l'enfance et l'adolescence. Sachant que le développement cérébral et cognitif se poursuit jusqu'au début de l'âge adulte (Gogtay et al., 2004), et particulièrement dans un contexte où une hypothèse de retard de maturation est soulevée, il apparaît essentiel que des études ultérieures incluant de jeunes adultes soient effectuées

pour avoir un portrait complet de l'évolution cognitive dans le TDA/H, et ce, tout au long du développement.

### **6. Influence de la cognition sur la trajectoire clinique**

Si la littérature actuelle informe peu sur la manière dont évolue la cognition dans le TDA/H, un nombre encore plus limité d'études prospectives ont tenté de mettre en lien le développement cognitif d'individus avec un TDA/H avec l'évolution de leurs symptômes cliniques (Biederman et al., 2009; Coghill, Hayward, et al., 2014; McAuley et al., 2014; Miller et al., 2013; Rajendran et al., 2013; Vaughn et al., 2011). Jusqu'à présent, quelques études ont tenté de comparer le fonctionnement cognitif des participants avec un TDA/H selon leur trajectoire d'évolution clinique, en adoptant une approche dichotomique. Ainsi, une comparaison était effectuée entre le fonctionnement neuropsychologique des participants selon qu'ils présentaient un TDA/H persistant ou en rémission. Les résultats des études ayant employé cette méthodologie sont assez consensuels à l'effet que les participants dont le TDA/H est en rémission ne diffèrent pas, quant à leurs performances cognitives, des participants dont le TDA/H est persistant. Les deux groupes de participants continuent généralement de présenter un fonctionnement cognitif qui est diminué comparativement à celui des contrôles. Les résultats montrent également que les participants en rémission ne connaissent pas une plus grande amélioration de leur fonctionnement cognitif avec le temps (Biederman et al., 2009; McAuley et al., 2014). Cela suggère donc que les atteintes cognitives soient une caractéristique persistante et indépendante de l'évolution clinique du trouble.

Bien que l'utilisation d'une classification dichotomique constitue une approche intéressante, celle-ci peut toutefois avoir pour effet de minimiser les trajectoires d'évolution clinique du TDA/H. En effet, une majorité de jeunes adultes continue de présenter des symptômes et des difficultés fonctionnelles au quotidien sans nécessairement satisfaire aux critères diagnostiques du trouble (Biederman, Petty, Evans, et al., 2010). De la même manière, des individus peuvent voir leurs symptômes diminuer de manière considérable, sans pour autant être considérés comme étant en rémission du trouble. L'utilisation d'une approche dimensionnelle apparaît alors des plus pertinentes afin de bien capter le

continuum de variations symptomatiques, ainsi que leurs liens avec les changements cognitifs. À notre connaissance, seules trois études ont examiné l'association entre la trajectoire cognitive des individus avec un TDA/H et l'évolution de leurs symptômes, en utilisant une telle approche (Coghill, Hayward, et al., 2014; Miller et al., 2013; Rajendran et al., 2013). Miller, Loya, et Hinshaw (2013) ont suivi prospectivement un échantillon de filles avec un TDA/H sur une période de 11 ans. Ils ont observé que l'amélioration de la performance à une tâche de fonctionnement exécutif global (Figure complexe de Rey-Osterrieth, Osterrieth, 1944) était associée à une diminution des symptômes d'hyperactivité-impulsivité. Ils n'observaient toutefois pas d'association entre l'amélioration de l'attention soutenue, de la mémoire de travail et les changements s'opérant sur le plan des symptômes d'inattention ou d'hyperactivité-impulsivité. Pour leur part, Rajendran et al. (2013) ont procédé au suivi longitudinal, sur une période de quatre ans, d'enfants d'âge préscolaire (3-4 ans) présentant des symptômes de TDA/H. Les résultats montrent qu'une amélioration de la performance cognitive globale, représentée par le score moyen obtenu suite à l'administration d'une batterie cognitive fréquemment utilisée en clinique (Developmental Neuropsychological Assessment; Korkman, 1998), était associée à une diminution de la sévérité des symptômes de TDA/H dans le temps. Ils suggéraient alors que les changements cognitifs survenant chez les enfants avec un TDA/H soient associés au patron de persistance des symptômes comportementaux. Finalement, les résultats obtenus par Coghill, Hayward, Rhodes, Grimmer, et Matthews (2014) montrent pour leur part une absence de relation entre l'amélioration à une tâche attentionnelle (CPT; Conners & Staff, 2000) et l'évolution des symptômes de TDA/H dans un échantillon de garçons diagnostiqués avec le trouble (7-15 ans) suivis prospectivement sur une période de quatre ans. Ces résultats ont amené les auteurs à suggérer que les trajectoires évolutives de ces deux composantes du trouble soient relativement indépendantes.

En somme, les résultats obtenus jusqu'à présent sont inconsistants et permettent difficilement de déterminer si la trajectoire d'évolution cognitive est associée à la trajectoire clinique du trouble. Les évidences disponibles jusqu'à présent tendent davantage à suggérer que les atteintes cognitives soient observées indépendamment de l'évolution de la symptomatologie clinique. D'autres études s'avèrent toutefois nécessaires avant de

pouvoir tirer une telle conclusion, lesquelles auraient tout avantage à s'intéresser à l'évolution des fonctions ciblées comme marqueurs cognitifs du trouble puisque ceux-ci sont postulés comme pouvant être impliqués dans l'émergence des manifestations comportementales du trouble.

## **7. Principaux constats**

En somme, le TDA/H est un trouble neurodéveloppemental caractérisé à la fois par la présence de symptômes comportementaux et d'atteintes au plan cognitif. Ces dernières varient toutefois grandement d'un individu à l'autre, ce qui rend difficile l'établissement d'un profil cognitif spécifique au TDA/H (Nigg, Willcutt, et al., 2005; Willcutt, Doyle, et al., 2005). Certaines atteintes ont néanmoins été ciblées comme de potentiels marqueurs cognitifs du TDA/H, c'est-à-dire qu'elles pourraient intervenir dans le lien causal qui unit les facteurs étiologiques du trouble et ses manifestations comportementales (Castellanos & Tannock, 2002; Doyle, Willcutt, et al., 2005; Rommelse et al., 2011). Or, de nombreuses limites méthodologiques interfèrent avec la compréhension que les chercheurs se font du profil de fonctionnement cognitif dans le TDA/H et de sa relation avec la symptomatologie.

D'autre part, l'étude du TDA/H est complexifiée par sa nature développementale. Si la trajectoire clinique a été largement décrite au cours des dernières décennies, peu de données sont disponibles quant à l'évolution de sa composante cognitive. Différentes hypothèses sont émises, suggérant notamment que les atteintes cognitives puissent 1) être une composante stable du trouble (Biederman et al., 2009; Coghill, Hayward, et al., 2014; Hinshaw et al., 2007; Seidman et al., 2005), 2) être spécifiques à certaines périodes développementales (Drechsler et al., 2005; Günther et al., 2009), ou encore 3) s'inscrire dans le contexte d'un retard de maturation qui pourrait s'estomper avec le temps (Qian et al., 2013; Rajendran et al., 2013). Il apparaît toutefois prématuré de conclure à l'une ou l'autre de ces hypothèses et des études futures sont nécessaires afin de documenter les trajectoires développementales des principales fonctions cognitives impliquées dans la pathologie.

Enfin, bien qu'il semble exister un lien entre les déficits cognitifs et la symptomatologie du TDA/H, le processus par lequel ces deux facettes du trouble sont liées demeure encore méconnu. Les études s'étant intéressées à cette relation durant l'enfance suggèrent que la sévérité des déficits cognitifs à un moment précis ne soit pas représentative de l'intensité de la symptomatologie (Lambek et al., 2010; Rommelse, Altink, Martin, et al., 2008; Sanscartier, 2010). De plus, les études s'étant intéressées à cette question de façon longitudinale sont peu nombreuses, obtiennent des résultats inconsistants, et présentent des limites méthodologiques qui interfèrent avec les conclusions pouvant être tirées (Biederman et al., 2009; Coghill, Hayward, et al., 2014; McAuley et al., 2014; Miller et al., 2013; Rajendran et al., 2013). Il est désormais bien établi que certains individus voient leurs symptômes diminuer avec l'avancement en âge alors que d'autres continuent de répondre au diagnostic de TDA/H tout en vivant au quotidien avec des impacts fonctionnels liés à la pathologie (Barkley, 2016; Biederman, Petty, Evans, et al., 2010). La question demeure toutefois à savoir si les changements cognitifs s'opérant au fil du temps, et ce au niveau des différentes fonctions ciblées comme marqueurs cognitifs du trouble, pourraient être liés à l'évolution du profil clinique du TDA/H.

## **8. Objectifs et structure de la thèse**

La présente thèse a donc pour objectif principal de documenter la trajectoire de cinq fonctions cognitives ciblées comme de potentiels marqueurs cognitifs du TDA/H et d'en examiner le lien avec l'évolution des symptômes comportementaux du trouble. Deux études empiriques, aux devis complémentaires, ont été effectuées afin de décrire le patron d'évolution de l'alerte, la vigilance, l'inhibition, la flexibilité et la mémoire de travail chez des participants avec un TDA/H, ainsi que leurs liens avec les changements s'opérant sur le plan de la symptomatologie clinique. La thèse souhaite par ailleurs répondre à des limites méthodologiques importantes de la littérature portant sur la caractérisation cognitive du TDA/H. Ainsi, la sélection des participants composant les échantillons de chacune des études s'est effectuée selon une procédure clinique rigoureuse, s'appuyant sur les lignes directrices d'évaluation du TDA/H (Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance, 2010). De plus, les tâches utilisées pour mesurer les différentes fonctions cognitives ont été sélectionnées spécifiquement parce qu'elles ont été

développées à partir de modèles théoriques de la cognition et conçues pour permettre l'évaluation de processus cognitifs isolés.

La thèse a été rédigée sous forme d'articles empiriques qui sont présentés dans les différents chapitres. Le premier article, présenté dans le chapitre II, s'intitule « *The Influence of Age on Cognitive Functioning in Patients With ADHD* » et présente les résultats issus d'un devis transversal s'étant intéressé à comparer la performance cognitive de participants avec un TDA/H âgés entre 6 et 22 ans à celle de participants contrôles. Plus précisément, cette première étude souhaitait confirmer la présence d'atteintes cognitives, lesquelles se définissent comme la présence de performances inférieures chez les participants avec un TDA/H dans le contexte de la présente thèse, au niveau des cinq fonctions identifiées comme potentiels marqueurs cognitifs du trouble et à vérifier si ces atteintes étaient observables à tout moment du développement.

Le deuxième article, présenté dans le chapitre III, s'intitule « *The Evolution of Cognitive Functioning and its Association With Clinical Evolution in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Prospective Study* ». Il présente les résultats d'un devis longitudinal s'étant intéressé à l'évolution de ces cinq fonctions cognitives en suivant prospectivement un échantillon d'enfants avec un TDA/H sur une période d'approximativement neuf ans. Cette étude avait pour premier objectif d'examiner les changements cognitifs se produisant chez les participants au niveau de ces différentes fonctions, et ce, de l'enfance à la fin de l'adolescence. Plus précisément, elle souhaitait vérifier si les différentes atteintes s'atténuaient, s'accroissaient, ou encore persistaient dans le temps. Un second objectif visait pour sa part à examiner la présence d'une association entre l'évolution de ces fonctions cognitives et celle des symptômes de TDA/H, afin de vérifier si une amélioration de la cognition est associée à une réduction de la symptomatologie clinique chez des participants diagnostiqués avec le trouble.

Le chapitre IV se veut finalement une discussion générale portant sur les différents résultats obtenus et leurs apports à la littérature sur la neuropsychologie du TDA/H. Les implications méthodologiques, théoriques et cliniques y sont également discutées.

## **CHAPITRE II**

**Effet de l'âge sur le fonctionnement cognitif de patients avec un Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDA/H)**

## RÉSUMÉ

**Objectif:** Le trouble déficitaire de l'attention s'accompagne fréquemment d'atteintes cognitives dont la trajectoire développementale n'est que peu documentée. Cette étude a souhaité étudier le patron d'atteintes présenté par des participants avec un TDA/H, de l'enfance à l'âge adulte. **Méthode :** Soixante-neuf participants avec un TDA/H (6 à 22 ans) et 103 participants contrôles, répartis dans six groupes d'âge, ont complété des tâches permettant de mesurer l'alerte, la vigilance, l'inhibition, la flexibilité et la mémoire de travail. **Résultats:** Lorsque comparés aux contrôles, les participants avec un TDA/H présentaient une atteinte de toutes les fonctions, à l'exception de la mémoire de travail. Certaines fonctions ont toutefois été trouvées comme influencées par l'âge chez les participants avec un TDA/H, la flexibilité étant atteinte uniquement chez les enfants alors que la vigilance était déficitaire spécifiquement chez les participants les plus âgés. **Conclusions:** Les individus avec un TDA/H présentent des atteintes cognitives, lesquelles ne s'expriment toutefois pas de manière constante dans le temps. Ces résultats suggèrent que le profil cognitif du TDA/H puisse être influencé par des effets développementaux et soulèvent des considérations pour l'interprétation des résultats des études de groupe dont les échantillons couvrent une vaste étendue d'âge.

## **The Influence of Age on Cognitive Functioning in Patients With ADHD**

Pascale Vézina<sup>1-2</sup>, Annie Sanscartier<sup>2</sup>, Chantal Mérette<sup>1-2</sup>, Valérie Jomphe<sup>1</sup> & Nancie  
Rouleau<sup>1-2\*</sup>

<sup>1</sup> CERVO Brain Research Center, Quebec,

<sup>2</sup> Laval University, Quebec, Canada

Correspondence concerning this article should be addressed to Nancie Rouleau, Ph.D.

Director of MANDALAB (Mindfulness AND Attention LAB), CERVO Brain Research  
Center, 2601 Chemin de la Canardière (F-2472), Quebec, Quebec G1J 2G3, Canada. Email:

[nancie.rouleau@psy.ulaval.ca](mailto:nancie.rouleau@psy.ulaval.ca)

## Abstract

**Objective:** ADHD is known to be associated with cognitive impairments. However, little is known about their persistence over developmental stages. The aim of this study was to examine cognitive impairments in participants with ADHD, from childhood to emerging adulthood. **Method:** Sixty-nine participants with ADHD (6-22 years) and 103 controls divided into six age groups completed theory-driven tasks to assess alertness, vigilance, working memory, inhibition and set shifting. **Results:** Compared to controls, participants with ADHD were impaired as a group in all processes except working memory. Analysis by age group revealed that cognitive functioning is selectively influenced by age in ADHD, with set shifting impaired in childhood while vigilance only in adolescence and adulthood. **Conclusion:** ADHD is characterised by cognitive impairments but some functions appear to be impaired at specific ages. These results suggest that the cognitive profile of patients with ADHD may differ over developmental stages and group studies with wide age ranges should be interpreted cautiously.

Key words: ADHD, development, executive functions, attention, cognition

## **Introduction**

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by developmentally atypical levels of inattention, hyperactivity and impulsivity (American Psychiatric Association, 2013). In recent decades, ADHD has been associated with cognitive impairments, which are now recognized as an important component of the disorder (Pennington & Ozonoff, 1996; Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone, & Pennington, 2005). The effect of such cognitive anomalies on clinical presentation is not yet understood, especially their relationship with behavioral symptoms. Some authors have suggested that, as cognitive endophenotypes (Gottesman & Gould, 2003), cognitive impairments could contribute as a causal factor, acting between genotype and phenotype of ADHD (Doyle, Willcutt, et al., 2005). It has also been suggested that cognitive impairments might be involved in the evolution and remission of symptoms (Halperin & Schulz, 2006). However, to understand how cognitive dysfunctions affect the expression and evolution of symptoms, it is essential to understand their proper developmental trajectories, which are still poorly documented.

As a neurodevelopmental disorder, ADHD and its expressions are prone to change over time. This has been clearly observed with inattentive, impulsive and hyperactive symptoms, which frequently decrease in adolescence and emerging adulthood (Faraone et al., 2006). However, very few studies have investigated age-related effects on cognitive functioning of individuals with ADHD. Qian, Shuai, Chan, Quian, and Wang (2013) examined the developmental trajectories of executive functions within a sample of children with ADHD aged 7 to 15 years-old. They found that children with ADHD performed significantly worse on an inhibition task than controls in age groups 7 to 12 years-old but did not show such a difference after age 13. Other studies reported similar age-related effects for working memory (Sowerby et al., 2011), attention (Berger et al., 2013; Bourel-Ponchel et al., 2011; Günther et al., 2009) and other executive functions (Hong et al., 2010; Qian et al., 2013). This suggests that differences in cognitive functioning between individuals with ADHD and controls could manifest differently according to age group and attenuate with age as a result of brain maturation. However, other cross-sectional studies did not find such results

(Biederman, Petty, Doyle, et al., 2008; Gupta & Kar, 2009; Marx et al., 2010; Seidman et al., 2005; Slobodin et al., 2015). Longitudinal studies have also demonstrated that although performance improved over time, participants with ADHD still underperformed controls when assessed in adulthood (see van Lieshout et al., 2013, for a review), which suggests that cognitive dysfunctions could be stable and persistent over the course of the disorder.

Thus, the literature does not contain any studies providing a clear picture of cognitive developmental trajectories of ADHD. The inconsistencies found between studies could be the result of some methodological issues. First, the diagnostic procedure for ADHD varies widely between studies and often relies on a single rating scale. A careful diagnosis procedure is essential to ensure the validity of the diagnosis and to limit variance in the results. Second, cognitive tools used in the literature were mostly selected from clinical protocols, with tasks known to solicit multiple cognitive processes. However, while clinical neuropsychologists use several tasks to test the convergence of results to confirm their hypotheses, research settings do not allow for such extended assessments and interpretations. As previously recommended, better identification of deficits requires neuropsychological tasks designed to capture isolated constructs as defined by modern cognitive theories (Willcutt, Brodsky, et al., 2005). Another limitation is that very few studies assessed multiple cognitive domains in the same sample, which complicates the identification of processes postulated as being involved in ADHD. It is now recognized that ADHD is not characterized by a single cognitive deficit but is quite heterogeneous, which needs to be considered by studying several markers within a same sample. Finally, and most importantly, cross-sectional group studies attempting to characterize cognition mostly used participants with wide age ranges, during which various developmental changes are known to occur. Averaging their data may result in a loss of information about developmental effects and increase the variability of the results, limiting the power to detect differences associated with age.

Previous studies done by our laboratory aimed to characterize attentional and executive functioning in children with ADHD, with a particular effort to address these

methodological limitations. According to neuropsychological frameworks (Shallice, 2002; Van Zomeren & Brouwer, 1994), the cognitive performance of children with ADHD, from 6 to 13 years old, was assessed and we found impairments in alertness, vigilance, selective and divided attention, planning, inhibition, set shifting and error correction (Sanscartier, 2010). However, the fundamental question concerning the evolution of these impairments remains.

Some of these cognitive impairments have been targeted as candidate endophenotypes of ADHD since they meet a large number of criteria, i.e. are frequently and robustly reported as impaired, found to be heritable and associated with patterns of familial cosegregation (see Rommelse et al., 2011, for a review). Among the promising candidates are alertness, vigilance, working memory, inhibition and set shifting abilities. As these processes have been particularly identified as candidate endophenotypes of ADHD, it is a clear indication that they should be considered in a study assessing the impact of age on cognitive performance of patients. Hence, the present study aimed to investigate alertness, vigilance, working memory, inhibition and set shifting across development (6 to 22 years) in a carefully diagnosed sample of participants with ADHD, using theory-driven tasks previously demonstrated to capture these specific cognitive processes.

## **Methods**

### **Participants**

A total of 69 participants diagnosed with ADHD, aged from 6 to 22 years, participated in the study. Participants were recruited from our outpatient university clinic and elementary schools in Quebec City (Canada). To be included, participants had to have already been diagnosed as having ADHD by a psychologist or physician. The diagnosis was reassessed and confirmed by our team using the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children–Present and Lifetime Version (K-SADS-PL; Kaufman, Birmaher, Brent, Rao, & Ryan, 1996) or the Structured Clinical Interview (SCID; Spitzer, Williams, Gibbon, & First, 1992) with the K-SADS ADHD module for participants 18 years and over. The interview was conducted by a doctoral student in psychology (AS, PV), supervised by a certified psychologist (NR). In addition, Conners' rating scales were

completed by two informants, i.e. by a parent and a teacher for participants 6 to 17 years old (Conners, 1997; Conners, Pitkanen, & Rzepa, 2011) and by the participants themselves and a relative for participants 18 and over (Conners, Erhardt, & Sparrow, 1999). When the participant used psychostimulant medication, raters were instructed to evaluate days without medication or when it was less effective (e.g. end of day). Participants had to meet the criteria for ADHD according to the DSM-IV-TR and have a T score > 65 on the DSM inattentive or hyperactive subscale of Conners' rating scales. Exclusion criteria were: 1) being diagnosed with a neurological or major psychiatric disorder (psychosis, bipolar disorder, etc.), and 2) having an overall IQ lower than 80, assessed with the WISC-IV (Wechsler, 2003) or the WASI (Wechsler, 1999). Participants with comorbid disorders frequently associated with ADHD, such as minor anxiety and learning difficulties, were not excluded to ensure the generalizability of the results. Ten of the 69 participants did not complete the entire protocol but only the working memory task.

A control group of 103 participants, balanced for age and gender, was recruited through advertisements and in elementary schools. Exclusion criteria were the same as for participants with ADHD, in addition to: 1) meeting ADHD diagnostic criteria, assessed with the same clinical procedure, 2) being related in the first degree to a person with ADHD (first-degree siblings are likely to present the same cognitive impairments), and 3) having significant language and learning disorders. Twenty-one of the 103 participants completed only the working memory task. To examine age-related effects on performance, participants with ADHD and controls were divided into six age groups as follows: 6-7 ( $N=$  11 and 17, ADHD and controls, respectively), 8-9 ( $N=$  12 and 20), 10-11 ( $N=$  15 and 25), 12-14 ( $N=$  10 and 17), 15-18 ( $N=$  12 and 14), and 19-22 ( $N=$  9 and 10). Mean age of ADHD and controls was equivalent in each age group.

## **Materials**

Cognitive functions were assessed with tasks selected according to neuropsychological frameworks and designed to capture specific cognitive processes. Measures are described below, according to the Van Zomeren and Brouwer model and the Supervisory Attentional

System (SAS) model, respectively (see Van Zomeren & Brouwer, 1994, and Shallice, 2002, for details).

### **Attentional processes**

The Test of Attentional Performance for adults (TAP; 15 to 22 years; Zimmermann & Fimm, 1995) and children (KITAP; 6 to 14 years; Zimmermann et al., 2005) are two comparable age-adapted computerized batteries developed according to the Van Zomeren & Brouwer attentional classification. Subtests address each attentional process separately, including alertness and vigilance, among other processes.

#### ***Alertness.***

Alertness refers to the capacity to activate and maintain a basic level of arousal in order to respond to a stimulus (Van Zomeren & Brouwer, 1994). ADHD has been associated with irregular alertness, shown by greater variability in response times (RT) (Epstein et al., 2011). The Alertness subtest (KITAP, TAP) was used to assess RT variability. Participants were instructed to press a response key as quickly as possible when a witch or a cross (for KITAP and TAP, respectively) appeared at the center of the screen. Task durations were 1.5 min and 5 min. The TAP includes two conditions measuring tonic and phasic alertness, but to be compatible with the KITAP, only the score of the tonic condition was used. Mean standard deviation of RTs (SDRT) was used as the measure of RT variability.

#### ***Vigilance.***

Vigilance refers to the capacity to maintain attention over an extended period of time when the occurrence of a target is low (Van Zomeren & Brouwer, 1994). It was assessed with the Vigilance subtest (KITAP, TAP). In the adult version, two superposed rectangles were presented in the center of the screen and alternately filled with a pattern. Participants were instructed to press a response key as quickly as possible when an irregularity was detected in the sequence. Task duration was 30 min for a total of 1200 stimuli (36 targets). The KITAP duration was 15 min, with a white-eyed ghost appearing in the middle of the screen at regular intervals. Some ghosts were presented with orange eyes and participants were instructed to press the key when this happened (24 targets over 300 stimuli). Tasks were

divided into three blocks for which mean RTs and omission error rates were obtained. With vigilance impairment being theoretically defined as a decline in performance over time, we used the following formula to calculate the % decline for both RTs and omissions:

$$\frac{\text{Mean performance block 3} - \text{Mean performance block 1}}{\text{Mean performance block 1}} \times 100$$

To avoid a trade-off effect between RTs and errors, the % decline for RTs and errors were averaged and used as a single vigilance measure.

### **Executive functions**

Executive functions are involved in novel or demanding situations (Shallice, 2002). The SAS is the most complete and up-to-date model of executive functions in the cognitive neuropsychological literature. Experimental tasks, developed according to the SAS, were used to assess inhibition, set shifting and working memory.

#### ***Inhibition.***

Inhibition refers to the ability to suppress an automatic or conflicting response triggered by a situation (Burgess & Shallice, 1996b). French adaptations of the Hayling Test (Burgess & Shallice, 1996b) and the version for children, the Junior Hayling Sentence Completion Test (Shallice et al., 2002), were produced by our research team (Sylvie Belleville, Rouleau, & Van der Linden, 2006; Nancie Rouleau, 1998; Sanscartier, 2010). A set of sentences with the last word missing were read to the participants. Sentences provided a semantically constrained context, i.e. that rapidly and automatically induced a particular ending-word. In the control condition, participants had to complete sentences as fast as they could with the correct word (e.g. “If you cannot see properly you should wear...*Glasses*”). This ensured their non-executive ability to access the automatic response. In the second condition, participants were asked to inhibit the automatically-activated word and complete the sentence with another word, which had to be neither semantically related to the sentence nor possible (e.g. “At the traffic lights, you have to stop when the light is...*Desk*”). According to the original Hayling procedure (Burgess & Shallice, 1996b), an inhibition

error score was calculated for Part B (0 = unrelated and not possible word, 1 = semantically related word, 3 = the uninhibited automatically-activated word) and used as the inhibition measure.

### ***Set shifting.***

Set shifting refers to the ability to change the action plan or alternate between tasks, operations or mental sets, when required by the situation (Shallice, Stuss, Picton, Alexander, & Gillingham, 2008). This was assessed with the Brixton Test (Burgess & Shallice, 1996a), in which 10 circles in two rows were displayed on a card. One circle was filled and its position changed from card to card according to a predetermined rule. Participants were asked to predict its position on the next card. The rule changed without warning after a certain number of trials, requiring participants to change their strategy. The Junior Brixton Spatial Attainment Test (Shallice et al., 2002), which uses turtles instead of circles as stimuli, was used with 6 to 14 year-olds. The percentage of perseverative errors, which is thought to reflect difficulty in shifting mental sets (Luria, 1966), was used as the set shifting measure.

### ***Working memory.***

Working memory (WM) allow to maintain and mentally manipulate information for a few seconds in order to perform a given task (Baddeley, 2000). Slave systems maintain information, and a central executive updates and manipulates this information. The central executive is thought to be more specifically impaired in ADHD (Martinussen et al., 2005). In the present study, WM was measured with the Alpha Span (Belleville, Rouleau, & Caza, 1998), developed by our research team several years ago and now used in several research protocols and by clinicians. First, participants' word span (longest list of words correctly recalled in 50% of the trials) was assessed. Next, participants were tested using individually-adjusted lists (their word span minus one word) to control for inter-individual variability in memory capacity (Belleville, Rouleau, Van der Linden, & Collette, 2003). In the serial condition (direct recall), participants were asked to recall words in the order of presentation. In the alphabetical condition, participants had to manipulate the maintained words so as to recall them in alphabetical order. Each condition included ten trials. To

control for attentional fatigue, an ABBA design was used, starting with the first five direct recall trials, followed by the ten alphabetical recall trials, and finally the last five direct recall trials. The percentage of words correctly recalled (words and order) was calculated for each condition. To isolate the contribution of the central executive, a working memory manipulation cost was calculated (see Belleville et al., 2003). Manipulation cost was used as the WM variable.

### **Procedure**

First, all participants went through a comprehensive clinical assessment. Assessment of the participants with ADHD was completed in the laboratory while controls were interviewed on the phone. Forms were completed during this session or sent by mail. Neuropsychological testing was subsequently completed during a 2-hour laboratory session. The session was divided into two blocks (A and B), counterbalanced between participants. The order of tests was fixed within the blocks. Participants were asked to discontinue medication for 24 hours prior to the neuropsychological testing. Four participants could not discontinue their medication (atomoxetine and guanfanine). Their exclusion from the analysis did not change the results.

### **Data analysis**

To investigate group effects as well as the impact of age on performance on the tasks, an ANCOVA was performed using the MIXED procedure of SAS/STAT, version 9.4 for Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Factors studied were the experimental group (ADHD, controls) and the age (6-7, 8-9, 10-11, 12-14, 15-18, and 19-22). Analyses were performed with a critical  $p$  value of .05 (two-tailed tests). Gender was entered as a covariate in all analyses since the distribution of males and females was not equivalent from one age group to the next. Interaction between factors (Age x Group) was studied to verify if differences between the ADHD and control groups varied with age. When the interaction term was significant, subsequent post-hoc t-tests were performed within age group to analyze experimental group effect. When the interaction term was not significant, a model without interaction was retained to compare the groups regardless of age. To facilitate the comparison of differences between the ADHD group and controls, effect sizes

(ES) were calculated using the difference in adjusted means, divided by a pooled standard deviation. The pooled standard deviation was obtained by dividing the standard error of the difference by the square root of  $(1/n_{ADHD}) + (1/n_{controls})$  (Kelley, 2007).

## Results

As seen in Table 1, participants with ADHD and controls did not differ on age, gender or socioeconomic status (Blishen, Carroll, & Moore, 2008). As frequently observed in the literature (Frazier, Demaree, & Youngstrom, 2004) and as expected without medication, IQ was slightly lower in the ADHD group but was still within the norms. Secondary analyses were conducted with IQ as a covariate but it did not change the results.

---

Insert Table 1 about here

---

Means and standard deviations of both groups on each cognitive variable are shown in Table 2. An ANCOVA was performed to verify whether participants with ADHD underperformed controls on the five cognitive functions and whether group differences were influenced by age.

---

Insert Table 2 about here

---

For alertness, the interaction term did not reach significance but a main effect of experimental group was observed, suggesting that the total sample of participants with ADHD had greater RT variability (Table 3).

A significant Age x Group interaction was found for vigilance. Post-hoc tests showed that the performances of 6-14 year-old participants with ADHD and controls did not differ while 15 to 22 year-old participants in the ADHD group performed significantly worse than controls (Table 3). As illustrated in Figure 1, not only did performance of adolescents and young adults with ADHD differed from controls, large effect sizes were found suggesting

important differences in vigilance performance between ADHD and control groups specifically by age 15 and is characterised by large effect sizes.

There was no interaction effect found for the inhibition error score but the main effect of experimental group was significant (Table 3). The performance of participants with ADHD was worse than that of controls, independent of age group. To ensure that this result was not attributable to a non-executive lexical access difficulty in accessing an automatic response, groups were also compared on their performance on Part A of the Hayling task. Group comparison revealed no difference ( $t(137) = 1.416, p = .160$ ), which suggests that participants with ADHD showed a specific impairment of inhibition.

A significant Age x Group interaction effect was found for set shifting (Table 3), indicating that participants with ADHD differed from controls according to age group. Post-hoc tests showed that 6-11 year-old participants with ADHD significantly underperformed controls while there was no difference in performance between the ADHD and control groups after age 12. As shown in Figure 1, not only did the three younger groups of participants with ADHD differ significantly from controls on set shifting, but effect sizes also decreased progressively from one age group to the next, which suggests that the magnitude of the differences between groups attenuates gradually as a function of age.

Finally, neither the interaction term nor the main effect of experimental group was found to be significant for working memory, participants with ADHD having a performance similar to that of controls on this task, independently of age.

---

Insert Table 3 about here

---

Insert Figure 1 about here

---

## **Discussion**

The aim of the study was to assess the performance of participants with ADHD on five cognitive functions suggested as cognitive markers in the literature and, more specifically, to examine the effect of age on their expression. Consistent with previous work comparing the average mean group of participants with ADHD with their matched controls, patients had lower performances on almost every function investigated, i.e. alertness, vigilance, inhibition and set shifting, which supports the hypothesis of attentional and executive dysfunctions in ADHD (Willcutt, Doyle, et al., 2005). Importantly, we found a significant Age x Group interaction for set shifting and vigilance, suggesting that lower cognitive performances in patients are not consistently found throughout development but only during specific developmental periods.

### **Age-related effects on cognitive functioning of patients with ADHD**

Set shifting performance was lower specifically in 6-12 year-old participants with ADHD whereas adolescents and young adults performed similarly to their control counterparts. This effect was found to be very important in young children ( $ES = 2.71$ ) and to progressively decrease in magnitude with age. This result indicates that, although set shifting impairment was previously found in samples of participants with ADHD of large age ranges, this marker appears to be specific to children. Moreover, effect sizes progressively decrease with development, which indicates this impairment might attenuate over time with possible normalization by adolescence. Our results are consistent with Qian et al. (2013), who found that the severity of a set shifting impairment in a sample of children with ADHD decreased from 7 to 15 years. They postulated that some dysfunctions could be characterized by a maturational delay, which could catch up with neurological maturation, rather than abnormal cognitive functioning per se. Not only do our results support this hypothesis, they also demonstrate that the age-related effects observed for set shifting coincide with an important period of neurological maturation of the prefrontal regions known to occur by the end of childhood (Gogtay et al., 2004). Although further studies examining cognitive and neuroanatomical development simultaneously are needed, our results provide strong support for the hypothesis that some cognitive impairment might

be observed specifically in the immature brain and could lessen with neurological maturation.

This pattern does not seem to generalize to each cognitive function since a very different result was observed for vigilance, for which a lower performance was observed specifically in older participants with ADHD. Younger participants with ADHD did not differ from controls in the ability to sustain their attentional state over a long and monotonous task whereas 15-22 year-old participants with ADHD showed an important difficulty maintaining vigilance. Surprisingly, our results point to a vigilance impairment specific to adolescents and adults while vigilance was preserved in younger patients. To our knowledge, this is the first study to examine vigilance impairments in ADHD across such an extensive developmental period, especially using a method that could isolate vigilance with a formula assessing the decline over time. It could be argued that a poorer performance coincides with the introduction of the adult version of the task after age 15, which takes longer to complete and could be more complex. However, a deterioration in performance was observed only in the ADHD group; there was no impact on controls (Table 2). This suggests that, by that age, typically developing adolescents are able to maintain their attention on this task for 30 minutes but this may not be the case with adolescents with ADHD. Further studies are needed to investigate developmental variables underlying this novel result, and to verify if there is a subtle deficit identifiable only with sensitive tasks such as the one used with older participants, or if there is a significant decline in vigilance with emerging adulthood. Regarding this latter hypothesis, it is interesting to observe that changes occurring for vigilance coincide with adolescence, which is known to be characterized by changes in the neurotransmission of dopamine (Wahlstrom, Collins, & White, 2010), one of the neurotransmitters proposed to influence vigilance functioning (Oken, Salinsky, & Elsas, 2006). Since the dopaminergic system is known to be impaired in children with ADHD (Pliszka, 2005), it could be hypothesized that changes in adolescence increase its dysfunction or that these changes might not occur as normally as in typically developing adolescents, leading to an increased vigilance impairment that would be easier to detect at that point.

Interestingly, inhibition was one of the cognitive functions for which there was no significant interaction of group with age, suggesting a lower performance in children, adolescents and young adults with ADHD when compared to control. Inhibitory control has been extensively studied in ADHD, and our results provide additional support for studies that have pointed to an inhibition impairment as a dysfunctional trait over time in ADHD (McAuley, Crosbie, Charach, & Schachar, 2014), at least at a group level. While results also suggest that alertness is not influenced by age, a visual inspection of Figure 1 tends to indicate that with a larger sample, the difference between controls and ADHD participants could potentially attenuate from 6 to 11 years old for this function. This will need to be investigated in future studies.

Surprisingly, participants with ADHD did not differ from controls on the central executive component of working memory, which contrasts with previous reports (Martinussen et al., 2005). Knowing that age-related effects have previously been found to influence verbal WM impairment in ADHD (Sowerby et al., 2011), one explanation could be the complexity of our task since the Alpha Span requires automatization of the alphabet and not just the recall of numbers, as usually measured. Although we previously demonstrated the Alpha Span to be valid and sensitive in children (St-Charles Bernier, 2009), it may have been too complex for the youngest participants, leading to the task not being sensitive enough to detect group differences in the youngest groups. Consequently, it could have interfered with the power to detect a group effect, as well as an Age x Group interaction. Alternatively, WM has been frequently reported as being impaired in ADHD but its verbal subsystem assessment is associated with inconsistencies between studies (Martinussen et al., 2005; Willcutt, Doyle, et al., 2005). Our results might thus indicate that verbal WM is not impaired as much as previously thought.

### **Methodological and clinical contributions**

In conclusion, three of the five cognitive markers were subject to an age-related effect. Our results showed that the cognitive profile of participants with ADHD differs according to age, and this has crucial theoretical, methodological and clinical implications. From a theoretical point of view, this suggests that patients' cognitive performance may follow

various developmental trajectories. To date, several hypotheses have been proposed to explain cognitive development in ADHD and most of them follow a unique trajectory. For patients with ADHD, we suggest that: 1) some cognitive impairment, such as set shifting, could decrease with development; 2) some impairment could get worse over time, such as vigilance; and 3) other impairments, like inhibition and alertness, could persist over time. On a methodological level, the observation of this age-related effect indicates that the cognitive characterization of ADHD requires the developmental stages of participants to be considered. In recent years, the majority of studies on ADHD did not consider age as a moderator of cognitive functioning and used samples with large age ranges. Our results clearly show that analyzing group performance is not representative of individuals and may well result in misleading conclusions or some dysfunctions being camouflaged. On that point, effect sizes reported for set shifting performance in group studies usually varied from 0.45 to 0.55 (Willcutt, Doyle, et al., 2005). However, our results indicate a larger group difference for younger participants with ADHD, with an effect size up to 2.71 in 6-7 year-old children. Thus, set shifting could be significantly more impaired than previously proposed, during a specific developmental period, which points to a need to consider age-related effects when characterizing cognition in ADHD.

At a clinical level, our results support the relevance of doing a detailed neuropsychological assessment of patients adapted to their developmental level and, very importantly, one that considers developmental stage, especially to confirm any cognitive deficit and prognosis. Finally, and most importantly, our results support the position that the assessment of cognitive deficits should not be used to diagnose ADHD (Sonuga-Barke et al., 2008). Our study shows that the nature of cognitive impairments varies with age. Cognitive profile is not stable throughout development and cannot be used as a valid diagnosis marker. We support the contention that the diagnosis of ADHD should be rigorously conducted according to current guidelines targeting clinical criteria and not cognitive deficits. However, neuropsychological assessments remain very useful for differential diagnosis or secondarily to describe the profile of patients in order to customize valid interventions.

## **Limitations**

Our results must be interpreted in light of some limitations. First, the small sample size in each age group might have increased type II errors. Second, despite the effort to use very similar age-adapted tasks, different versions were used for younger and older participants in line with their developmental level and to ensure the same complexity. Third, since more than half the participants with ADHD were recruited through our outpatient neuropsychology clinic, our participants could show more cognitive impairments than a cohort recruited exclusively in the community. However, their cognitive performances appear to be very comparable to those in the literature. Finally, even though medication was discontinued for the neuropsychological assessment, it must be considered that older subjects had been treated for much longer than younger ones and this could have influenced their cognitive architecture. Our small sample size did not allow us to control for this factor but our future studies will examine how this factor may be associated with the attenuation of group differences by adulthood.

## **Future directions**

To our knowledge, this is the first study to document age-related effects on multiple cognitive functions postulated as potential markers of ADHD within the same sample and across such an extensive developmental period. Using theory-driven tasks developed from neuropsychological frameworks, we showed that cognitive functioning of participants with ADHD differs of controls on alertness, vigilance, inhibition and set shifting. More importantly, we found distinct age related-effects for different cognitive processes, with set shifting being impaired specifically in children, vigilance being impaired in adolescence and young adulthood, and inhibition and alertness being impaired regardless of age. These results suggest three distinct trajectories of cognitive development, with some function being persistently impaired and others normalizing or deteriorating with age. Furthermore, it is of particular interest that we observed these cognitive trajectories even though all patients still met ADHD diagnostic criteria. This supports our hypothesis that cognitive functioning and clinical symptoms act as two components of ADHD that evolve independently and are quantitatively and qualitatively different. Future studies should consider the probability of several cognitive trajectories in ADHD and verify if these

trajectories may have differential influences on the clinical course of the disorder. Rigorous prospective longitudinal studies with children with ADHD are thus needed to confirm these cognitive trajectories and their relationship with the clinical course of the disorder.

### **Acknowledgements**

We are grateful to all participants and their families for their contribution to this study.

### **Declaration of Conflicting Interest**

The Author(s) declare(s) that there is no conflict of interest.

### **Funding statement**

This work was supported by a Vanier Canada Graduate Scholarship from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) to PV (grant number 217382).

## References

- American Psychiatric Association. (2013). *DSM 5*. American Psychiatric Association.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423. [http://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](http://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2)
- Belleville, S., Rouleau, N., & Caza, N. (1998). Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Memory and Cognition*, 26, 572–583.
- Belleville, S., Rouleau, N., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology*, 17(1), 69–81. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.17.1.69>
- Berger, I., Slobodin, O., Aboud, M., Melamed, J., & Cassuto, H. (2013). Maturation delay in ADHD: evidence from CPT. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 691. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00691>
- Biederman, J., Petty, C. R., Doyle, A. E., Spencer, T., Henderson, C. S., Marion, B., ... Faraone, S. V. (2008). Stability of Executive Function Deficits in Girls with ADHD: A Prospective Longitudinal Followup Study into Adolescence. *Developmental Neuropsychology*, 33(1), 44–61. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1080/87565640701729755>
- Blishen, B. R., Carroll, W. K., & Moore, C. (2008). The 1981 socioeconomic index for occupations in Canada. *Canadian Review of Sociology*, 24(4), 465–488. <http://doi.org/10.1111/j.1755-618X.1987.tb00639.x>
- Bourel-Ponchel, E., Querné, L., Le Moing, A. G., Delignières, A., de Broca, A., & Berquin, P. (2011). Maturation of response time and attentional control in ADHD: evidence from an attentional capture paradigm. *European Journal of Paediatric Neurology*, 15(2), 123–30. <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2010.08.008>
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996a). Bizarre Responses, Rule Detection and Frontal Lobe Lesions. *Cortex*, 32(2), 241–259. [http://doi.org/10.1016/S0010-9452\(96\)80049-9](http://doi.org/10.1016/S0010-9452(96)80049-9)
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996b). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 34(4), 263–272. [http://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00104-2](http://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00104-2)
- Conners, C. K. (1997). *Conners' Rating Scales-Revised: Technical Manual*. Toronto: Multi-Health System Inc.
- Conners, C. K., Erhardt, D., & Sparrow, E. (1999). *Conners' adult ADHD rating scales: Technical manual*. Multi-Health Systems Inc.
- Conners, C. K., Pitkanen, J., & Rzepa, S. R. (2011). *Conners 3rd edition (Conners 3; Conners 2008)*. New York: Springer.
- Doyle, A. E., Willcutt, E. G., Seidman, L. J., Biederman, J., Chouinard, V.-A., Silva, J., & Faraone, S. V. (2005). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Endophenotypes. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1324–1335. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.015>
- Epstein, J. N., Langberg, J. M., Rosen, P. J., Graham, A., Narad, M. E., Antonini, T. N., ... Altaye, M. (2011). Evidence for higher reaction time variability for children with ADHD on a range of cognitive tasks including reward and event rate manipulations. *Neuropsychology*, 25(4), 427–441. <http://doi.org/10.1037/a0022155>
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. *Psychological*

- Medicine*, 36(2), 159–165. <http://doi.org/10.1017/s003329170500471x>
- 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. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.18.3.543>
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), 8174–8179. <http://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–645. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Günther, T., Jolles, J., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2009). Age-dependent differences in attentional processes in ADHD and disruptive behavior disorder. *Developmental Neuropsychology*, 34, 422–434. <http://doi.org/10.1080/87565640902964482>
- Gupta, R., & Kar, B. R. (2009). Development of attentional processes in ADHD and normal children. *Progress in Brain Research*, 176, 259–276. [http://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17614-8](http://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17614-8)
- Halperin, J. M., & Schulz, K. P. (2006). Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychological Bulletin*, 132(4), 560–581. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.132.4.560>
- Hong, H. J., Lee, J. B., Kim, J. S., Seo, W. S., Koo, B. H., Bai, D. S., & Jeong, J. Y. (2010). Impairment of Concept Formation Ability in Children with ADHD: Comparisons between Lower Grades and Higher Grades. *Psychiatry Investigation*, 7(3), 177–188. <http://doi.org/10.4306/pi.2010.7.3.177>
- Kauffman, J., Birmaher, B., Brent, D. A., Rao, U., & Ryan, N. D. (1996). *Schedule for Affective disorders and Schizophrenia for School-Age Children. Present and life-time version. (KSads-PL). version 1.0*. Department of Psychiatry, University of Pittsburg School of Medicine.
- Kelley, K. (2007). Confidence Intervals for Standardized Effect Sizes: Theory, Application, and Implementation. *Journal of Statistical Software*, 20(8), 1–24. Retrieved from <http://www.jstatsoft.org/>
- Luria, A. R. (1966). *Higher cerebral functions in man*. New York: Basic Books.
- Martinussen, R. M., Hayden, J., Hogg-Johnson, S., & Tannock, R. (2005). A Meta-Analysis of Working Memory Impairments in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(4), 377–384. <http://doi.org/https://doi.org/10.1097/01.chi.0000153228.72591.73>
- Marx, I., Hübner, T., Herpertz, S., Berger, C., Reuter, E., Kircher, T., ... Konrad, K. (2010). Cross-sectional evaluation of cognitive functioning in children, adolescents and young adults with ADHD. *Journal of Neural Transmission*, 117(3), 403–419. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-009-0345-3>
- McAuley, T., Crosbie, J., Charach, A., & Schachar, R. (2014). The persistence of cognitive deficits in remitted and unremitted ADHD: a case for the state-independence of response inhibition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(3), 292–300. <http://doi.org/10.1111/jcpp.12160>

- Oken, B. S., Salinsky, M. C., & Elsas, S. M. (2006). Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clinical Neurophysiology*, *117*(9), 1885–1901. <http://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2006.01.017>
- Pennington, B. F., & Ozonoff, S. (1996). Executive Functions and Developmental Psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *37*(1), 51–87. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.1996.tb01380.x>
- Pliszka, S. R. (2005). The Neuropsychopharmacology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *57*(11), 1385–1390. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.026>
- Qian, Y., Shuai, L., Chan, R. C. K., Qian, Q.-J., & Wang, Y. (2013). The developmental trajectories of executive function of children and adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Research in Developmental Disabilities*, *34*(5), 1434–1445. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2013.01.033>
- Rommelse, N. N. J., Geurts, H. M., Franke, B., Buitelaar, J. K., & Hartman, C. A. (2011). A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(6), 1363–1396. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.015>
- Rouleau, N. (1998). *Étude des processus inhibiteurs de la mémoire de travail dans le vieillissement normal et la démence de type Alzheimer*. (Doctoral dissertation). Université de Montréal.
- Sanscartier, A. (2010). *Fonctionnement attentionnel et exécutif des enfants qui présentent un trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité* (Doctoral thesis, Université Laval, Québec, Canada). Retrieved from CorpusUL..
- Seidman, L. J., Biederman, J., Monuteaux, M. C., Valera, E., Doyle, A. E., & Faraone, S. V. (2005). Impact of Gender and Age on Executive Functioning: Do Girls and Boys With and Without Attention Deficit Hyperactivity Disorder Differ Neuropsychologically in Preeteen and Teenage Years? *Developmental Neuropsychology*, *27*(1), 79–105. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1207/s15326942dn2701\\_4](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1207/s15326942dn2701_4)
- Shallice, T. (2002). Fractionation of the Supervisory System. In *Principles of Frontal Lobe Function* (pp. 261–277).
- Shallice, T., Marzocchi, G. M., Coser, S., Del Savio, M., Meuter, R. F., & Rumiati, R. I. (2002). Executive Function Profile of Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Developmental Neuropsychology*, *21*(1), 43–71. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1207/S15326942DN2101\\_3](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1207/S15326942DN2101_3)
- Shallice, T., Stuss, D. T., Picton, T. W., Alexander, M. P., & Gillingham, S. (2008). Mapping task switching in frontal cortex through neuropsychological group studies. *Frontiers in Neuroscience*, *2*(1), 79–85. <http://doi.org/10.3389/neuro.01.013.2008>
- Slobodin, O., Cassuto, H., & Berger, I. (2015). Age-Related Changes in Distractibility: Developmental Trajectory of Sustained Attention in ADHD. *Journal of Attention Disorders*. <http://doi.org/10.1177/1087054715575066>
- Sonuga-Barke, E. J. S., Sergeant, J. A., Nigg, J., & Willcutt, E. (2008). Executive Dysfunction and Delay Aversion in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Nosologic and Diagnostic Implications. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *17*(2), 367–384. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chc.2007.11.008>

- Sowerby, P., Seal, S., & Tripp, G. (2011). Working memory deficits in ADHD: the contribution of age, learning/language difficulties, and task parameters. *Journal of Attention Disorders, 15*(6), 461–472. <http://doi.org/10.1177/1087054710370674>
- Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Gibbon, M., & First, M. B. (1992). The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). *Archives of General Psychiatry, 49*(8), 624–629. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820080032005>
- St-Charles Bernier, C. (2009). *Étude de la mémoire de travail chez les enfants présentant un TDA/H : relations entre les capacités de manipulation et la symptomatologie clinique*. (Master's thesis, Université Laval, Québec, Canada). Retrieved from CorpusUL.
- van Lieshout, M., Luman, M., Buitelaar, J., Rommelse, N. N. J., & Oosterlaan, J. (2013). Does neurocognitive functioning predict future or persistence of ADHD? A systematic review, *33*, 539–560. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2013.02.003>
- Van Zomeren, A. H., & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. New York: Oxford University Press.
- Wahlstrom, D., Collins, P., & White, T. (2010). Developmental changes in dopamine neurotransmission in adolescence: Behavioral implications and issues in assessment. *Brain and Cognition, 72*(1), 146–159. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.013>
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*. San Antonio, TX: Pearson Assessment.
- Wechsler, D. (2003). *Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Willcutt, E. G., Brodsky, K., Chhabildas, N., Shanahan, M., Yerys, B., Scott, A., & Pennington, B. F. (2005). The Neuropsychology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Validity of the executive function hypothesis. In *Attention deficit hyperactivity disorder: From genes to animal models to patients* (pp. 185–214).
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry, 57*(11), 1336–1346. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.006>
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (1995). *Test for Attention Performance (TAP)*. Würselen: Psytest.
- Zimmermann, P., Gondan, M., & Fimm, B. (2005). *Tests d'Évaluation de l'Attention, version pour enfants (KITAP)*. Fribourg: Psytest.

Table 1

*Participants' sociodemographic and clinical characteristics*

|   | <u>ADHD (n=69)</u> |           | <u>Controls (n=103)</u> |           | <i>P</i> -value <sup>a</sup> |
|---|--------------------|-----------|-------------------------|-----------|------------------------------|
|   | <i>M</i>           | <i>SD</i> | <i>M</i>                | <i>SD</i> |                              |
| Age at cognitive assessment (years) <sup>b</sup>          | 12.14              | 4.56      | 11.65                   | 4.23      | .467                         |
| Gender (M:F)  | 37:32              |           | 51:52                   |           | .597                         |
| Socioeconomic status <sup>c</sup>                         | 54.87              | 19.05     | 56.05                   | 12.68     | .755                         |
| IQ  | 103.69             | 11.42     | 112.88                  | 9.75      | <.001**                      |
| Conners DSM inattentive subscale <sup>d</sup>             | 70.57              | 8.96      | 46.98                   | 5.78      | <.001**                      |
| Conners DSM hyperactive-impulsive subscale <sup>d,e</sup> | 61.19              | 14.12     | 47.29                   | 6.51      | <.001**                      |

*Note:* *M* = Mean; *SD* = Standard deviation

<sup>a</sup>P-values obtained from t-test for age, socioeconomic status, IQ and ADHD inattentive and hyperactive-impulsive scores; *P*-value obtained from  $\chi^2$  test for number of males. <sup>b</sup>Age range 6.03 to 22.09 years. <sup>c</sup>Assessed with the Blishen Index (Blishen, Carroll, & Moore, 2008). <sup>d</sup>Conners' questionnaires were rated by two informants (parents, teacher and/or self-report). Score represents the mean T score obtained from the two informants. Clinical threshold: T-score  $\geq$  65. <sup>e</sup>This measure is typically under 65 in group studies since a number of patients are diagnosed with the ADD subtype not associated with hyperactivity.

\**p*<.05; \*\**p*<.01

Table 2

*Mean performance of participants with ADHD and controls on cognitive measures*

| <b>Age group</b> | <b><i>N</i></b> | <b>Alertness<br/>SDRT (ms)</b> | <b>Vigilance<br/>decline (%)</b> | <b>WM<br/>manipulation<br/>cost (%)</b> | <b>Inhibition<br/>error score<br/>(%)</b> | <b>Set shifting<br/>perseverative<br/>errors (%)</b> |
|------------------|-----------------|--------------------------------|----------------------------------|---|---|--|
| ADHD             |                 |                                |                                  |   |   |  |
| 6-7 years        | 11              | 168.20 (119.84)                | 16.33 (7.93)                     | 29.47 (17.26)                           | 27.04 (14.67)                             | 20.63 (9.52)   |
| 8-9 years        | 12              | 162.40 (89.02)                 | 9.95 (14.47)                     | 31.45 (19.04)                           | 24.00 (12.55)                             | 12.75 (6.92)   |
| 10-11 years      | 15              | 87.89 (67.47)                  | 6.68 (14.10)                     | 23.92 (14.93)                           | 20.33 (11.27)                             | 9.17 (4.84)  |
| 12-14 years      | 10              | 59.67 (28.90)                  | 10.32 (15.53)                    | 15.86 (20.25)                           | 25.71 (8.97)                              | 6.07 (3.78)  |
| 15-18 years      | 12              | 33.18 (16.72)                  | 41.16 (29.79)                    | 12.04 (11.74)                           | 8.71 (9.40)                               | 7.79 (6.72)  |
| 19-22 years      | 9               | 28.44 (10.97)                  | 40.78 (17.02)                    | 14.48 (22.66)                           | 11.85 (10.00)                             | 6.28 (5.80)  |
| Controls         |                 |                                |                                  |   |   |  |
| 6-7 years        | 17              | 111.57 (55.21)                 | 13.52 (11.28)                    | 34.95 (21.20)                           | 23.33 (11.40)                             | 6.61 (3.48)  |
| 8-9 years        | 20              | 90.73 (63.37)                  | 13.44 (9.31)                     | 27.56 (16.65)                           | 11.78 (8.81)                              | 7.00 (4.03)  |
| 10-11 years      | 25              | 64.80 (33.65)                  | 7.62 (6.58)                      | 14.13 (12.90)                           | 16.00 (13.58)                             | 4.00 (4.09)  |
| 12-14 years      | 17              | 43.22 (23.72)                  | 13.36 (22.65)                    | 16.45 (11.38)                           | 7.41 (11.76)                              | 3.61 (2.83)  |
| 15-18 years      | 14              | 27.50 (13.63)                  | 11.99 (13.20)                    | 14.14 (15.05)                           | 3.50 (3.98)                               | 4.66 (5.71)  |
| 19-22 years      | 10              | 28.90 (10.81)                  | 9.08 (7.74)                      | 11.39 (9.06)                            | 1.78 (2.29)                               | 8.50 (6.45)  |

*Note:* Standard deviations are in parentheses. SDRT = standard deviation of response time;

ms = millisecond; WM = working memory

Table 3

*Comparisons of cognitive performance between ADHD and controls in the total sample and within age groups*

|                           |                        | Model<br>with interaction |                 |          | Model<br>without interaction |                 |          | ADHD<br>vs Controls |                     |        |
|---------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------|----------|------------------------------|-----------------|----------|---------------------|---------------------|--------|
|                           |                        | <i>F</i>                  | <i>df1, df2</i> | <i>P</i> | <i>F</i>                     | <i>df1, df2</i> | <i>P</i> | <i>ES [CI]</i>      | <i>p</i>            |        |
| <b>Alertness</b>          | Groups                 | 8.20                      | 1, 124          | .005     | 9.66                         | 1, 129          | .002     | All Age<br>Groups   | 0.54 [0.19, 0.89]   | .002   |
|                           | Age Groups             | 17.23                     | 5, 124          | <.0001   | 15.77                        | 5, 129          | <.0001   |                     |                     |        |
|                           | Groups x<br>Age Groups | 1.60                      | 5, 124          | .165     |                              |                 |          |                     |                     |        |
|                           |                        |                           |                 |          |                              |                 |          |                     |                     |        |
| <b>Vigilance</b>          | Groups                 | 11.6                      | 1, 121          | .001     |                              |                 |          | 6-7 years           | 0.19 [-0.68, 1.05]  | .676   |
|                           | Age Groups             | 5.96                      | 5, 121          | <.0001   |                              |                 |          | 8-9 years           | -0.23 [-0.57, 1.03] | .571   |
|                           | Groups x<br>Age Groups | 6.33                      | 5, 121          | <.0001   |                              |                 |          | 10-11 years         | -0.06 [-0.76, 0.88] | .884   |
|                           |                        |                           |                 |          |                              |                 |          | 12-14 years         | -0.20 [-0.83, 1.24] | .698   |
|                           |                        |                           |                 |          |                              |                 |          | 15-18 years         | 1.94 [1.11, 2.76]   | <.0001 |
|                           |                        |                           |                 |          |                              |                 |          | 19-22 years         | 2.10 [1.16, 3.03]   | <.0001 |
| <b>Inhibition</b>         | Groups                 | 21.61                     | 1, 126          | <.0001   | 18.96                        | 1, 131          | <.0001   | All Age<br>Groups   | 0.75 [0.40, 1.10]   |        |
|                           | Age Groups             | 11.12                     | 5, 126          | <.0001   | 11.82                        | 5, 131          | <.0001   |                     |                     |        |
|                           | Groups x<br>Age Groups | 1.24                      | 5, 126          | .296     |                              |                 |          |                     |                     |        |
|                           |                        |                           |                 |          |                              |                 |          |                     |                     |        |
| <b>Set<br/>shifting</b>   | Groups                 | 28.86                     | 1, 124          | <.0001   |                              |                 |          | 6-7 years           | 2.71 [1.78, 3.64]   | <.0001 |
|                           | Age Groups             | 6.06                      | 5, 124          | <.0001   |                              |                 |          | 8-9 years           | 1.09 [0.28, 1.90]   | .008   |
|                           | Groups x<br>Age Groups | 4.93                      | 5, 124          | <.001    |                              |                 |          | 10-11 years         | 0.95 [0.16, 1.75]   | .019   |
|                           |                        |                           |                 |          |                              |                 |          | 12-14 years         | 0.75 [-0.24, 1.74]  | .138   |
|                           |                        |                           |                 |          |                              |                 |          | 15-18 years         | 0.59 [-0.19, 1.36]  | .136   |
|                           |                        |                           |                 |          |                              |                 |          | 19-22 years         | -0.33 [-0.58, 1.23] | .479   |
| <b>Working<br/>memory</b> | Groups                 | 1.11                      | 1, 110          | .294     | 1.84                         | 1, 115          | .178     | All Age<br>Groups   | 0.25 [-0.11, 0.60]  | .178   |
|                           | Age Groups             | 3.44                      | 5, 110          | .006     | 4.42                         | 5, 115          | .001     |                     |                     |        |
|                           | Groups x<br>Age Groups | 0.76                      | 5, 110          | .581     |                              |                 |          |                     |                     |        |
|                           |                        |                           |                 |          |                              |                 |          |                     |                     |        |

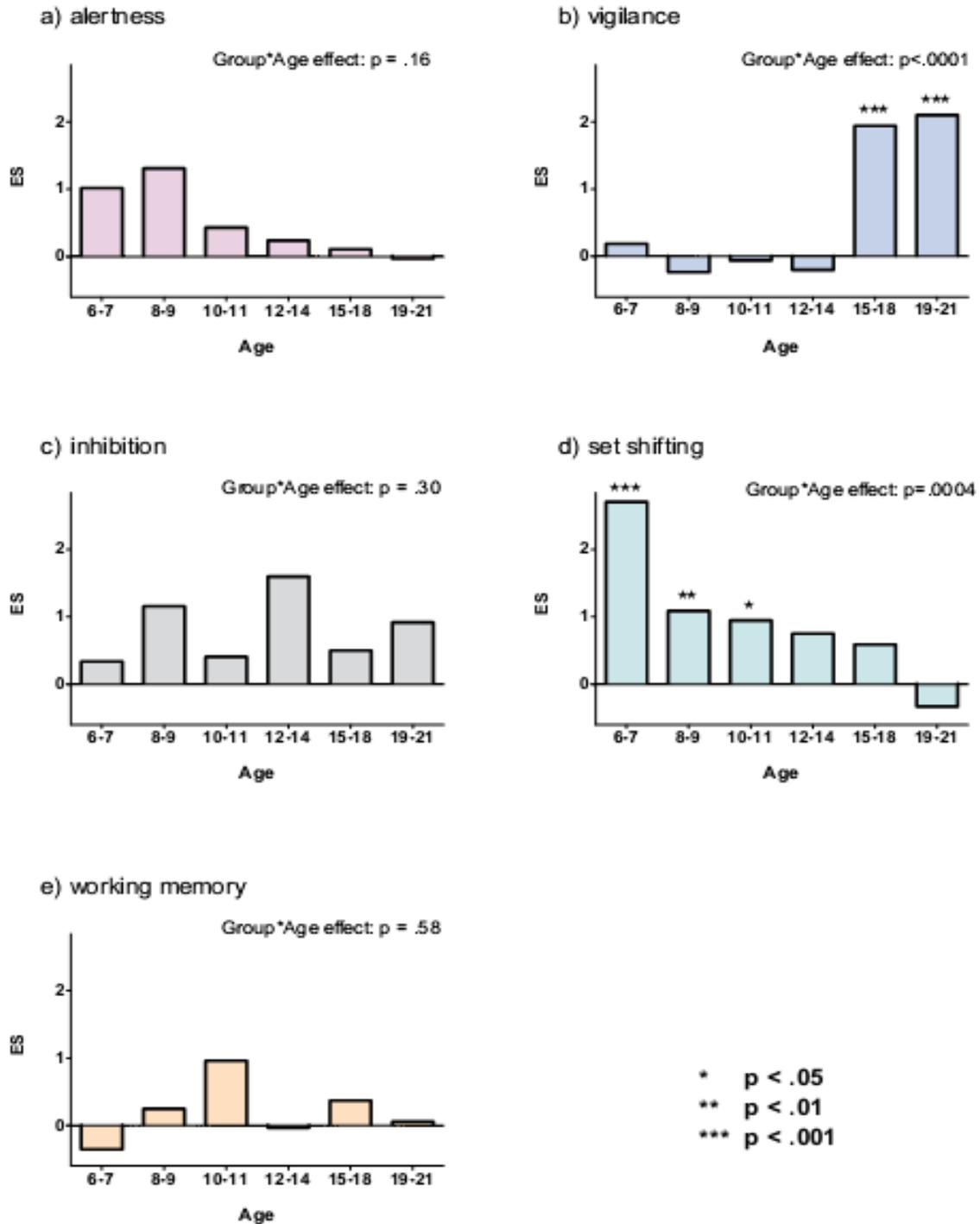


Figure 1. Standardized difference between ADHD and controls by age group, for each cognitive function. The ES represents the magnitude of the difference between participants with ADHD and controls. Positive ES indicates poorer performance of participant with ADHD while negative ES indicates poorer performance of controls. ES = Effect size.

## **CHAPITRE III**

**Trajectoires d'évolution des marqueurs cognitifs du TDA/H et de leurs liens avec  
l'évolution de la symptomatologie clinique**

## RÉSUMÉ

**Objectif:** La présente étude s'intéresse à la trajectoire de cinq potentiels marqueurs cognitifs du TDA/H, ainsi qu'à leur association avec l'évolution des symptômes. **Méthode:** Vingt-trois enfants avec un TDA/H (6-13 ans) ont été évalués à l'aide de questionnaires cliniques et tâches mesurant l'alerte, la vigilance, l'inhibition, la flexibilité et la mémoire de travail. Ils ont été réévalués avec les mêmes outils 7 à 10 ans plus tard. **Résultats:** La flexibilité s'est significativement améliorée chez les participants, passant de déficitaire à normale. Le patron inverse est observé pour la vigilance, passant de normale à déficitaire. L'alerte, l'inhibition et la mémoire de travail sont demeurées stables dans le temps. L'amélioration cognitive n'était pas corrélée avec une diminution de symptômes. **Conclusions:** Trois trajectoires cognitives du TDA/H sont proposées : 1) normalisation de la flexibilité, 2) pathologisation de la vigilance, 3) stabilité relative de l'alerte, l'inhibition et la mémoire de travail. L'absence de corrélations positives suggère que la cognition et les symptômes suivent des trajectoires indépendantes dans le cours du trouble.

**The Evolution of Cognitive Functioning and its Association With Clinical Evolution in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Prospective Study.**

Pascale Vézina<sup>1-2</sup>, Chantal Mérette<sup>1-2</sup>, Valérie Jomphe<sup>1</sup> & Nancie Rouleau<sup>1-2\*</sup>

<sup>1</sup> CERVO Brain Research Center, Quebec,

<sup>2</sup> Laval University, Quebec, Canada

Correspondence concerning this article should be addressed to Nancie Rouleau, Ph.D.,  
Director of MANDALAB (Mindfulness AND Attention LAB), CERVO Brain Research  
Center, 2601 Chemin de la Canardière (F-2472), Quebec, Quebec G1J 2G3, Canada. Email:  
[nancie.rouleau@psy.ulaval.ca](mailto:nancie.rouleau@psy.ulaval.ca)

*\*Manuscript en preparation pour soumission*

## Abstract

**Background:** Little is known about cognitive evolution in ADHD. Some studies have proposed that cognitive impairments might be persistent while others have suggested that they could attenuate over time. We recently demonstrated that impairments are differently influenced by age according to which cognitive process is studied (Vézina, Sanscartier, Jomphe, Mérette, & Rouleau, 2018). The present prospective study aimed to document the developmental trajectories of five cognitive markers of ADHD and to examine their associations with symptom evolution. **Method:** Twenty-three children with ADHD (6-13 years) were assessed using questionnaires and theory-driven tasks addressing alertness, vigilance, working memory, inhibition and set shifting processes. Participants were reassessed after 7 to 10 years with the same battery. **Results:** Significant developmental changes were found for set shifting and vigilance. Set shifting improved over time, starting from clinically impaired at baseline to normally functioning by emerging adulthood. The inverse pattern was found for vigilance, normal in childhood and severely impaired at follow-up. Alertness, inhibition, and working memory did not significantly change between assessments. No clear association was found between improvement in cognitive functioning and ADHD symptoms over time. **Conclusions:** The cognitive evolution in ADHD is complex and characterized by multiple developmental trajectories. Three distinct patterns were found: 1) a *normalization* of set shifting, 2) a *pathologization* of vigilance, and 3) a *relative stability* of alertness, working memory and inhibition. Symptoms evolution was not associated with cognitive improvement, supporting the hypothesis under which those two components of ADHD may follow independent pathways throughout the developmental course.

**Keywords:** Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), longitudinal study, attention, executive function, symptoms, cognition

## **Introduction**

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder estimated to affect 5% to 7% of children worldwide (Thomas et al., 2015), and is characterized by a developmentally atypical level of inattention, hyperactivity, and impulsivity (American Psychiatric Association, 2013). Although literature has shown that symptoms may decline in adolescence, about 70% of patients will still exhibit at least one third of symptoms by adulthood and be impaired in their everyday functioning (Biederman et al., 2000; Faraone et al., 2006). ADHD has been associated with dysfunctions in various areas including education, peer relationships, family and marital functioning, and employment (Hechtman et al., 2016; Wehmeier et al., 2010). While some behavioral and environmental factors have been identified to alter the clinical course of ADHD (Nigg, Nikolas, & Burt, 2010; Roy et al., 2016), the role of neurocognitive mechanisms is yet to be determined.

Cognitive impairments are known to be a core component of ADHD, which could act as an intermediary between genotype and behavioural phenotype (Castellanos & Tannock, 2002; Nigg & Casey, 2005). However, studies suggest that the severity of cognitive impairments and symptoms are not associated (Coghill, Seth, & Matthews, 2014; Jonsdottir et al., 2006), and the presence of cognitive impairments does not influence the intensity of symptom expression presented by individuals diagnosed with the disorder (Lambek et al., 2010; Loo et al., 2007). The role of cognitive dysfunctions in the clinical presentation of ADHD is thus still poorly understood.

It has been suggested that cognitive dysfunctions may be involved in the clinical course of ADHD, especially in regards to its persistence or remission (Halperin & Schulz, 2006). This proposition relies on the observation that symptoms usually decline by adolescence, which coincides with prefrontal and frontosubcortical networks maturation. These networks being involved in cognitive control, it was proposed that the improvement in executive functioning would allow for the compensation of behavioral symptoms and result in the clinical improvement observed in some patients (Halperin & Schulz, 2006). While this hypothesis received support on a neurological level (Shaw et al., 2013), the association

between cognitive and clinical trajectories remains unclear, mostly because of the lack of studies on cognitive evolution in ADHD and the mixed results they obtained. Indeed, based on the observation that some impairments were found in children but not in adolescents and young adults with ADHD, some of the few available developmental studies suggest that cognitive dysfunctions could attenuate with age (Drechsler et al., 2005; Günther et al., 2009; Qian et al., 2013). However, some prospective studies have shown that despite a relative improvement in performance, the cognitive functioning of persons with ADHD still remains under norms by the end of adolescence and young adulthood (Biederman et al., 2009; Coghill, Hayward, et al., 2014; Hinshaw et al., 2007), suggesting that cognitive deficits may constitute a core and stable component of the disorder.

One explanation for these contradictory results may rely on the fact that very few of these studies addressed multiple cognitive functions within their sample. Neuropsychological models conceptualize cognition as fractionated into distinct cognitive sub-processes (Shallice, 2000; Van Zomeren & Brouwer, 1994), which have their own rate of development (Diamond, 2002). Considering the cognitive heterogeneity characterizing ADHD (Nigg, Willcutt, et al., 2005), this raises the question of how the different functions postulated as cognitive markers of the disorder might follow a single or multiple developmental trajectories. We recently conducted one of the first cross-sectional studies examining the effect of age on multiple cognitive markers of ADHD, within a sample of participants aged from 6 to 22 years and using theory-driven tasks developed to assess alertness, vigilance, inhibition, set shifting and working memory (Vézina et al., 2018). We demonstrated that when compared to matched controls, participants with ADHD showed cognitive impairments that were differently modulated by age. Set shifting was specifically impaired in childhood, while vigilance was rather impaired specifically in adulthood. Moreover, we proposed three cognitive trajectories of ADHD, with some impairments normalizing with age, other being persistent, or finally deteriorating over time and reaching an impaired level of functioning. Longitudinal designs are however now needed to confirm these trajectories and to examine their association with the clinical course of the disorder..

The present study aimed to prospectively document the evolution of five cognitive markers of ADHD, some of which were shown to be distinctively influenced by age, namely alertness, vigilance, inhibition, set shifting and working memory (Vézina et al., 2018). More specifically, we followed over a period of 9 years a sample of children diagnosed with ADHD, in order to verify the evolution of cognitive performance on each of these markers. A secondary objective was to examine the association between these cognitive trajectories and the evolution of inattentive and hyperactive-impulsive symptoms of participants.

## Methods

### Participants

Twenty-three participants diagnosed with ADHD in childhood (14 males, 9 females) were firstly assessed between 6 to 13 years, and at follow-up, 7 to 10 years later while entering emerging adulthood ( $M = 8.83$  years later,  $SD = 0.94$ ). Participants were initially recruited as part of a larger sample of sixty-four children with ADHD that participated in a previous study on cognitive characterization of ADHD in our laboratory between 2004 and 2006 (Sanscartier, 2010; St-Charles Bernier, 2009). Of these 64 participants, 23 declined to participate in follow-up, 16 were no longer reachable, and two agreed to participate but did not attend the appointment. Sociodemographic and clinical characteristics of the sample are presented in Table 1. Participants did not differ from those lost to attrition regarding age, gender, socioeconomic status, IQ and ADHD inattentive or hyperactive-impulsive symptoms at baseline (data available in Table SII of the Supplement).

At baseline, participants had already been diagnosed with ADHD by a psychologist or a physician and had an average age of 8.74 years ( $SD = 2.00$  years). Diagnosis was reconfirmed by our team by the mean of a comprehensive clinical assessment, using the semi-structured interview Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children–Present and Lifetime Version (K-SADS-PL; Kauffman et al., 1996) and the Conners' Rating Scales (Conners, 1997) completed by multiple informants. Participants were recruited from our university-based ADHD clinic and in elementary schools in Quebec City. Exclusion criteria were 1) to be diagnosed with a neurological or a major

psychiatric disease (psychosis, bipolar disorder, etc.), and 2) a global IQ < 80 assessed with the WISC-IV (Wechsler, 2003) or the WASI (Wechsler, 1999). To ensure the generalizability of results, participants with comorbid disorders highly associated with ADHD, such as minor anxiety and disruptive disorders were not excluded. Among the participants, nine were already treated with psychostimulant medication and were asked to discontinue their medication for 24 hours prior to neuropsychological testing in order to limit effects on cognitive performance.

At follow-up, participants were aged between 15 and 21 years-old ( $M = 17.57$  years,  $SD = 1.88$  year). Five participants over 23 (22%) no longer met DSM-IV-TR criteria of ADHD, based on our rigorous and comprehensive clinical protocol, and were not receiving any treatment for it. All participants, except one, used ADHD medication at a certain point between baseline and follow-up (mean lifetime length of use = 7.95 years,  $SD = 0.60$ ). At follow-up, 11 participants (48%) were still using ADHD medication. Among them, nine used psychostimulants and were asked to discontinue their medication for 24 hours prior to neuropsychological testing. Other participants used a non-stimulant medication that could not be discontinued (atomoxetine and guanfacine). Their exclusion did not change the results (data available in Tables SI2 and SI3).

---

Insert Table 1 about here

---

## **Material**

The same battery was used at baseline and follow-up. When necessary, age-adapted versions of clinical questionnaires and cognitive tasks were used at follow-up in order to ensure a comparable complexity. Adult and child versions of cognitive tasks were very similar and based on the same paradigms, varying only in length or quantity of stimuli.

### **Clinical measures.**

ADHD and other psychological diagnoses were assessed with the semi-structured interview K-SADS-PL (Kauffman et al., 1996) under 18 years old, and the Structured Clinical

Interview (SCID) (Spitzer et al., 1992) after 18 years. At baseline, ADHD symptoms were assessed with Conners' Rating Scale-Revised (CRS-R; Conners, 1997). At follow up, adolescents were assessed with Conners-3 (Conners et al., 2011), while Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS; Conners et al., 1999) was used with participants 18 and over. Questionnaires were completed by two informants (children: parent/ teacher, adults: self-report/ parent or long-term partner). Scores obtained from both informants were averaged, since it was suggested to be optimal (Martel, Schimmack, Nikolas, & Nigg, 2015). Variables were the mean number of symptoms rated 2 or 3 on inattentive and hyperactive-impulsive scales, and the mean T-score obtained for the DSM-IV Inattentive and the DSM-IV Hyperactive-impulsive scales. The latter score considers the presence but also the frequency with which symptoms are expressed and was thus used for the correlations, since it offers a larger magnitude of scores.

#### **Cognitive measures.**

The selection of tasks was guided by neuropsychological frameworks, respectively Van Zomeren & Brouwer's attentional classification (Van Zomeren & Brouwer, 1994) and the Supervisory Attentional System (Shallice, 2002). These frameworks conceptualize distinct and separable attentional and executive processes that can be selectively impaired. Attentional and executive tasks have been developed according to these models to specifically address alertness, vigilance, inhibition, set shifting and working memory. These tasks have been described in detail elsewhere (Vézina et al., 2018) and will only be briefly resumed.

#### ***Alertness.***

Alertness subtests from the Test of Attentional Performance for children (KITAP) (Zimmermann et al., 2005) and adults (TAP) (Zimmermann & Fimm, 1995), elaborated under Van Zomeren & Brouwer model, were used at baseline and follow-up. The test consists in a simple reaction time (RT) task in which participants were instructed to press a key as quickly as possible when a stimulus appeared at the center of a computer screen. The mean standard deviation of RTs (SDRT) was used as the variable, since it has been

demonstrated that ADHD is characterised by a difficulty in maintaining a regular rhythm of response over trials (Epstein et al., 2011).

### ***Vigilance.***

In the Vigilance subtests of the KITAP and TAP, respectively used for children and adults at baseline and follow-up, a stimulus was successively presented on a computer screen over a period of 15 minutes (KITAP) or 30 minutes (TAP). An infrequent target sometimes replaced the stimulus and participants were instructed to press a key when this was the case. Twenty-four targets were presented in the KITAP while 36 were in the TAP. The task was divided in three blocks for which mean response times and omissions rate were obtained. We previously proposed a formula to calculate a mean relative % of decline in performance during time, which is postulated to reflect vigilance impairment (see Vézina et al., 2018). The percentage of decline was used as the measure for vigilance.

### ***Inhibition.***

Inhibition was assessed with the French adaptation of the Junior Hayling Sentence Completion Test (Sanscartier, 2010; Vézina et al., 2018) at baseline, and with the French adaptation of the Hayling Test (Belleville, Rouleau, & Van der Linden, 2006) at follow-up. In this task, participants were read sentences which were missing the last word. The sentences provided a semantically constrained context, i.e. were selected for a rapid and automatic activation of a particular ending-word. Participants were instructed to inhibit this automatic response and to complete the sentences with a word that was neither semantically related nor possible. An inhibition error score was calculated according to the original procedure proposed by Burgess and Shallice (Burgess & Shallice, 1996b).

### ***Set shifting.***

The Junior Brixton Spatial Attainment Test (Shallice et al., 2002) was used to assess set shifting at baseline, while the Brixton Test (Burgess & Shallice, 1996a) was used at follow-up. It consists in cards that were presented one at a time to participants, on which ten stimuli were displayed on two rows. One stimulus was filled and its position changed from card to card according to a predetermined rule, which changed without warning after a

given number of trials. Participants were asked to predict the position of the filled stimulus on the next card. Percentage of perseverative errors was used as the set shifting measure.

### ***Working memory.***

In the Alpha Span (Belleville, Rouleau, & Caza, 1998; Belleville, Rouleau, Van der Linden, & Collette, 2003; Vézina et al., 2018), participants were asked to recall lists of words in serial (control condition) or alphabetical order (working memory condition). Lists were adjusted individually to their word span minus one (see Vézina et al., 2018). Each condition included ten trials, in an ABBA design to control for fatigue effect. Percentage of words recalled in correct order was calculated in each condition and served to compute a manipulation cost, which allowed for the isolation of the central executive component of working memory (see Belleville et al., 2003).

### **Procedure**

The study was approved by the Research Ethical Committee of Laval University. Written informed consent was obtained at baseline and follow-up from all participants or their parents.

### **Baseline assessment.**

Baseline assessment was conducted as part of a large research program on cognitive characterization of ADHD (Sanscartier, 2010; St-Charles Bernier, 2009). Participants first completed a semi-structured clinical interview that assessed lifetime ADHD symptoms and other psychological diagnosis (K-SADS; Kauffman et al., 1996). The interview was conducted by a graduate student supervised by a certified neuropsychologist, in presence of the child and a parent. Conners' scales (Conners, 1997) were completed by parents and teacher. For patients using medication for ADHD, raters had to describe functioning on days without medication or when it was less effective (e.g. the very end of the day). Afterwards, participants completed an exhaustive neuropsychological testing during two 3-hour sessions. Intellectual and executive functioning were assessed during the first one, while attentional tasks were administered in the second one. Sessions were divided into two blocks, counterbalanced among participants, with a fixed order of tasks within blocks.

### **Follow-up assessment.**

Follow-up assessment was conducted for the purpose of the present study, but part of the data of participants ( $n=18$ ) still responding to ADHD diagnostic criteria also served in our cross-sectional study (Vézina, et al., 2018), in order to complete the older age groups (15-22 years). The protocol at follow-up was the same as baseline with the exception that participants over 18 years old were interviewed with the SCID (Spitzer et al., 1992) and the ADHD module of the K-SADS in order to document lifetime and current symptoms. The interview was conducted with the participant and a relative (parent or long-term partner) was subsequently interviewed over the phone. Both respondents completed the Conners' scales (Conners et al., 1999, 2011), with the same instructions as baseline. The cognitive assessment was this time restricted to the measurement of alertness, vigilance, inhibition, set shifting and working memory, and was thus completed within a two-hour visit divided into two blocks counterbalanced among participants.

### **Data analysis**

Our study aimed to document the *normative evolution* of cognitive impairment over time, i.e. the evolution of the gap between participants' performances and the norms, rather than only informing on the improvement of participants' individual performances. The latter is expected since the population is in development. Consequently, it would not inform on compensation or normalization trajectories and is less interesting here. Z-scores were computed from raw scores coming from our data base of controls ( $n=128$  controls balanced at group level for age and gender, more details available in Table SI4).. Control data were stratified into six age groups (6-7, 8-9, 10-11, 12-14, 15-18 and 19-22 years old) and Z-scores were calculated according to age. A performance under  $-1.25$  SD was considered as a cognitive deficit (see Nigg, Willcutt, et al., 2005). In order to examine the normative cognitive evolution of participants, paired t-tests were performed for each cognitive Z-score on the difference between the assessment at baseline and at emerging adulthood, using SPSS 24.0 for Windows.

To verify the association between cognitive and symptom changes over time, Pearson's correlations were performed on difference of Z- or T-scores computed individually for each

variable. In order to measure improvement, difference scores were signed in order to represent an improvement with a positive score and decrement with a negative one variables. All analyses were performed with a critical  $p$ -value of .05 (two-tailed tests).

## Results

### Symptoms evolution

Clinical data obtained at baseline and follow-up are presented in Table 1. At baseline, the mean number of inattentive symptoms and the mean DSM inattentive T-score were both above clinical threshold, consistent with the diagnosis of ADHD in our participants. Both variables significantly decreased over time (respectively,  $t(22) = 4.133$ ,  $p = <.001$ ;  $t(22) = 2.471$ ,  $p = .022$ ). The mean number of inattentive symptoms decreased under the clinical cut-off at follow-up while the mean DSM inattentive scale T-score remained above. For hyperactivity-impulsivity, the mean number of symptoms was below the clinical threshold at baseline while the DSM scale T-score was slightly above. Despite this already low level of hyperactive-impulsive symptoms at baseline, indicating that our patients were mainly of inattentive subtype, the two variables significantly decreased over a period of nine years (respectively,  $t(22) = 2.247$ ,  $p = .035$ ;  $t(22) = 3.007$ ,  $p = .006$ ) and were found below the clinical threshold at follow-up.

### Developmental trajectory of cognitive markers

As shown in Table 2, the cognitive performances were under the control mean ( $Z = 0$ ) for all variables, both at baseline and follow-up. Paired  $t$ -tests were conducted on  $Z$ -scores to examine whether this gap between participants' performance and the norms significantly changed over the period of nine years. Significant changes were found for set shifting and vigilance whereas no statistically significant changes were observed for alertness, inhibition and working memory. Interestingly, set shifting improved with development while vigilance deteriorated (Figure 1), suggesting a dissociation in their trajectories. Moreover, those developmental changes were found to be clinically meaningful, since set shifting performance was under the clinical cut-off at baseline but reached the normative range at follow-up, suggesting a normalization of this process over development. Conversely, the

normal initial vigilance performance was shown to decline severely at follow-up, indicating that as a group, patients' performance lowered to a pathological level of functioning.

---

Insert Table 2 about here

---

---

Insert Figure 1 about here

---

### **Relations between cognitive and symptoms evolution**

Correlations were conducted between cognitive and symptoms difference scores. The only significant correlation was observed between the development of set shifting abilities and the change in hyperactive-impulsive symptoms (see Table 3). This correlation was negative, indicating that the more the participants improved their set shifting abilities, the less their hyperactive-impulsive symptoms improved. No significant positive correlations were found, although a trend toward significance was observed for vigilance and inattentive symptoms. Our results indicate that improvement of cognitive functioning does not seem to be associated with ADHD symptoms evolution in time.

---

Insert Table 3 about here

---

### **Discussion**

Our study is the first to prospectively follow a sample of children with ADHD over such an extended period in order to document their normative cognitive evolution. Moreover, participants were assessed using the same clinical and neuropsychological tasks at baseline and follow-up in order to examine the cognitive evolution of five potential cognitive markers of ADHD (alertness, vigilance, inhibition, set shifting and working memory) and their associations with symptoms course. Results showed that cognitive trajectories were variable according to the process that was measured and could even follow opposite and

dissociated trajectories. More importantly, results showed that these trajectories were not associated with symptom improvement over time.

### **Developmental trajectory of cognitive functions in ADHD**

The first objective of the study was to document the cognitive trajectory of five potential cognitive markers of ADHD that we previously found to be distinctively influenced by age in a transversal design (Vézina et al., 2018). We proposed that the different cognitive markers may follow specific developmental trajectories. This was confirmed in the present longitudinal study, in which we identified three distinct patterns of cognitive evolution that were characterised by 1) a normalization of a clinical deficit, 2) the pathologization of a function initially found normal, and 3) cognitive processes for which the performance remained relatively stable over time.

The first pattern applies to processes found deficient in childhood, but improve with time and finally attain a completely normal level of functioning in emerging adulthood. This is the case here with set shifting, impaired at baseline and for which such an improvement was observed (baseline:  $Z=-1.49$  and normal performance at follow-up:  $Z =-0.37$ ). This *normalization trajectory* is coherent with our previous cross-sectional study in which we have found a set shifting impairment in children with ADHD that was no longer observed in adolescents and young adults (Vézina et al., 2018). It is also a strong longitudinal support to studies that have proposed that cognitive impairments could attenuate and normalize over time in ADHD (Drechsler et al., 2005; Günther et al., 2009; Qian et al., 2013).

The second and opposite pattern suggests that some cognitive processes may be normal in childhood but would decline over time onto an abnormal functioning by emerging adulthood. This *pathologization trajectory* was observed for vigilance, into norms at baseline ( $Z = -0.43$ ) but impaired at follow-up ( $Z = -1.94$ ). This result is in line with our hypothesis suggesting that some processes could deteriorate over time or, at least, be identifiable only in late development (Vézina et al., 2018).

Finally, the third pattern of trajectory applies to performances lower than norms but not necessary encountering a deficit threshold, for which the developmental changes were not sufficiently marked to be detected at a statistical level. It thus suggests a relative *stability* of these cognitive functions over time, which is observed for alertness, inhibition and working memory. Interestingly, among these three markers, inhibition was the only one near to the deficit threshold at both assessment point (baseline:  $Z = -1.07$ , follow-up:  $Z = -1.43$ ), which suggests that this process might be persistently altered in ADHD, as previously demonstrated by other studies (McAuley et al., 2014).

The present study, which addresses several markers of ADHD within the same sample, allowed for the confirmation of multiple cognitive trajectories in ADHD. Our results emphasize the need to be careful when discussing cognitive evolution of patients, which clearly cannot be reduced to a single trajectory or prognosis. Most prospective studies focused on a single cognitive domain (e.g. attention or executive functioning) or used an aggregate composite score (Biederman et al., 2009; Drechsler et al., 2005; Hinshaw et al., 2007), and this may have contributed to the inconsistency of results in the literature. Cognition is no longer conceptualized as a unitary construct or a single factor and it is now well recognized that the cognitive architecture is fractionated into distinct processes that should be assessed in isolation (Shallice, 2002; Van Zomeren & Brouwer, 1994). Our results strongly support the neuropsychological frameworks that guided the study and the idea that each process may follow a specific developmental trajectory, which also applies for cognitive development in ADHD.

To our knowledge, this is the first study to document the normative cognitive evolution in ADHD. The innovative results highlight meaningful developmental changes for vigilance and set shifting, following completely opposite developmental trajectories. The normalization of set shifting is of major relevance from a clinical point of view and is likely to contribute to functional improvements frequently observed in young adults. Executive functioning is known to be associated with school achievement and has been proposed to mediate the relationship between inattentive symptoms and academic difficulties in children with ADHD (Thorell, 2007). Therefore, such an improvement of set shifting

abilities could have positive impacts on academic skills. While the functional impact of the trajectories identified still need to be investigated in future studies, our results might contribute to help clinicians make an opinion on patients' cognitive prognosis.

### **The association between cognitive and ADHD symptom evolution**

According to our rigorous diagnostic procedure, 78% of our participants still met ADHD diagnostic criteria after a period of nine years, supporting the idea that ADHD is a highly persistent disorder (Faraone et al., 2006). Despite this high persistence rate, a significant attenuation of inattentive and hyperactive-impulsive symptoms was observed in our sample from childhood to emerging adulthood. However, the attenuation of symptoms was not associated with cognitive improvement. Indeed, we did not find any significant positive correlation between cognitive and symptom evolution, suggesting that the improvement of attentional and executive functioning is not associated with symptom amelioration. A trend was however observed for the correlation between vigilance and inattention, suggesting there could be an association between both components' evolution, which should be investigated with larger samples in further studies.

Overall, our results suggest that a clinical improvement of ADHD symptoms may occur without necessarily being associated with a cognitive functioning improvement. This is consistent with studies having found that cognition did not differ between patients in remission or with persistent ADHD (Biederman et al., 2009; McAuley et al., 2014). Furthermore, our results contradict the hypothesis under which neurocognitive development, especially executive functioning, would support the compensation of ADHD symptoms and thus to clinical remission (Halperin & Schulz, 2006). Based on our results, we rather propose that cognition and symptoms evolve according independent pathways. While some factors have been identified to influence the clinical course of ADHD (Nigg et al., 2010; Roy et al., 2016), questions remain about the mechanisms underlying the cognitive trajectories. Future studies are clearly needed to better understand the influence of neurological, environmental and pharmacological factors on cognitive developmental patterns highlighted by our study.

Surprisingly, a negative correlation was observed for hyperactivity-impulsivity and set shifting, showing that the most hyperactive-impulsive symptoms ameliorated in participants, the less their set shifting abilities did. Set shifting abilities in childhood have already been shown to predict clinical outcome (Coghill, Hayward, et al., 2014). Thus, it is possible that better set shifting abilities at baseline, which are less prone to improve over time, are associated with a decrease in hyperactive-impulsive symptoms. As a result, the negative correlation between set shifting and hyperactivity-impulsivity might be due to a ceiling effect occasioned by the set shifting baseline level, participants with better abilities in childhood improving little on this function over time but being predisposed to better clinical outcome with time. Future studies will be needed to explore the influence of baseline cognitive functioning on subsequent trajectories.

At a theoretical level, our results highlight the complexity of the relationship between cognitive and symptoms evolution. Although they were not positively correlated, it does not mean that cognitive evolution does not influence the clinical course of ADHD. The expression of ADHD symptoms, or the behaviors typically associated with the diagnosis criteria, are not the only characteristics that defines ADHD. Actually, a certain level of daily functional impairments is well described in ADHD (Hechtman et al., 2016), and may be caused in part by symptoms, but cognitive anomalies have also been shown to be a significant contributive factor to functional impairments (Diamantopoulou, Rydell, Thorell, & Bohlin, 2007; Miller & Hinshaw, 2010). Consequently, we propose that cognitive dysfunctions in ADHD might be related to functional outcomes more significantly than to symptoms in the course of the disorder. Actually, it could even explain the higher rate of functional persistence reported in literature compared to symptomatic persistence (Biederman, Petty, Evans, Small, & Faraone, 2010), because of the maintenance and even pathologization of some specific cognitive processes, namely the vigilance for instance.

### **Limitations of the present study**

Our results must be interpreted in light of some limitations. First, the small sample size did not allow for the consideration of cognitive heterogeneity in participants, i.e. how the cognitive baseline level might influence the trajectories, as previously demonstrated by

Karalunas et al. (2017). In the same line, we did not take confounding variables into account, such as comorbidities (e.g. anxiety, mood symptoms, etc.) at this step, for a reason of generalization of results. However, overlapping of cognitive impairments has been found in some frequently comorbid disorders (Pennington & Ozonoff, 1996), which could have influenced the cognitive trajectories. The influence of comorbid disorders on cognitive development in ADHD patients will need to be considered in future studies. Another limitation is the relatively high dropout rate of participants which, although inherent to longitudinal protocols and particularly in a 10 years study, resulted in a smaller sample size at follow-up. In addition to these limitations, an interesting avenue for future studies would be to add more assessments throughout development in order to fully describe the form of the cognitive and clinical trajectories of ADHD.

### **Conclusion**

To our knowledge, this is the first longitudinal study to prospectively examine the evolution of cognitive processes considered as markers of ADHD, within a sample of rigorously diagnosed participants and over such an extended period of time. We demonstrated the heterogeneity that characterizes cognitive trajectories from childhood to adulthood. Moreover, we showed that a positive cognitive development or prognosis is not associated with the attenuation of ADHD symptoms at a clinical level. Future studies will be needed to examine the underlying aetiologies of these cognitive trajectories, as well as their role in the clinical and functional outcomes of adults diagnosed with childhood ADHD.

### **Acknowledgements**

We are grateful to all participants and their families for their contribution to this study. We thank Jamie McArthur for her assistance with English revision.

### **Declaration of Conflicting Interest**

The Author(s) declare(s) that there is no conflict of interest.

**Funding statement**

This work was supported by a Vanier Canada Graduate Scholarship from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) to PV (grant number 217382).

## References

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR* (4th ed., t). Washington, DC: American Psychiatric Association, c2000.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Caza, N. (1998). Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Memory and Cognition*, *26*, 572–583.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Van der Linden, M. (2006). Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, *62*(2), 113–119. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.04.006>
- Belleville, S., Rouleau, N., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology*, *17*(1), 69–81. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.17.1.69>
- Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (2000). Age-Dependent Decline of Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Impact of Remission Definition and Symptom Type. *American Journal of Psychiatry*, *157*(5), 816–818. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.816>
- Biederman, J., Petty, C. R., Ball, S. W., Fried, R., Doyle, A. E., Cohen, D., ... Faraone, S. V. (2009). Are cognitive deficits in attention deficit/hyperactivity disorder related to the course of the disorder? A prospective controlled follow-up study of grown up boys with persistent and remitting course. *Psychiatry Research*, *170*(2–3), 177–182. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.09.010>
- Biederman, J., Petty, C. R., Evans, M., Small, J., & Faraone, S. V. (2010). How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Research*, *177*(3), 299–304. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.12.010>
- Blishen, B. R., Carroll, W. K., & Moore, C. (2008). The 1981 socioeconomic index for occupations in Canada. *Canadian Review of Sociology*, *24*(4), 465–488. <http://doi.org/10.1111/j.1755-618X.1987.tb00639.x>
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996a). Bizarre Responses, Rule Detection and Frontal Lobe Lesions. *Cortex*, *32*(2), 241–259. [http://doi.org/10.1016/S0010-9452\(96\)80049-9](http://doi.org/10.1016/S0010-9452(96)80049-9)
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996b). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, *34*(4), 263–272. [http://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00104-2](http://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00104-2)
- Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(8), 617–628. <http://doi.org/doi:10.1038/nrn896>
- Coghill, D. R., Hayward, D., Rhodes, S. M., Grimmer, C., & Matthews, K. (2014). A longitudinal examination of neuropsychological and clinical functioning in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): improvements in executive functioning do not explain clinical improvement. *Psychological Medicine*, *44*(5), 1087–1099. <http://doi.org/https://doi.org/10.1017/S0033291713001761>
- Coghill, D. R., Seth, S., & Matthews, K. (2014). A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychological Medicine*, *44*(9), 1989–2001. <http://doi.org/10.1017/S0033291713002547>

- Conners, C. K. (1997). *Conners' Rating Scales-Revised: Technical Manual*. Toronto: Multi-Health System Inc.
- Conners, C. K., Erhardt, D., & Sparrow, E. (1999). *Conners' adult ADHD rating scales: Technical manual*. Multi-Health Systems Inc.
- Conners, C. K., Pitkanen, J., & Rzepa, S. R. (2011). *Conners 3rd edition (Conners 3; Conners 2008)*. New York: Springer.
- Diamantopoulou, S., Rydell, A.-M., Thorell, L. B., & Bohlin, G. (2007). Impact of executive functioning and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder on children's peer relations and school performance. *Developmental Neuropsychology*, 32(1), 521–542. <http://doi.org/10.1080/87565640701360981>
- Diamond, A. (2002). Normal Development of Prefrontal Cortex from Birth to Young Adulthood: Cognitive Functions, Anatomy, and Biochemistry. *Principles of Frontal Lobe Function*, 466–503. <http://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195134971.003.0029>
- Drechsler, R., Brandeis, D., Földényi, M., Imhof, K., & Steinhausen, H.-C. (2005). The course of neuropsychological functions in children with attention deficit hyperactivity disorder from late childhood to early adolescence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(8), 824–836. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00384.x>
- Epstein, J. N., Langberg, J. M., Rosen, P. J., Graham, A., Narad, M. E., Antonini, T. N., ... Altaye, M. (2011). Evidence for higher reaction time variability for children with ADHD on a range of cognitive tasks including reward and event rate manipulations. *Neuropsychology*, 25(4), 427–441. <http://doi.org/10.1037/a0022155>
- Faraone, S. ., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, 36(2), 159–165. <http://doi.org/10.1017/s003329170500471x>
- Günther, T., Jolles, J., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2009). Age-dependent differences in attentional processes in ADHD and disruptive behavior disorder. *Developmental Neuropsychology*, 34, 422–434. <http://doi.org/10.1080/87565640902964482>
- Halperin, J. M., & Schulz, K. P. (2006). Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychological Bulletin*, 132(4), 560–581. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.132.4.560>
- Hechtman, L., Swanson, J. M., Sibley, M. H., Stehli, A., Owens, E. B., Mitchell, J. T., ... Stern, K. (2016). Functional Adult Outcomes 16 Years After Childhood Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: MTA Results. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(11), 945–952.e2. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.07.774>
- Hinshaw, S. P., Carte, E. T., Fan, C., Jassy, J. S., & Owens, E. B. (2007). Neuropsychological functioning of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder followed prospectively into adolescence: Evidence for continuing deficits? *Neuropsychology*, 21(2), 263–273. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.21.2.263>
- Jonsdottir, S., Bouma, A., Sergeant, J. A., & Scherder, E. J. A. (2006). Relationships between neuropsychological measures of executive function and behavioral measures of ADHD symptoms and comorbid behavior. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(5), 383–394. <http://doi.org/10.1016/j.acn.2006.05.003>
- Karalunas, S. L., Gustafsson, H. C., Dieckmann, N. F., Tipsord, J., Mitchell, S. H., & Nigg, J. T. (2017). Heterogeneity in development of aspects of working memory predicts longitudinal attention deficit hyperactivity disorder symptom change. *Journal of*

- Abnormal Psychology*, 126(6), 774–792. <http://doi.org/10.1037/abn0000292>
- Kauffman, J., Birmaher, B., Brent, D. A., Rao, U., & Ryan, N. D. (1996). *Schedule for Affective disorders and Schizophrenia for School-Age Children. Present and life-time version. (KSads-PL). version 1.0*. Department of Psychiatry, University of Pittsburg School of Medicine.
- Lambek, R., Tannock, R., Dalsgaard, S., Trillingsgaard, A., Damm, D., & Thomsen, P. H. (2010). Validating neuropsychological subtypes of ADHD: how do children with and without an executive function deficit differ? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(8), 895–904. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02248.x>
- Loo, S. K., Humphrey, L. A., Tapio, T., Moilanen, I. K., McGough, J. J., McCracken, J. T., ... Smalley, S. L. (2007). Executive Functioning Among Finnish Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(12), 1594–1604. <http://doi.org/https://doi.org/10.1097/chi.0b013e3181575014>
- Martel, M. M., Schimmack, U., Nikolas, M., & Nigg, J. T. (2015). Integration of Symptom Ratings From Multiple Informants in ADHD Diagnosis: A Psychometric Model With Clinical Utility. *Psychological Assessment*, 27(3), 1060–1071. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/pas0000088>
- McAuley, T., Crosbie, J., Charach, A., & Schachar, R. (2014). The persistence of cognitive deficits in remitted and unremitted ADHD: a case for the state-independence of response inhibition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(3), 292–300. <http://doi.org/10.1111/jcpp.12160>
- Miller, M., & Hinshaw, S. (2010). Does Childhood Executive Function Predict Adolescent Functional Outcomes in Girls with ADHD? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 38(3), 315–326. <http://doi.org/10.1007/s10802-009-9369-2>
- Nigg, J., Nikolas, M., & Burt, S. A. (2010). Measured Gene-by-Environment Interaction in Relation to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(9), 863–873. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/B987N-500Y5RS-2/2/f802e382c7219c008ab10896a05b6e96>
- Nigg, J. T., & Casey, B. J. (2005). An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Development and Psychopathology*, 17(03), 785–806. <http://doi.org/doi:10.1017/S0954579405050376>
- Nigg, J. T., Willcutt, E. G., Doyle, A. E., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2005). Causal heterogeneity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry*, 57(11), 1224–1230. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.025>
- Qian, Y., Shuai, L., Chan, R. C. K., Qian, Q.-J., & Wang, Y. (2013). The developmental trajectories of executive function of children and adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 34(5), 1434–1445. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2013.01.033>
- Roy, A., Hechtman, L., Arnold, L. E., Sibley, M. H., Molina, B. S. G., Swanson, J. M., ... Stern, K. (2016). Childhood Factors Affecting Persistence and Desistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Adulthood: Results From the MTA. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(11), 937–944. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.05.027>
- Sanscartier, A. (2010). *Fonctionnement attentionnel et exécutif des enfants qui présentent*

- un trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité*. (Doctoral dissertation, Université Laval, Québec, Canada). Retrieved from CorpusUL.
- Shallice, T. (2002). Fractionation of the Supervisory System. In *Principles of Frontal Lobe Function* (pp. 261–277).
- Shallice, T., Marzocchi, G. M., Coser, S., Del Savio, M., Meuter, R. F., & Rumiati, R. I. (2002). Executive Function Profile of Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Developmental Neuropsychology*, 21(1), 43–71. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1207/S15326942DN2101\\_3](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1207/S15326942DN2101_3)
- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Greenstein, D., de Rossi, P., & Sharp, W. (2013). Trajectories of Cerebral Cortical Development in Childhood and Adolescence and Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 74(8), 599–606. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.04.007>
- Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Gibbon, M., & First, M. B. (1992). The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). *Archives of General Psychiatry*, 49(8), 624–629. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820080032005>
- St-Charles Bernier, C. (2009). *Étude de la mémoire de travail chez les enfants présentant un TDA/H : relations entre les capacités de manipulation et la symptomatologie clinique*. (Master's thesis, Université Laval, Québec, Canada). Retrieved from CorpusUL.
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*, 135(4), 994–1001. <http://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>
- Thorell, L. B. (2007). Do delay aversion and executive function deficits make distinct contributions to the functional impact of ADHD symptoms? A study of early academic skill deficits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(11), 1061–1070. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01777.x>
- Van Zomeren, A. H., & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. New York: Oxford University Press.
- Vézina, P., Sanscartier, A., Jomphe, V., Mérette, C., & Rouleau, N. (2018). The influence of age on cognitive functioning in patients with ADHD.
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*. San Antonio, TX: Pearson Assessment.
- Wechsler, D. (2003). *Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wehmeier, P. M., Schacht, A., & Barkley, R. A. (2010). Social and Emotional Impairment in Children and Adolescents with ADHD and the Impact on Quality of Life. *Journal of Adolescent Health*, 46(3), 209–217. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2009.09.009>
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (1995). *Test for Attention Performance (TAP)*. Würselen: Psytest.
- Zimmermann, P., Gondan, M., & Fimm, B. (2005). *Tests d'Évaluation de l'Attention, version pour enfants (KITAP)*. Fribourg: Psytest.

Table 1  
*Sociodemographic and clinical characteristics of participants (N=23) at baseline and follow-up*

|   | <i>M (SD) or %</i> |                | <i>P</i> |
|---|--------------------|----------------|----------|
|   | Baseline           | Follow-up      |          |
| Age   | 8.74 (2.00)        | 17.57 (1.88)   |          |
| SES <sup>a</sup>  | 58.11 (18.15)      |                |          |
| Current use of medication for ADHD (%) <sup>b</sup>                   | 39.19              | 47.82          |          |
| IQ  | 107.17 (13.54)     | 104.83 (11.55) | .090     |
| Inattention   |                    |                |          |
| Number of DSM inattentive symptoms (0-9) <sup>c,d</sup>               | 6.48 (2.09)        | 4.48 (2.00)    | <.001**  |
| T-score on the DSM-IV ADHD inattentive scale <sup>d,e</sup>           | 71.13 (8.25)       | 66.11 (10.51)  | .022*    |
| Hyperactivity/impulsivity   |                    |                |          |
| Number of DSM hyperactive-impulsive symptoms (0-9) <sup>c,d</sup>     | 3.41 (2.46)        | 2.28 (2.18)    | .035*    |
| T-score on the DSM-IV ADHD hyperactive-impulsive scale <sup>d,e</sup> | 65.15 (12.33)      | 56.45 (13.39)  | .006**   |

*Note.* *M* = Mean; *SD* = Standard deviation; SES = Socioeconomic status

<sup>a</sup>Measured with the Blishen socioeconomic index for occupations in Canada (Blishen et al., 2008), according to the highest socioeconomic status of the two parents and assessed at baseline only. Mean Canadian SES is 42.74 (*SD* = 13.28) <sup>b</sup>At baseline, participants only used standard psychostimulants (i.e. Ritalin®, Concerta®, Vyvanse®, Biphentin®, Adderall®). At follow-up, two participants were using Strattera® or Intuniv® while other participants used standard psychostimulants. <sup>c</sup> Number of symptoms rated 2 or 3 in the DSM-IV scales of Conners' questionnaires. Clinical threshold = symptom count ≥ 6. <sup>d</sup> At baseline, ratings were completed by a parent and a teacher. At follow-up, ratings were self-reported and completed by a parent, except for one participant for whom the observer questionnaire was completed by his spouse. Data obtained from the two informants were averaged. <sup>e</sup> T-score obtained from DSM-IV scales of Conners' questionnaires. Clinical threshold: T-score ≥ 65.

\**p*<.05; \*\**p*<.01

Table 2

*Paired t-tests on difference between neuropsychological performance (Z -scores) at follow-up and baseline.*

|                | <i>M (SD)</i> |              |                 | <i>df</i> | <i>t</i> | <i>P</i> |
|----------------|---------------|--------------|-----------------|-----------|----------|----------|
|                | Baseline      | Follow-up    | Mean difference |           |          |          |
| Alertness      | -0.89 (1.28)  | -0.57 (1.13) | 0.33 (1.46)     | 18        | 0.98     | .340     |
| Vigilance      | -0.43 (1.16)  | -1.94 (2.12) | -1.50 (2.04)    | 17        | -3.12    | .006**   |
| Inhibition     | -1.07 (1.41)  | -1.43 (2.37) | -0.36 (2.13)    | 18        | -0.74    | .466     |
| Set Shifting   | -1.49 (1.74)  | -0.37 (1.20) | 1.12 (1.53)     | 16        | 3.03     | .008**   |
| Working memory | -0.70 (1.53)  | -0.18 (1.17) | 0.52 (1.61)     | 20        | 1.48     | .155     |

*Note.* Patients raw scores were transformed into Z-scores, based on data obtained from a sample of typically developing individuals ( $N = 128$ ) aged 6 to 22 years that participated in studies of our laboratory. Data were stratified according to age in order to calculate Z-scores (6-7 years, 8-9 years, 10-11 years, 12-14 years, 15-18 years, 19-22 years). *M* = Mean; *SD* = Standard deviation.

\* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$

Table 3.

*Pearson correlations between cognitive and symptoms difference scores ( $\Delta$ ).*

|                                   | Alertness     | Vigilance    | Inhibition    | Set Shifting   | Working memory |
|-----------------------------------|---------------|--------------|---------------|----------------|----------------|
| DSM inattentive T score           | .16<br>(.52)  | .38<br>(.12) | .002<br>(.99) | -.24<br>(.36)  | -.29<br>(.20)  |
| DSM hyperactive-impulsive T Score | -.07<br>(.79) | .34<br>(.17) | .10<br>(.68)  | -.53*<br>(.03) | .06<br>(.81)   |

*Note.* The first number reported is the correlation coefficient. *P*-values are reported in parentheses. A positive correlation means that both variables improved over time while a negative correlation indicates that symptoms and cognition changed in opposite directions.

\* $p < .05$

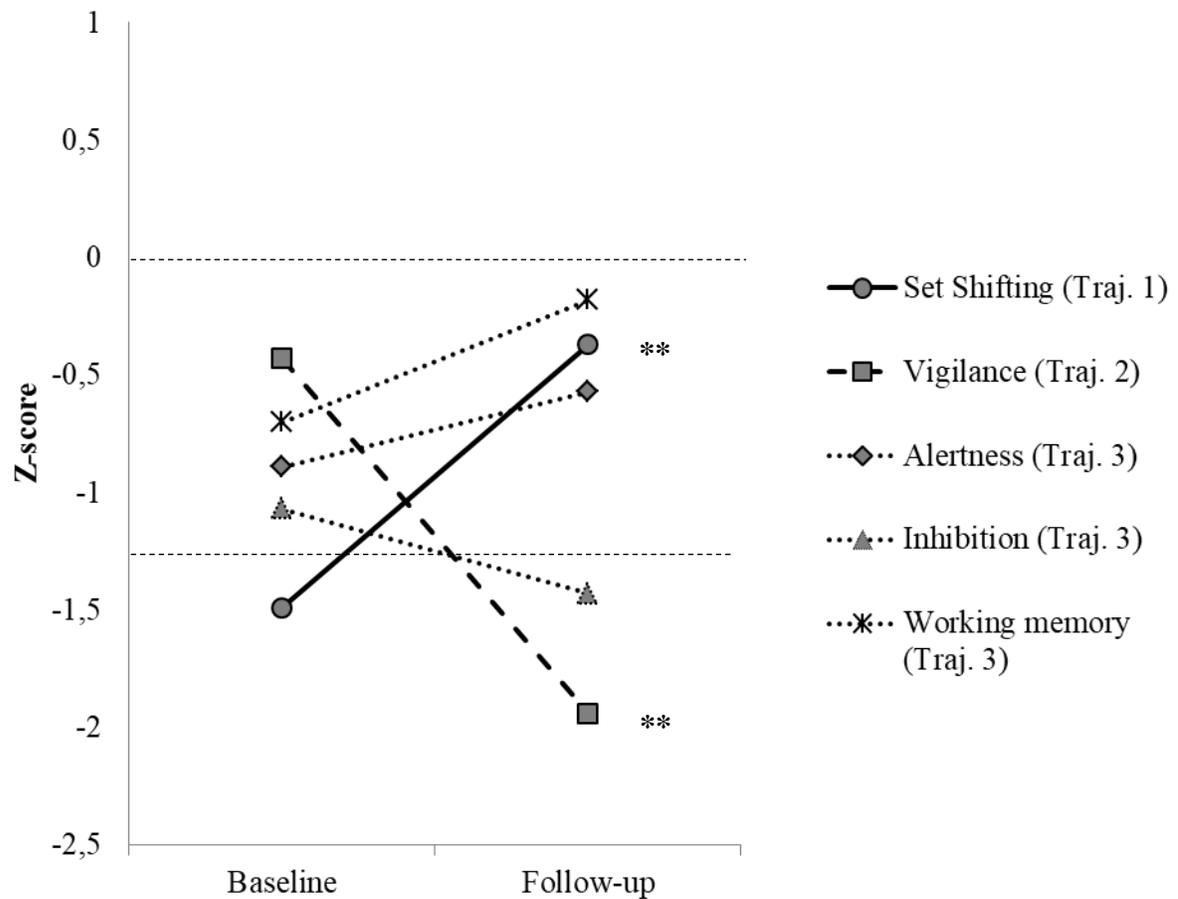


Figure 1. Normative trajectories of cognitive processes from childhood to emerging adulthood. Clinical threshold for cognitive deficit = -1.25 SD. Statistical significance refers to the change in performance between baseline and follow-up. Traj. = Trajectory

\* $p < .05$ . \*\* $p < .01$

## Appendix

Table SI1

*Baseline sample characteristics of participants and non-participants in follow-up*

|   | Participants (n=23) |           | Non-participants (n=41) |           | <i>p or <math>\chi^2</math><sup>a</sup></i> |
|---|---------------------|-----------|-------------------------|-----------|---|
|   | <i>M</i>            | <i>SD</i> | <i>M</i>                | <i>SD</i> |   |
| Age at cognitive assessment                             | 8.74                | 2.01      | 9.68                    | 2.20      | .094  |
| Gender (M:F)  | 14 :9               |           | 23 :18                  |           | .711  |
| Socioeconomic status <sup>b</sup>                       | 57.07               | 18.14     | 54.66                   | 16.49     | .654  |
| IQ  | 107.17              | 13.54     | 102.52                  | 11.53     | .154  |
| Conners DSM inattentive subscale <sup>c</sup>           | 71.13               | 8.25      | 71.01                   | 9.03      | .959  |
| Conners DSM hyperactive-impulsive subscale <sup>c</sup> | 65.15               | 12.33     | 62.57                   | 13.41     | .451  |

*Note.* *M* = Mean; *SD* = Standard deviation

<sup>a</sup> P-values obtained from t-test for age, socioeconomic status, IQ and ADHD inattentive & hyperactive-impulsive symptoms. *P*-value obtained from  $\chi^2$  test for the number of males.

<sup>b</sup>Assessed with the Blishen Index (Blishen et al., 2008). <sup>c</sup> Conners' questionnaires were rated by two informants (parents, teacher and/or self-report). Score represents the mean T-score from both informants, with a score > 65 considered as clinically significant.

\**p*<.05

Table SI2

*Paired t-tests on difference between neuropsychological performance (Z-scores) at follow-up and baseline (only participants tested without medication).*

|                | <i>M (SD)</i> |              | Mean<br>difference | <i>Df</i> | <i>T</i> | <i>P</i> |
|----------------|---------------|--------------|--------------------|-----------|----------|----------|
|                | Baseline      | Follow-up    |                    |           |          |          |
| Alertness      | -0.91 (1.34)  | -0.58 (1.05) | 0.33 (1.50)        | 16        | 0.90     | .383     |
| Vigilance      | -0.14 (1.03)  | -2.19 (2.74) | -2.05 (2.68)       | 15        | -3.06    | .008**   |
| Inhibition     | -1.18 (1.38)  | -1.29 (2.32) | -0.11 (2.07)       | 16        | -0.22    | .828     |
| Set Shifting   | -1.45 (1.79)  | -0.39 (1.24) | 1.07 (1.56)        | 15        | 2.73     | .015*    |
| Working memory | -0.72 (1.58)  | -0.19 (1.22) | 0.53 (1.62)        | 18        | 1.42     | .172     |

*Note.* *M* = Mean; *SD* = Standard deviation.

\* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$

Table SI3

*Pearson correlations between cognitive and symptoms difference scores ( $\Delta$ ) (only participants tested without medication).*

|                                   | Alertness     | Vigilance    | Inhibition    | Set Shifting   | Working memory |
|-----------------------------------|---------------|--------------|---------------|----------------|----------------|
| DSM inattentive T score           | .16<br>(.54)  | .43<br>(.09) | -.07<br>(.80) | -.22<br>(.41)  | -.32<br>(.19)  |
| DSM hyperactive-impulsive T Score | -.05<br>(.85) | .34<br>(.20) | .07<br>(.79)  | -.53*<br>(.04) | .08<br>(.74)   |

*Note.* The first number reported is the correlation coefficient. *P*-values are reported in parenthesis. A positive correlation means that both variables improved over time while a negative correlation indicates that symptoms and cognition changed in opposite directions.

\* $p < .05$

Table SI4

*Demographic characteristics and cognitive performances of Controls (N = 128).*

|   | Age groups          |                     |                       |                       |                       |                         |
|---|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
|   | 6-7 years<br>(n=22) | 8-9 years<br>(n=27) | 10-11 years<br>(n=34) | 12-14 years<br>(n=21) | 15-18 years<br>(n=14) | 19-22 years<br>(n=10)   |
| Age   | 6.86 (0.35)         | 8.67 (0.83)         | 10.44 (0.50)          | 12.48 (0.75)          | 17.07 (0.92)          | 20.10 (1.10)            |
| Gender (M :F)   | 8 :14               | 12 :15              | 18 :16                | 14 :7                 | 6 :8                  | 6 :4                    |
| Socioeconomic status <sup>a</sup>                       | 56.90 (11.43)       | 52.31 (13.18)       | 56.67 (13.77)         | 59.65 (15.83)         | 62.49 (5.69)          | 57.55 (NA) <sup>b</sup> |
| IQ  | 112.27 (13.34)      | 114.89 (8.02)       | 109.62 (9.61)         | 111.24 (7.66)         | 115.79 (6.62)         | 116.20 (7.19)           |
| Conners DSM inattentive subscale <sup>c</sup>           | 46.87 (3.83)        | 46.21 (4.90)        | 47.90 (5.85)          | 45.69 (6.03)          | 47.93 (6.84)          | 47.20 (9.03)            |
| Conners DSM hyperactive-impulsive subscale <sup>c</sup> | 47.89 (3.53)        | 48.62 (6.13)        | 47.44 (4.41)          | 46.07 (4.91)          | 45.29 (7.15)          | 46.60 (12.75)           |
| Cognitive performance                                   |                     |                     |                       |                       |                       |                         |
| Alertness (msec.)                                       | 99.43 (52.76)       | 89.39 (57.96)       | 61.52 (32.84)         | 42.60 (22.45)         | 27.50 (13.63)         | 28.50 (10.81)           |
| Vigilance (% decline)                                   | 13.17 (12.24)       | 12.41 (9.43)        | 7.04 (6.31)           | 13.02 (21.38)         | 11.99 (13.20)         | 9.08 (7.74)             |
| Inhibition (% error score)                              | 20.00 (12.22)       | 10.56 (8.58)        | 16.09 (12.90)         | 6.67 (11.33)          | 3.50 (3.98)           | 1.78 (2.29)             |
| Set shifting (% perseverative errors)                   | 7.24 (4.24)         | 7.22 (4.77)         | 4.02 (4.11)           | 3.50 (2.69)           | 4.66 (5.71)           | 8.50 (6.45)             |
| Working memory (manipulation cost %)                    | 34.71 (21.07)       | 26.34 (15.13)       | 16.44 (13.91)         | 15.86 (10.86)         | 14.14 (15.05)         | 11.39 (9.06)            |

*Note.* Data were obtained from controls that participated in different projects of our laboratory (Sanscartier, 2010; St-Charles Bernier, 2009; Vézina et al., 2018). All data available for the alertness, the vigilance, the inhibition, the set shifting and the working memory tasks, were extracted from our controls data base and were used to compose the present norms. NA = Not available.

<sup>a</sup>Assessed with the Blishen Index, according to the highest socioeconomic status of the two parents (Blishen et al., 2008). Mean Canadian SES is 42.74 (*SD* = 13.28). <sup>b</sup> Data available for one participant only. <sup>c</sup> Conners' questionnaires were rated by two informants (parents, teacher and/or self-report). Score represents the mean T-score obtained from both informants, with a score  $\geq 65$  considered as clinically significant.

# **CHAPITRE IV**

## **Discussion générale**

## Discussion générale

Le TDA/H est un trouble neurodéveloppemental de nature persistante, occasionnant des impacts fonctionnels importants dans le quotidien des individus diagnostiqués avec celui-ci (Hechtman et al., 2016). Le trouble s'accompagne d'atteintes cognitives chez plusieurs d'entre eux (Willcutt, Doyle, et al., 2005), dont certaines sont présumées avoir un rôle étiologique dans le trouble ou être un facteur prédicteur de sa persistance (Halperin & Schulz, 2006; van Lieshout et al., 2013). Or, la trajectoire évolutive de la cognition a jusqu'à présent été peu documentée. De plus, les limites méthodologiques des rares études s'y étant intéressées compliquent la compréhension que les auteurs se font du patron d'évolution des atteintes cognitives et de leurs liens avec la symptomatologie clinique. La thèse avait ainsi pour objectif principal de documenter la trajectoire développementale de cinq fonctions cognitives ayant été ciblées comme de potentiels marqueurs du TDA/H, soit l'alerte, la vigilance, l'inhibition, la flexibilité et la mémoire de travail. Elle souhaitait également examiner les liens que ces trajectoires entretiennent avec l'évolution de la symptomatologie clinique chez des participants diagnostiqués avec le trouble. Plus précisément, la thèse visait à:

- 1) Confirmer la présence d'une atteinte, c.-à-d. d'une performance inférieure à celle d'individus contrôles, de ces différentes fonctions chez des participants avec un TDA/H, et ce, à l'aide d'une méthodologie rigoureuse visant à compenser les limites actuelles de la littérature sur la caractérisation cognitive du TDA/H (c.-à-d. composition d'un échantillon dont la validité diagnostique est optimisée par un processus d'évaluation clinique complet et rigoureux, une méthodologie et une interprétation guidées par des cadres conceptuels de la neuropsychologie, l'utilisation de tâches développées à partir de ces modèles et permettant d'isoler les processus d'intérêt).
- 2) Vérifier comment l'expression de ces atteintes cognitives est influencée par l'âge.

- 3) Documenter la trajectoire évolutive de ces processus cognitifs dans un échantillon de participants avec un TDA/H, de l'enfance au début de l'âge adulte, de manière à vérifier si les atteintes sont amenées à s'accroître, se détériorer ou demeurer les mêmes dans le temps.
- 4) Examiner la présence d'une association entre les trajectoires cognitives et cliniques, et plus particulièrement, vérifier si l'amélioration de la cognition pouvait être liée à la diminution des symptômes comportementaux observée chez certains participants.

La prochaine section se veut ainsi un résumé des principaux résultats obtenus par les deux études effectuées dans le but de répondre à ces questions. Les sections subséquentes visent quant à elles à faire une intégration de ces nouvelles connaissances à la littérature sur la neuropsychologie du TDA/H, ainsi qu'à discuter des implications méthodologiques, théoriques et cliniques des résultats.

## **1. Résumé des principaux résultats**

### **1.1 Article 1**

La première étude (chapitre II) visait à vérifier la présence d'une atteinte d'alerte, de vigilance, d'inhibition, de flexibilité et de mémoire de travail chez des participants avec un TDA/H, et ce, à travers différentes périodes développementales. Un devis transversal, dans lequel les participants ont été répartis dans six groupes d'âge couvrant la période de 6 à 22 ans, a été utilisé. La performance des participants avec un TDA/H a été comparée à celle des contrôles sur chacune des tâches mesurant les différents processus cognitifs. Lorsqu'analysés indépendamment du facteur d'âge, les résultats ont permis de démontrer une performance moindre de la part des participants avec un TDA/H pour quatre des cinq fonctions étudiées, soit de l'alerte, de la vigilance, de l'inhibition et de la flexibilité. Ainsi, des temps de réaction plus variables ont été observés chez ces derniers, traduisant une difficulté au niveau du processus d'alerte. Les participants du groupe TDA/H avaient également de la difficulté à soutenir leur attention de manière efficace dans une situation monotone et de longue durée, démontrant la présence d'une atteinte de vigilance. Ils avaient également plus de difficulté à freiner une réponse automatique verbale, suggérant

une difficulté au niveau des processus inhibiteurs. Finalement, les résultats ont permis de démontrer que les participants avec un TDA/H modifiaient plus difficilement leurs stratégies lorsque confrontés à un changement de règle dans une tâche, suggérant une atteinte au niveau du processus de flexibilité cognitive. Seule la mémoire de travail, et plus particulièrement la composante de l'administrateur central, est apparue comme étant préservée. Ainsi, il a été observé que les participants avec un TDA/H étaient en mesure de manipuler de l'information verbale de manière comparable aux participants contrôles, à tout le moins dans une tâche dont l'empan a été ajusté individuellement pour contrôler les capacités de maintien phonologique de base.

Par ailleurs certaines de ces atteintes ont été observées comme étant influencées par l'âge, c.-à-d. qu'elles s'expriment à des moments bien précis du développement. Plus important encore, les résultats ont permis de montrer que l'influence de l'âge sur l'expression des atteintes est variable d'un marqueur à l'autre. Ainsi, certaines atteintes étaient observées spécifiquement chez les enfants les plus jeunes de l'échantillon, telle l'atteinte de flexibilité trouvée dans les groupes de participants avec un TDA/H âgés de 6 à 12 ans, mais pas dans les groupes d'âge subséquents. À l'inverse, l'atteinte de vigilance a été détectée uniquement chez les adolescents et jeunes adultes avec un TDA/H (15-22 ans), la performance des enfants avec un TDA/H ne se distinguant pas de celle des contrôles. L'atteinte d'inhibition et d'alerte sont, pour leur part, apparues comme n'étant pas influencées par le facteur d'âge, suggérant qu'elles pouvaient être retrouvées de manière plus homogène chez les participants du groupe TDA/H et indépendamment de leur âge.

Cette première étude a donc permis de démontrer que des performances cognitives plus faibles sont effectivement observables chez les individus qui présentent un TDA/H, mais que le profil de fonctions préservées et atteintes est susceptible de varier selon le stade développemental. Ces résultats ont amené à soulever l'hypothèse selon laquelle les différents marqueurs pourraient avoir leur propre trajectoire évolutive, certaines atteintes semblant s'atténuer avec le temps (flexibilité), d'autres s'accroître (vigilance), et certaines pouvant avoir une trajectoire plus stable au long cours (inhibition, alerte).

## 1.2 Article 2

La deuxième étude (chapitre III) visait pour sa part à étudier la trajectoire évolutive de ces cinq marqueurs cognitifs, en utilisant un devis longitudinal dans lequel des enfants diagnostiqués avec un TDA/H ont été suivis prospectivement de l'enfance au début de l'âge adulte. Les participants ont ainsi fait l'objet d'une évaluation clinique et cognitive rigoureuse pendant l'enfance, laquelle a été reconduite 7 à 10 ans plus tard ( $M = 8.74$  ans), à l'aide de la même batterie d'outils cliniques et cognitifs. Une des forces de cette étude est qu'elle a cherché à documenter l'évolution normative des participants, c.-à-d. quantifier l'écart entre leurs performances et la norme et vérifier si celui-ci se modifie avec le temps. Cette méthode n'a jamais été employée dans la littérature sur l'évolution cognitive du TDA/H jusqu'à présent. Un deuxième objectif visait pour sa part à étudier la présence d'une association entre les changements cognitifs et les changements s'étant opérés au niveau de la symptomatologie clinique.

Les résultats ont d'abord permis d'observer que la performance des participants se situait sous la norme ( $Z = 0$ ) pour chacune des fonctions étudiées, tant au moment de l'évaluation initiale que lors de la réévaluation. Toutefois, la plupart des performances associées aux différentes fonctions demeuraient à l'intérieur des grands repères normatifs et ne satisfaisaient pas au critère établi, dans la thèse, pour l'identification d'un déficit clinique ( $Z = -1.25$ ). Cela confirme donc que les individus avec un TDA/H présentent des performances cognitives inférieures à ce qui est observé chez des individus sans TDA/H, mais que les atteintes sont pour la plupart d'une intensité pouvant tout au plus être qualifiée de modérée.

En ce qui concerne la trajectoire évolutive de ces marqueurs, l'alerte, l'inhibition et la mémoire de travail n'ont pas connu de changement statistique significatif entre l'évaluation initiale et la réévaluation, suggérant une relative stabilité de ces fonctions dans le temps. La flexibilité et la vigilance ont pour leur part connu des changements significatifs entre les deux évaluations. Les changements s'étant opérés pour ces fonctions se sont par ailleurs faits dans des directions opposées, la flexibilité connaissant une amélioration alors que la vigilance a décliné avec le temps. De plus, ces changements étaient non seulement

significatifs au plan statistique, l'analyse qualitative des scores normatifs a permis de mettre en lumière des changements dont la signification clinique est considérable. Ainsi, la flexibilité qui était cliniquement déficitaire chez les participants au moment de l'évaluation initiale ( $Z = -1.49$ ), s'est améliorée à un point tel que la performance est revenue à l'intérieur des repères normatifs au moment de la réévaluation ( $Z = -0.37$ ). Le patron inverse a été observé pour la vigilance. La performance se situait ainsi à l'intérieur des repères normatifs pendant l'enfance ( $Z = -0.43$ ), mais a décliné à un point tel que la performance moyenne du groupe pour cette fonction a été retrouvée comme étant sévèrement atteinte au moment de la réévaluation ( $Z = -1.94$ ). Les résultats obtenus ont ainsi permis de proposer trois trajectoires évolutives de la cognition dans le TDA/H, soit une première caractérisée par un phénomène de normalisation cognitive, une seconde caractérisée par un phénomène de pathologisation, et une dernière qualifiée de stable compte tenu des changements qui n'étaient pas d'une ampleur suffisante pour être significatifs au plan statistique.

Nos résultats ont également permis de démontrer une absence de corrélation positive entre l'évolution des différentes fonctions cognitives et les changements survenant au niveau des symptômes présentés par les participants. Ainsi, les participants présentant la plus grande diminution de leurs symptômes inattentifs ou hyperactifs-impulsifs ne sont pas nécessairement ceux ayant connu une amélioration de leur fonctionnement cognitif. La seule corrélation significative identifiée, entre la flexibilité et les symptômes d'hyperactivité-impulsivité, en est une négative. Ainsi, les participants dont les symptômes hyperactifs-impulsifs ont le plus diminué avec le temps, sont ceux ayant connu le moins de changement au niveau de leur flexibilité.

Cette deuxième étude a donc permis de confirmer l'hypothèse selon laquelle les différentes fonctions cognitives présumées comme potentiels marqueurs du trouble ont des trajectoires qui leur sont propres. Les résultats permettent non seulement de confirmer les trajectoires proposées dans la première étude, mais également de mettre en lumière des phénomènes développementaux marqués au plan cognitif chez les individus avec un TDA/H (normalisation et pathologisation de certaines fonctions). Les résultats suggèrent également

qu'une évolution positive de la cognition ne soit pas associée à la réduction de symptômes observée chez certains patients, s'ajoutant à la littérature ayant démontré la complexité de la relation unissant ces deux composantes du trouble.

### **1.3 Synthèse**

En somme, les résultats de ces deux études ont permis de démontrer la présence d'altérations attentionnelles et exécutives chez les individus avec un TDA/H, lesquelles sont amenées à évoluer selon diverses trajectoires au cours du développement. Les résultats démontrent clairement la présence d'une hétérogénéité dans la trajectoire d'évolution des principales fonctions postulées comme pouvant avoir un rôle étiologique dans le TDA/H. Ces trajectoires ne semblent toutefois que peu associées aux variations développementales survenant au niveau des symptômes, amenant de ce fait à s'interroger sur le rôle causal de la cognition dans le cours du trouble.

La complémentarité des deux devis utilisés a par ailleurs permis de caractériser ces trajectoires en détail, que ce soit en s'intéressant isolément au profil d'atteintes à l'intérieur de chacune des périodes du développement, ou adoptant une perspective longitudinale dans laquelle les participants ont été suivis dans le temps. Il s'agit d'une approche optimale pour l'étude de phénomènes développementaux (Thomas et al., 2009). D'autre part, la concordance dans les trajectoires obtenues entre les deux études, et ce en dépit du fait que celles-ci aient utilisé des échantillons partiellement indépendants et des approches analytiques distinctes, est saisissante et ajoute à la force des trajectoires proposées. Les résultats de la thèse sont novateurs et permettent un apport important à la littérature sur la neuropsychologie du TDA/H. Ils fournissent de nouvelles connaissances par rapport à l'évolution cognitive du trouble, permettant notamment de proposer trois trajectoires distinctes et d'émettre des hypothèses préliminaires quant aux facteurs qui pourraient leur être sous-jacents. Dans un deuxième temps, ils contribuent également à alimenter la réflexion quant aux rôles des atteintes cognitives dans le trouble, tant au niveau des symptômes comportementaux que des autres facettes cliniques caractérisant le syndrome global qu'est le TDA/H. La prochaine section vise donc à discuter de ces différents apports à la littérature.

## **2. Contributions à la littérature sur la neuropsychologie du TDA/H**

### **2.1 Trajectoires cognitives du TDA/H**

Les résultats de la thèse offrent de nouvelles connaissances quant à la trajectoire d'évolution cognitive du TDA/H. Tel que discuté en introduction, le TDA/H est un trouble qui est généralement diagnostiqué en bas âge. Conséquemment, le développement neurologique et cognitif des individus aux prises avec celui-ci n'est pas complété et est amené à se poursuivre après à l'apparition des premières manifestations comportementales du trouble. Ce faisant, les composantes cognitives et comportementales qui le caractérisent sont nécessairement amenées à changer au travers du développement. Peu d'études s'étaient jusqu'à présent intéressées à l'effet de l'âge sur la cognition des individus qui présentent un TDA/H. Nos résultats permettent de mettre en évidence la nature dynamique du profil cognitif dans le contexte de ce trouble, c'est-à-dire le fait qu'il soit amené à changer avec le temps. En effet, le profil d'atteintes et de fonctions préservées chez les individus diagnostiqués avec un TDA/H est manifestement sujet à des effets développementaux, les enfants ne présentant pas la même combinaison d'atteintes que les adolescents et jeunes adultes avec un TDA/H. Il a ainsi été observé que l'enfance constitue une période où une plus grande variété d'atteintes est susceptible d'être observée, affectant à la fois le fonctionnement attentionnel (alerte) et exécutif (inhibition et flexibilité). À partir de l'adolescence, les atteintes prédominantes au profil seraient plus circonscrites, avec des atteintes plus spécifiques et marquées au niveau de l'inhibition et de la vigilance. Il n'est toutefois pas exclu que d'autres fonctions n'ayant pas été étudiées dans le contexte de la présente thèse puissent aussi être atteintes plus tard dans le développement.

De par la méthodologie complémentaire des deux devis, il a été possible de démontrer la présence de changements cognitifs significatifs dans le contexte du TDA/H, mais également de proposer et détailler trois trajectoires différentes, lesquelles pourraient être sous-tendues par des mécanismes distincts. Les prochaines sections se proposent donc de détailler les trois trajectoires identifiées, ainsi que de discuter des facteurs pouvant être impliqués dans l'émergence de celles-ci.

### **2.1.1 Trajectoire 1 : Normalisation cognitive.**

Une première trajectoire cognitive du TDA/H se caractériserait par un phénomène de normalisation cognitive. Dans cette trajectoire, il est attendu qu'une fonction cognitive déficitaire pendant l'enfance connaisse une amélioration marquée au cours du développement, à un point tel où la performance rejoint la norme à l'adolescence. Le processus subit donc un changement important avec le temps, passant d'un fonctionnement pathologique à un fonctionnement normal. Il s'agit de la trajectoire observée pour la flexibilité cognitive.

La trajectoire de la flexibilité a été illustrée à partir des données obtenues dans les deux études composant la thèse (Annexe A, Figure Ad). La représentation visuelle permet de mettre en évidence la nature progressive des changements qui surviennent pour cette fonction. En effet, il apparaît clairement que l'écart entre la performance des participants avec un TDA/H et celle des contrôles, c.-à-d. de la norme, diminue graduellement avec le temps. La présence d'une diminution progressive de l'atteinte est aussi supportée par les résultats de la première étude. Dans celle-ci, la taille d'effet associée à la flexibilité est amenée à diminuer graduellement d'un groupe d'âge à l'autre (passant de 2.71 à -0.33, voir Table 3, chapitre II, p.59). Ces différents résultats permettent ainsi de proposer que cette première trajectoire soit sous-tendue par un phénomène se produisant au long cours, et non pas un changement subit qui surviendrait à un moment précis du développement. Cela serait compatible avec l'hypothèse d'un retard développemental chez les individus avec un TDA/H, c'est-à-dire une immaturité neurologique occasionnant un retard dans la séquence développementale de leur cognition (Kinsbourne, 1973). Cela pourrait alors expliquer pourquoi les participants du groupe TDA/H présentent initialement une dysfonction importante de leur performance en flexibilité, mais qui s'estompe progressivement au cours du développement et en vient à se normaliser.

À cet effet, nos résultats soulèvent de nombreux questionnements quant aux facteurs qui pourraient être responsables du phénomène de normalisation observé, notamment au plan neurologique. En effet, la fin de l'enfance constitue une période importante de croissance au niveau de certaines régions cérébrales, particulièrement en ce qui a trait aux structures

préfrontales responsables du contrôle exécutif. Un accroissement de la matière grise survient notamment au niveau de ces structures, atteignant son seuil maximal entre l'âge de 11 et 12 ans (Giedd et al., 1999; Gogtay et al., 2004). Il est intéressant de constater que l'amélioration de la flexibilité cognitive observée chez nos participants avec un TDA/H, laquelle est prise en charge par certaines structures préfrontales, survient sensiblement au même moment. Il est donc possible que l'accroissement neuronal et les changements structurels survenant pendant cette période développementale permettent d'atténuer certaines anomalies structurelles présentées par les enfants avec un TDA/H, particulièrement dans les régions frontales. Conséquemment, cela pourrait s'accompagner d'une amélioration de certains processus exécutifs, tels la flexibilité.

Dans le même ordre d'idées, un phénomène d'élagage synaptique ainsi qu'une réorganisation des réseaux neuronaux se produisent au début de l'adolescence et pourraient être impliqués dans le phénomène d'amélioration cognitive observé. En effet, ces changements permettent une plus grande connectivité entre les régions cérébrales éloignées (Hwang, Hallquist, & Luna, 2013; Jolles, van Buchem, Crone, & Rombouts, 2011). Pendant l'enfance, les connexions corticales sont ainsi peu spécifiques et diffuses, le traitement cognitif reposant sur l'activation cérébrale de plusieurs régions anatomiquement rapprochées. À mesure que le réseau mature, la connectivité entre les régions cérébrales éloignées augmente, le traitement cognitif étant davantage focalisé et imputable à l'activation de réseaux et structures spécialisés (Hwang et al., 2013; Jolles et al., 2011). De manière intéressante, ces changements dans le patron d'activation corticale coïncident avec le patron développemental observé au plan cognitif chez les participants avec un TDA/H (c.-à-d. des atteintes diffuses et généralisées pendant l'enfance, mais davantage circonscrites à des fonctions spécifiques à partir de l'adolescence). Une activation cérébrale diffuse pendant l'enfance, qui solliciterait entre autres certaines des régions altérées dans le contexte de la pathologie, pourrait expliquer la présence d'une plus grande variété d'atteintes chez les enfants avec un TDA/H. L'amélioration cognitive observée au niveau de certaines fonctions au début de l'adolescence pourrait pour sa part être la résultante de la réorganisation cérébrale, certaines fonctions, telles la flexibilité, pouvant dès lors reposer

sur l'activation de réseaux spécialisés et ne sollicitant plus les régions atteintes de manière plus persistante.

L'implication de facteurs non neurologiques est également à considérer dans le phénomène de normalisation mis en lumière, dont notamment l'utilisation de la médication psychostimulante pour le traitement du TDA/H. En effet, il importe de considérer que la majorité des participants du groupe TDA/H ayant pris part à la thèse ont été traités à l'aide d'une médication à un moment de leur vie (75% des participants avec un TDA/H pour les deux protocoles confondus). Plus de 50% de ceux-ci en faisaient quotidiennement l'utilisation au moment où ils ont pris part aux différentes études (bien qu'évalués sans celle-ci). Aux fins d'explorer l'impact de ce facteur sur les trajectoires cognitives obtenues, la durée d'utilisation moyenne de la médication a été calculée pour chacun des groupes d'âge analysés dans le devis transversal (Annexe B, Tableau B1). Il est intéressant de constater que les participants ayant fait usage d'une médication sur une plus longue période, soit ceux des catégories d'âge allant de 15 à 22 ans, sont ceux dont la performance de flexibilité est comparable à celle des contrôles. Dans le même ordre d'idées, des corrélations complémentaires ont été effectuées à partir des données longitudinales aux fins d'examiner la présence d'une association entre la durée d'utilisation de la pharmacothérapie et le changement cognitif survenu chez les participants. Les résultats présentés dans le Tableau B2 font état d'une seule corrélation positive significative, soit avec la flexibilité. Ainsi, les participants ayant fait usage de médication sur une plus longue période de temps sont ceux ayant connu une amélioration plus marquée de leur flexibilité cognitive. La mise en évidence d'une corrélation entre la durée d'utilisation de la médication et l'unique fonction amenée à se normaliser avec le temps nous conduit à soulever l'hypothèse que ce facteur pharmacologique puisse être impliqué dans le phénomène de normalisation cognitive. Récemment, des résultats ont permis de démontrer que la pharmacothérapie a pour effet de réduire les altérations aux plans structurel et fonctionnel chez les individus avec un TDA/H (Frodl & Skokauskas, 2012; Rubia et al., 2014; Spencer et al., 2013). Ces effets affecteraient plusieurs régions cérébrales, notamment au niveau frontal. Considérant l'étendue de régions cérébrales positivement affectées par la pharmacothérapie, certains chercheurs ont même émis l'hypothèse que ces

effets puissent se répercuter sur le fonctionnement cognitif, ce qui demeure toutefois à démontrer (Spencer et al., 2013). Nos résultats amènent donc à penser que cela pourrait effectivement être le cas et ouvrent la voie à des études futures qui seront plus que pertinentes pour mieux comprendre l'influence des facteurs pharmacologiques sur les différentes trajectoires cognitives mises en évidence par la thèse.

Il est par ailleurs possible que des facteurs environnementaux aient aussi contribué à la trajectoire de normalisation cognitive identifiée. Un des facteurs environnementaux ayant été discuté à maintes reprises dans la littérature consiste en l'influence du statut socioéconomique (SES) sur le cours du trouble, particulièrement en ce qui a trait à l'évolution de ses symptômes comportementaux (Cheung et al., 2015). À notre connaissance, aucune étude ne s'est jusqu'à présent intéressée à l'influence spécifique du SES sur la trajectoire cognitive des individus avec un TDA/H. Il a toutefois été démontré que celui-ci influence le fonctionnement neurocognitif dans des populations normales, particulièrement au niveau langagier et exécutif, pouvant même influencer les trajectoires développementales de ces fonctions (Hackman, Farah, & Meaney, 2010). Considérant que la majorité de nos participants proviennent de milieux dont le SES est moyen ou élevé, il est possible que leurs conditions socioéconomiques favorables aient contribué au patron d'évolution positive observée pour la flexibilité, une fonction relevant du domaine exécutif. Bien que les mécanismes expliquant l'influence du SES sur le fonctionnement cognitif et son développement ne soient pas encore bien compris, il est probable que les participants aient été exposés à différents facteurs de protection ayant pu influencer positivement le développement de leur cognition. Ainsi, le phénomène d'amélioration cognitive aurait peut-être été moins marqué dans un échantillon dont le statut socioéconomique aurait été plus faible et dans lequel les participants avec un TDA/H auraient davantage été exposés à des facteurs de risque.

Un autre facteur à considérer au plan environnemental consiste en l'influence des expériences vécues dans le contexte de la scolarité. L'accès à une scolarité continue, ce dont a bénéficié l'ensemble de nos participants, pourrait constituer un facteur de protection supplémentaire ayant influencé positivement la trajectoire de certaines fonctions, telle la

flexibilité. Dans le contexte scolaire, les élèves se trouvent fréquemment dans des situations multitâches où ils doivent s'adapter à des consignes multiples et changeantes. Il en va de même pour le fonctionnement journalier, pendant lequel ils doivent s'ajuster aux multiples transitions de tâches et d'environnement. L'exposition répétée à ce type de situations pourrait constituer une forme d'entraînement naturel, ou à tout le moins contribuer au développement de stratégies compensatoires permettant de contourner les difficultés en présence d'une atteinte de la fonction. De la même manière, le TDA/H s'accompagnant fréquemment de difficultés d'apprentissage, plusieurs individus aux prises avec le trouble bénéficieront pendant leur parcours académique de services de soutien pédagogique, tels l'orthopédagogie. Dans notre échantillon, plus de 47% des participants du groupe TDA/H ont eu recours à de tels services à un moment de leur scolarité, lesquels se sont étalés sur une période allant parfois jusqu'à huit ans. Bien que le type d'interventions effectuées puisse varier grandement d'un milieu à l'autre, le fondement de ce genre de services repose généralement sur l'entraînement de stratégies d'apprentissage et compensatoires, et à certains moments, vise même un entraînement de certaines fonctions cognitives. Ainsi, sans atteindre l'intensité et la fréquence souhaitées dans le contexte d'une remédiation cognitive standard, il s'agit de conditions environnementales favorisant le développement cognitif. Cela pourrait alors avoir influencé la trajectoire développementale de certaines fonctions chez les participants avec un TDA/H, particulièrement au plan exécutif.

### **2.1.2 Trajectoire 2 : Pathologisation cognitive.**

Le deuxième patron développemental identifié, totalement opposé, se caractérise quant à lui par un phénomène de pathologisation cognitive. Selon cette trajectoire, une fonction cognitive observée comme étant normale pendant l'enfance peut en venir à décliner et être trouvée sévèrement déficitaire lorsque réévaluée plusieurs années plus tard. Il s'agit de la trajectoire ayant été observée pour la vigilance, fonction apparaissant initialement préservée chez les enfants avec un TDA/H de notre échantillon, mais dont le fonctionnement est apparu pathologique chez une proportion importante de ceux-ci à l'adolescence.

Contrairement à la trajectoire précédente, où le changement s'est effectué de manière progressive, la trajectoire tracée à partir des données du devis transversal montre un

changement subit dans la performance de vigilance des participants avec un TDA/H à l'adolescence (Figure A1b). Il semble donc que la détérioration ne survienne pas graduellement, mais plutôt de manière marquée à ce moment bien précis du développement. D'emblée, il apparaît que cette transformation de la trajectoire de la vigilance s'observe au moment où un changement de version de tâche a été effectué dans le protocole. Cela amène à questionner l'effet de celui-ci sur les résultats. Mentionnons d'abord que le changement de version a été effectué pour s'assurer que les exigences de la tâche demeurent adaptées au stade développemental des participants. Il s'agit d'une force méthodologique, qui plus est compatible avec les procédures généralement employées en clinique. De plus, les deux versions de tâche sont très similaires, la seule différence étant que les participants plus âgés ont réalisé une tâche de plus longue durée. Ces deux versions sont donc issues de batteries attentionnelles développées selon la même conceptualisation théorique et par les mêmes auteurs, tout en ayant été élaborées en accordance une et l'autre pour permettre expressément la mesure des mêmes paramètres (Zimmermann & Fimm, 1995; Zimmermann et al., 2005). Ainsi, tel que présenté dans la Figure A1, l'inspection visuelle de la trajectoire de la vigilance montre que la performance des participants contrôles n'a nullement été affectée par le changement de version de tâche. En effet, la performance brute de ces derniers continue de s'améliorer progressivement avec l'âge, indépendamment de la version de tâche utilisée. Cela suggère donc que ces derniers sont en mesure de maintenir leur niveau d'attention, même lorsque confrontés à une tâche plus longue, ce qui est d'ailleurs attendu dans le contexte du développement normal. Or, il apparaît que ce n'est pas le cas des adolescents et des jeunes adultes avec un TDA/H, pour lesquels la performance chute nettement à partir du moment où la tâche est de plus longue durée. Ainsi, alors que les patients sont en mesure de répondre aux mêmes exigences attentionnelles que leurs homologues contrôles pendant l'enfance, il semble que ce ne soit plus le cas à l'adolescence. S'il demeure possible que ce soit la sensibilité accrue de la version allongée de la tâche qui ait rendu possible la détection de cette atteinte, l'absence d'effet sur la performance des contrôles porte à croire que ce résultat reflète une réelle détérioration de la fonction dans le contexte du trouble.

Il est donc suggéré que cette fonction cognitive suive une trajectoire atypique qui ne découle pas d'un effet de tâche. L'expression d'une atteinte tardive, et plus particulièrement qui s'exprime longtemps après l'apparition des premiers symptômes comportementaux, est rarement observée dans le contexte de troubles neurodéveloppementaux. La démonstration d'une fonction cognitive qui suit une trajectoire caractérisée par une forme de déclin n'avait jusqu'à présent jamais été faite dans la littérature sur la caractérisation cognitive du TDA/H. Ce résultat soulève donc de nombreuses questions quant aux facteurs qui pourraient expliquer l'atypie dans le développement de cette fonction cognitive. Étant donné que la transformation de la trajectoire s'effectue précisément à l'adolescence, cela amène à réfléchir aux différents phénomènes qui surviennent pendant cette période développementale et de leurs possibles implications dans les résultats.

L'adolescence est reconnue comme une période de transition importante, notamment en raison des changements qui surviennent aux plans biologique, affectif et social (Buitelaar, 2012; Crone & Dahl, 2012). De nombreux changements sont également observés en ce qui a trait à la sphère neurologique (Giedd et al., 1999; Konrad, Firk, & Uhlhaas, 2013). En plus du phénomène de réorganisation cérébrale ayant été discuté précédemment, des changements importants se produisent au niveau neurochimique, plus particulièrement dans le système de transmission dopaminergique. L'adolescence constitue effectivement la période développementale où l'activité dopaminergique est rapportée comme la plus importante, en raison d'une augmentation de la concentration de ce neurotransmetteur et d'une plus grande densité des récepteurs dopaminergiques (Wahlstrom et al., 2010). Or, il est bien reconnu que ce système de neurotransmission est altéré chez les individus avec un TDA/H, et ce dès l'enfance (Cortese, 2012; Pliszka, 2005; Solanto, 2002). Il est donc possible que les changements dopaminergiques survenant à l'adolescence affectent différemment les adolescents avec un TDA/H comparativement aux adolescents se développant typiquement. En effet, étant donné que ces changements s'effectuent dans un système qui est déjà fragilisé chez les adolescents avec un TDA/H, cela pourrait contribuer à accentuer le dysfonctionnement de celui-ci plutôt que d'en optimiser le fonctionnement. Le dysfonctionnement étant plus marqué, cela pourrait alors se traduire par des atteintes plus importantes des systèmes et fonctions qui dépendent de la transmission

dopaminergique. Bien que la dopamine soit reconnue pour influencer plusieurs fonctions cognitives, il s'agit de l'un des neurotransmetteurs impliqués dans la vigilance (Koelega, 1993; Oken et al., 2006). Ainsi, une accentuation des altérations dopaminergiques à l'adolescence pourrait faire en sorte d'amplifier l'atteinte cognitive, la rendant plus perceptible à partir de ce moment. Il s'agit toutefois d'une hypothèse à vérifier empiriquement puisque, à notre connaissance, il n'y a pas d'études ayant documenté l'impact des changements développementaux sur les altérations neurochimiques présentées par les individus avec un TDA/H. Ainsi, avant de pouvoir lier les changements dopaminergiques survenant à l'adolescence à l'accentuation de l'atteinte de vigilance, il importerait de vérifier de quelle manière ceux-ci se traduisent chez des adolescents qui présentent un TDA/H.

Par ailleurs, il est possible que certaines atteintes soient accentuées à partir de l'adolescence, telle la vigilance, dû à l'interdépendance du fonctionnement de divers circuits cérébraux et de leur séquence développementale respective. En effet, bien que la vigilance soit conceptualisée comme un processus cognitif bien distinct, d'autres processus ou états de l'organisme sont susceptibles d'influencer le maintien attentionnel d'un individu sur une longue durée. Par exemple, le vagabondage de l'esprit (*mind wandering*), qui renvoie à un état mental intrinsèque où les pensées d'un individu dévient de la tâche qu'il est en train d'effectuer pour vagabonder vers d'autres pensées en lien ou non avec l'activité en cours, peut assurément interférer avec la performance à une tâche longue et monotone telle celle de vigilance. Cet état mental est postulé comme pouvant être associé au fonctionnement du circuit par défaut (Christoff, Gordon, Smallwood, Smith, & Schooler, 2009; Hasenkamp et al., 2012; Mason et al., 2007). Quelques études suggèrent que la maturation fonctionnelle de ce circuit survienne au cours de l'adolescence chez les individus neurotypiques (Sherman et al., 2014; Supekar et al., 2010), ce qui se traduirait également par une activité mieux coordonnée entre son fonctionnement et celui des circuits qui sous-tendent le fonctionnement attentionnel et exécutif (Stevens, Pearlson, & Calhoun, 2009). Ainsi, une activité mieux coordonnée entre le circuit par défaut et les circuits activés lors de la réalisation d'une tâche permettrait d'optimiser les performances cognitives d'un individu, ce qui pourrait découler d'un meilleur contrôle du vagabondage de l'esprit

(Anticevic et al., 2012). La maturation du circuit par défaut, et plus particulièrement son activation mieux coordonnée avec les réseaux attentionnel et exécutif, pourrait ainsi avoir constitué un facteur permettant d'influencer positivement la performance des contrôles à la tâche de vigilance à partir de l'adolescence, ces derniers étant possiblement moins affectés par le vagabondage de l'esprit. Or, il est proposé que ce circuit soit altéré dans le contexte du TDA/H (Castellanos & Proal, 2011; Fair et al., 2010). Ainsi, les participants du groupe TDA/H n'auraient pas nécessairement bénéficié du même effet développemental parallèle pour supporter la performance de vigilance, particulièrement dans un contexte où la tâche est de plus longue durée. Cela pourrait alors avoir contribué à accentuer la dissociation entre la performance des participants avec un TDA/H et des contrôles observée spécifiquement à l'adolescence. Le champ de littérature concernant le circuit par défaut, les états mentaux y étant associés, et les impacts cognitifs en découlant, est toutefois encore très peu développé. Ainsi, cette piste d'explication se veut des plus hypothétiques. Néanmoins, cela demeure une piste intéressante à continuer d'explorer.

Finalement, on ne peut passer outre la possibilité que cette trajectoire cognitive atypique ne soit pas nécessairement associée au TDA/H, mais soit plutôt la résultante de troubles comorbides s'étant développés en parallèle au trouble. En effet, le TDA/H s'accompagne de comorbidités fréquentes, dont le pic d'apparition est généralement observé à l'adolescence (Biederman, Monuteaux, Mick, Spencer, Wilens, Klein, et al., 2006; Biederman, Monuteaux, Mick, Spencer, Wilens, Silva, et al., 2006). Notre échantillon ne fait pas exception, avec près de 78% des participants du groupe TDA/H ayant présenté des symptômes marqués d'un autre trouble psychologique à un moment où l'autre de leur développement. Près de 50% d'entre eux présentaient toujours des symptômes actifs au moment de leur réévaluation (Annexe C, Tableau C1). Certaines de ces psychopathologies, dont la dépression, l'anxiété et les troubles psychotiques, ont été associées à la présence de troubles attentionnels (Bishop, 2009; Mullet, et al., 2007; Wagner, Müller, Helmreich, Huss, & Tadić, 2015). Il est donc possible que la pathologisation de la vigilance découle d'une atteinte attentionnelle s'étant développée, ou accentuée, conséquemment à l'émergence d'un autre trouble psychologique.

### **2.1.3 Trajectoire 3 : Stabilité cognitive relative.**

Enfin, un dernier patron suggère la présence de fonctions pour lesquelles la performance ne change pas de manière substantielle avec le temps, à tout le moins pas suffisamment pour que les changements soient significatifs au plan statistique. C'est le patron ayant été observé pour l'alerte, la mémoire de travail et l'inhibition. Soulignons que la performance moyenne des patients a été trouvée comme inférieure à la norme pour chacune de ces fonctions (alerte :  $Z = -0.89$ , inhibition :  $Z = -1.07$ , mémoire de travail :  $Z = -0.70$ ), sans toutefois rencontrer le critère établi dans la thèse pour l'identification d'un déficit clinique. Cela suggère donc la présence d'une altération de ces différents processus dans le contexte du trouble, laquelle peut toutefois se révéler assez subtile.

La trajectoire observée pour l'inhibition est pour sa part assez claire, où il semble que l'atteinte soit effectivement persistante dans le temps. En effet, il a été observé que la performance des participants avec un TDA/H était inférieure à celle des contrôles tant pendant l'enfance, l'adolescence, qu'au début de l'âge adulte. Il semble ainsi que cette atteinte puisse être observable chez des individus diagnostiqués avec le trouble, indépendamment de leur âge. L'étude longitudinale a également permis de démontrer que l'écart entre la performance des participants avec un TDA/H et la norme est demeuré stable, voire s'est même légèrement accentuée, sur une période de neuf ans (Figure A1c). Il semble donc que l'expression de cette atteinte soit peu influencée par les facteurs développementaux, et possiblement même par une prise en charge pharmacologique considérant la majorité des participants ont été traités au long cours. Cette fonction ayant été postulée à maintes reprises comme pouvant avoir un rôle central dans la pathophysiologie du TDA/H, nos résultats souscrivent à l'idée que l'atteinte d'inhibition constitue une dysfonction cognitive relativement persistante chez certains individus atteints de ce trouble (McAuley et al., 2014).

L'absence d'effet significatif au plan statistique suggère également une stabilité de l'alerte et de la mémoire de travail dans le temps. Or, l'analyse qualitative et visuelle des trajectoires amène à être prudent dans l'interprétation pouvant être effectuée du patron développemental de ces deux fonctions. En effet, l'analyse visuelle de la Figure A1 montre

tout de même une légère tendance à l'amélioration pour celles-ci. Des études futures semblent ainsi nécessaires pour confirmer la stabilité de ces atteintes, à la base déjà subtiles. Cela pourrait permettre de s'assurer que l'absence d'effet statistique ne découle pas uniquement de facteurs méthodologiques ayant interféré avec la mise en lumière de patrons développementaux plus marqués (p. ex. petite taille d'échantillon, seuil établi pour le critère de déficit, etc.).

#### **2.1.4 Multiples trajectoires cognitives du TDA/H.**

Ainsi, trois trajectoires cognitives distinctes émergent des résultats obtenus dans la thèse. Ce constat amène à remettre en question les différentes hypothèses actuellement retrouvées dans la littérature concernant l'évolution cognitive dans le TDA/H. En effet, deux propositions sont actuellement débattues, à savoir certains auteurs qui proposent que les atteintes cognitives puissent s'atténuer avec le temps (Bourel-Ponchel et al., 2011; Drechsler et al., 2005; Günther et al., 2009; Miller et al., 2013; Qian et al., 2013; Rajendran et al., 2013; Sowerby et al., 2011), et d'autres qui proposent qu'elles soient stables et persistantes (Biederman et al., 2007, 2009; Biederman, Petty, Doyle, et al., 2008; Coghill, Hayward, et al., 2014; Fischer et al., 2005; Gupta & Kar, 2009; Hinshaw et al., 2007; Seidman et al., 2005; Skogli et al., 2017; Vaughn et al., 2011). Le fait que nous ayons observé la présence d'atteintes qui se normalisent avec le temps est cohérent avec l'hypothèse selon laquelle les atteintes cognitives pourraient être la résultante d'un retard de maturation cognitive qui s'estomperait avec le temps. En contrepartie, le fait que nous ayons aussi observé la présence d'atteintes qui sont persistantes appuie davantage l'hypothèse suggérant une stabilité des atteintes cognitives dans le TDA/H. Il semble ainsi qu'aucune de ces deux spéculations théoriques ne permette de rendre complètement compte du phénomène d'évolution cognitive dans le TDA/H. Nos résultats suggèrent plutôt que ces différentes trajectoires puissent être observées simultanément dans un échantillon de participants avec un TDA/H et qu'elles ne sont pas mutuellement exclusives. L'étude de plusieurs processus cognitifs à l'intérieur d'un même échantillon permet ainsi d'avancer l'hypothèse selon laquelle l'évolution cognitive dans le TDA/H ne se résume pas à une trajectoire unitaire, mais se caractérise plutôt par de multiples trajectoires dont la forme varie selon le processus d'intérêt.

Ce constat est d'une importance majeure pour la compréhension développementale du trouble, mais également pour l'interprétation effectuée de la littérature actuelle sur la caractérisation cognitive du TDA/H. En effet, la mise en évidence de multiples patrons d'évolution nous semble un facteur primordial à considérer pour expliquer les divergences dans les résultats obtenus entre les études longitudinales effectuées jusqu'à présent. La plupart de ces études se sont limitées à l'étude de fonctions ou de domaines cognitifs isolés pour élaborer des hypothèses et conclure sur la manière dont évolue la cognition dans le TDAH. Or, tel que le démontrent nos résultats, le profil d'évolution cognitive des individus présentant le trouble est complexe et la trajectoire d'une fonction ne peut surtout pas être généralisée à l'ensemble de la cognition. Il est désormais reconnu que le TDA/H se caractérise par une hétérogénéité cognitive (Nigg, Willcutt, et al., 2005), soit une variété d'atteintes pouvant être observées et différer d'un individu à l'autre. Nos résultats permettent d'approfondir ce constat et de souligner la pertinence d'envisager que ces différentes atteintes puissent évoluer selon de multiples patrons développementaux, lesquels peuvent être dissociés les uns des autres. Les études futures gagneront donc à étudier simultanément différents processus à l'intérieur d'un même échantillon et à développer des théories développementales du TDA/H qui considéreront la possibilité de multiples trajectoires cognitives pouvant être observées dans le contexte du trouble.

La démonstration de multiples trajectoires cognitives du TDA/H se veut en quelque sorte un appui au modèle d'Halperin et Schultz (2006). Il s'agit de l'unique spéculation théorique ayant avancé l'idée de trajectoires cognitives distinctes dans le TDA/H. Ces auteurs proposent ainsi que les atteintes attentionnelles, découlant d'anomalies non corticales (des ganglions de la base, du locus coeruleus et du cervelet), soient une composante statique du trouble. Ils proposent également que le fonctionnement exécutif soit pour sa part amené à s'améliorer avec le temps, en réponse au phénomène de maturation corticale survenant au niveau des régions frontales à l'adolescence. Ce modèle n'a par ailleurs jamais été testé dans son intégralité à l'aide d'un devis longitudinal s'intéressant à la fois à l'évolution de fonctions attentionnelles et exécutives. Bien que nos résultats supportent l'idée de multiples trajectoires cognitives, les trajectoires mises de l'avant ne sont que partiellement compatibles avec la proposition de ces auteurs. En effet, s'il est observé que l'atteinte

d'alerte est plutôt stable dans notre échantillon, la vigilance est initialement normale chez les participants du groupe TDA/H. Il semble ainsi que ce ne soit pas l'ensemble des atteintes attentionnelles qui seraient atteintes dès le bas âge et persisteraient dans le temps. Il en va de même au plan exécutif où certains processus évoluent positivement alors que d'autres ne progressent pas. En effet, la flexibilité est sujette à un effet de maturation développementale, tel que proposé dans la théorie d'Halperin et Schultz, ce qui n'est toutefois pas le cas pour l'atteinte d'inhibition qui est pour sa part persistante. Ainsi, nos résultats suggèrent non seulement qu'il n'y a pas une trajectoire évolutive unique de la cognition dans le TDA/H, mais également que des dissociations développementales puissent être observées à l'intérieur d'un même domaine cognitif. Ainsi, il apparaît que les patrons évolutifs mis de l'avant ne s'appliquent pas uniformément à l'ensemble de la cognition des individus présentant un TDA/H, ni même à un domaine cognitif en particulier, ceux-ci étant plutôt propres et spécifiques à chacun des processus.

La présence de ces dissociations développementales soulève par ailleurs de nombreux questionnements quant au lien qu'entretiennent les différentes trajectoires entre elles. S'il est possible que ces trajectoires soient observées simultanément chez un même individu, il importe également d'envisager la possibilité que celles-ci reflètent la présence de sous-groupes de participants ayant une évolution cognitive commune et caractérisée par l'un des patrons mis en évidence par nos résultats. Tel que discuté en introduction, certains auteurs ont proposé l'existence de sous-types neuropsychologiques du TDA/H pouvant être caractérisés par un profil d'atteintes cognitives spécifiques et ayant leur propre trajectoire évolutive (Nigg & Casey, 2005; Nigg, Willcutt, et al., 2005; Sonuga-Barke, Bitsakou, & Thompson, 2010). Dans l'une des rares études ayant tenté de valider cette proposition théorique, Roberts, Martel, et Nigg (2017) ont été en mesure de confirmer la présence de trois sous-types neuropsychologiques de TDA/H. Les sous-types se distinguaient selon que les participants présentaient une atteinte prédominante de flexibilité, une atteinte prédominante d'inhibition ou un fonctionnement exécutif intact. Chacun des sous-types était par ailleurs associé à des caractéristiques cliniques spécifiques. Le sous-type avec un déficit de flexibilité présentait, selon les auteurs, le profil le plus atteint, avec un fonctionnement intellectuel et académique plus faible, ainsi que davantage de symptômes

hyperactifs-impulsifs et d'opposition. Le sous-type déficitaire sur le plan de l'inhibition était pour sa part considéré comme un profil intermédiaire. Les participants avec le fonctionnement exécutif intact étaient quant à eux ceux qui étaient les moins affectés aux plans cognitif et académique, avec toutefois davantage de symptômes affectifs. Les résultats obtenus par ces auteurs appuient ainsi l'existence de sous-types neuropsychologiques distincts du TDA/H, soulevant de ce fait des questions quant à la possible trajectoire évolutive de chacun d'entre eux. Cela nous amène donc à émettre l'hypothèse selon laquelle chacun de ces sous-types pourrait avoir sa propre trajectoire d'évolution cognitive, ce qui serait d'ailleurs compatible avec la dissociation développementale que nous avons observée pour la flexibilité et l'inhibition. Chacune des trajectoires identifiées par nos travaux pourrait ainsi être la résultante d'un sous-groupe de participants présentant un type spécifique d'atteinte ayant une évolution commune. Notre échantillon étant toutefois de taille restreinte, il n'est pas possible à ce stade-ci de faire émerger une tendance permettant de déterminer si les différentes trajectoires sont observées simultanément chez une majorité de participants du groupe TDA/H ou si elles s'appliquent davantage à des sous-groupes d'individus partageant certaines caractéristiques cognitives communes. Des études s'intéressant à l'évolution cognitive de sous-groupes de participants présentant un TDA/H mais distingués selon le type d'atteintes cognitives présentées pendant l'enfance, pourraient permettre de valider la présente hypothèse. De la même manière, il pourrait également être intéressant de vérifier l'évolution cognitive d'individus avec un TDA/H initialement regroupés selon qu'ils partagent des caractéristiques cliniques communes, par exemple en les distinguant selon la prédominance de symptômes de TDA/H présentés à l'enfance. Cela pourrait ainsi permettre de vérifier si les différentes trajectoires cognitives demeurent observables indépendamment du profil clinique ou pourraient découler d'une présentation clinique spécifique.

En somme, les résultats de la thèse ont permis l'identification de trois patrons développementaux distincts d'évolution cognitive dans le TDA/H. Cela illustre toute la complexité du profil cognitif associé au TDA/H. Le fait d'avoir caractérisé en détail ces trajectoires aura par ailleurs permis de proposer des hypothèses quant aux facteurs qui pourraient leur être sous-jacents. Des études futures seront assurément nécessaires pour

mieux comprendre les mécanismes biologiques, pharmacologiques et environnementaux qui pourraient expliquer la présence de ces changements cognitifs chez les participants avec un TDA/H. En plus de favoriser une meilleure compréhension développementale du trouble, ces études pourraient permettre de déterminer si de tels changements sont susceptibles de survenir naturellement (p. ex. phénomène de maturation neurologique) ou s'ils découlent de l'exposition à une forme d'intervention externe (p. ex. utilisation de la pharmacothérapie). Ces nouvelles connaissances pourraient alors permettre, dès le bas âge, une prise en charge préventive et plus spécifique de certaines fonctions atteintes chez les enfants qui présentent le trouble.

## **2.2 Association entre les symptômes du TDAH et la cognition**

Tel que discuté en introduction de la thèse, le rôle des mécanismes neurocognitifs dans la symptomatologie et l'évolution clinique du TDA/H est encore mal compris et continue de questionner de nombreux chercheurs et cliniciens. En plus de documenter la trajectoire évolutive de la cognition, la thèse souhaitait s'intéresser au lien unissant ces deux facettes du trouble et vérifier si les atteintes cognitives entretenaient un lien avec la manière dont évolue le profil clinique du TDA/H.

### **2.2.1. Évolution des symptômes cliniques.**

Bien que la thèse ne visait pas spécifiquement à étudier la trajectoire clinique du TDA/H, le suivi longitudinal des participants aura permis de documenter le patron d'évolution des symptômes d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité sur une période de près de neuf ans. Une diminution des symptômes d'hyperactivité-impulsivité a ainsi été observée chez les participants entre les deux évaluations. Il en va de même pour les symptômes d'inattention, lesquels sont toutefois demeurés relativement élevés dans notre échantillon, lorsqu'analysé au niveau du groupe. Rappelons par ailleurs que les analyses ont porté sur deux variables cliniques distinctes, soit le nombre moyen de symptômes (0 à 9, seuil clinique :  $\geq 6$  symptômes) et le score T moyen des échelles DSM-IV des questionnaires Conners (seuil clinique : score T  $\geq 65$ ). Ce dernier score renseigne à la fois sur la présence des symptômes et la fréquence à laquelle ceux-ci s'expriment (0 = jamais à 3 = très souvent). Nos résultats ont ainsi permis de mettre en évidence une diminution significative du nombre de

symptômes d'inattention avec le temps, celui-ci se situant en-deçà du seuil clinique au moment de la réévaluation ( $M = 4.48$ ). Bien que le score T ait également diminué significativement, celui-ci rencontrait toutefois toujours le seuil clinique au moment de la réévaluation (score T = 66). Nos résultats suggèrent donc que malgré une diminution de la *quantité* de symptômes d'inattention présentés par notre échantillon de participants avec un TDA/H, les symptômes résiduels continuent de s'exprimer selon *une fréquence* et *une intensité* préoccupante au plan clinique, et ce en dépit du fait qu'une proportion importante de l'échantillon était à ce moment traitée pour ses symptômes (48%). Ces résultats sont ainsi compatibles avec la trajectoire clinique documentée dans la littérature (Biederman, Petty, Evans, et al., 2010; Döpfner et al., 2015; Lahey et al., 2016), à savoir une atténuation de la symptomatologie clinique de l'enfance à la fin de l'adolescence, laquelle continue toutefois d'affecter les individus de manière persistante.

### **2.2.2. Association entre les trajectoires cognitives et l'évolution clinique.**

L'un des principaux objectifs du suivi longitudinal était par ailleurs de vérifier si l'amélioration clinique observée chez certains participants pouvait être associée à des changements survenant sur le plan cognitif. Les résultats suggèrent que ce ne soit pas le cas. En effet, les analyses montrent une absence de corrélations positives entre les scores de changement cognitif et de symptômes. Plus précisément, les participants qui ont connu une amélioration de leurs performances cognitives avec le temps ne sont pas nécessairement ceux chez qui la plus grande amélioration clinique s'est produite. De la même manière, ceux qui ont connu la plus grande diminution de symptômes n'ont pas pour autant connu d'amélioration au plan cognitif. Ainsi, ces deux composantes semblent évoluer selon des trajectoires qui sont indépendantes l'une de l'autre.

Les résultats de la thèse vont donc à l'encontre de la proposition théorique selon laquelle le bon développement des fonctions exécutives permettrait une atténuation des symptômes de TDA/H (Halperin & Schulz, 2006). En effet, considérant que la symptomatologie peut s'améliorer chez certains individus sans que cela soit associé à des changements cognitifs, il apparaît peu probable que l'amélioration de la cognition joue un rôle causal dans les changements observés au plan clinique. Ces résultats rejoignent donc ceux des études qui

ont montré que le patron d'évolution neuropsychologique des participants ne différait pas selon qu'ils présentaient un TDA/H persistant ou en rémission (Biederman et al., 2009; McAuley et al., 2014). Il semble ainsi que l'évolution de de la symptomatologie clinique s'explique par des facteurs autres que les changements cognitifs qui pourraient survenir avec le temps chez les patients.

Il importe par ailleurs de rester prudent et ne pas évoquer trop rapidement une absence totale d'association entre l'évolution cognitive et l'évolution clinique. Comme présenté dans le deuxième article (Chapitre III, Table 3, p.87), un coefficient de corrélation modéré a été observé lorsque le score de changement de la vigilance a été associé aux changements dans les symptômes d'inattention ( $r = .38$ ,  $p = .12$ ). Bien que la corrélation soit non significative, une tendance suggère que les participants dont la vigilance s'améliore le plus entre les deux évaluations sont ceux qui connaissent la plus grande diminution de leurs symptômes d'inattention. Inversement, cela signifierait aussi que ceux dont la performance de vigilance se détériore le plus sont ceux qui connaissent le moins d'amélioration sur le plan de l'inattention. Bien que cette tendance doive s'interpréter avec la plus grande des prudences, notamment en raison de la petite taille d'échantillon, il s'agit d'un résultat qui est questionnant. Il l'est d'autant plus que la majorité de notre échantillon connaît un déclin de sa performance à la tâche de vigilance. Il est ainsi possible de se questionner à savoir si ce marqueur, et plus particulièrement sa trajectoire évolutive atypique, pourrait être impliqué dans le maintien des symptômes d'inattention chez certains individus dont le trouble est observé comme étant plus persistant. Bien que ce processus cognitif ait été proposé comme marqueur du trouble, il s'agit de l'un de ceux ayant été le moins étudiés. Nos travaux sont d'ailleurs les premiers à s'y intéresser selon une perspective développementale. Il apparaît donc essentiel que des études futures se penchent sur ce marqueur et son association avec la symptomatologie clinique, laquelle demeure des plus incertaines. Or, si cette relation s'avérait confirmée, cela pourrait avoir des répercussions cliniques majeures. Notamment, cela pourrait permettre de favoriser le développement et l'utilisation de programmes de remédiation cognitive visant à minimiser, voire contrecarrer, l'impact d'un déclin de la vigilance sur le cours clinique du trouble.

Enfin, il importe de souligner qu'une corrélation significative a tout de même été obtenue, laquelle est toutefois négative. Il s'agit de l'association observée entre le score de changement de la flexibilité et celui des symptômes d'hyperactivité-impulsivité. Ainsi, les participants dont la flexibilité s'est le plus améliorée sont ceux dont les symptômes d'hyperactivité-impulsivité ont le moins diminué. Inversement, elle signifie également que les participants ayant connu peu ou pas d'amélioration au niveau de leurs habiletés de flexibilité cognitive sont ceux dont les symptômes hyperactifs-impulsifs se sont le plus atténués avec le temps. Il s'agit d'un résultat surprenant et complexe à interpréter. Celui-ci a amené à questionner sur les facteurs qui pourraient expliquer l'absence de changements sur le plan de la flexibilité, et plus particulièrement leur association avec la diminution de symptômes. Dans une étude s'intéressant au lien longitudinal entre la cognition et les symptômes de TDA/H, Coghill, Hayward, et al. (2014) ont observé que les habiletés de flexibilité pendant l'enfance constituaient un prédicteur de l'évolution clinique. Ainsi, de meilleures habiletés de flexibilité cognitive étaient associées avec une plus grande diminution des symptômes de TDA/H chez leurs participants. Cette relation était par ailleurs spécifique à la flexibilité, les autres variables cognitives mesurées pendant l'enfance (mémoire de travail spatiale, résolution de problèmes, mémorisation et reconnaissance visuelle/spatiale) n'ayant pas été trouvées comme associées avec l'évolution clinique ultérieure. Selon ces résultats, il est possible d'avancer que de bonnes habiletés de flexibilité pendant l'enfance, lesquelles seraient alors peu sujettes à un phénomène d'amélioration avec le temps, soient associées à la diminution de symptômes d'hyperactivité-impulsivité chez nos participants. Conséquemment, cela pourrait expliquer pourquoi ceux dont les symptômes ont diminué ne connaissent que peu, ou pas, d'amélioration au niveau de cette fonction cognitive.

Afin de vérifier cette hypothèse explicative, des analyses corrélationnelles supplémentaires ont été effectuées sur les données longitudinales des participants. Ainsi, le score obtenu pour chacun des marqueurs cognitifs lors de l'évaluation initiale a été corrélé avec le score de changement des symptômes d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité. Les résultats, présentés dans le Tableau D1 de l'Annexe D, font état d'une seule corrélation positive significative, à savoir entre la flexibilité et les symptômes d'hyperactivité-impulsivité.

Ainsi, les participants ayant le mieux performé à la tâche de flexibilité lors de l'évaluation initiale sont ceux pour qui les symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité ont le plus diminué avec le temps. Il semble ainsi que le fait de présenter de bonnes habiletés de flexibilité mentale en bas âge soit effectivement associé à une évolution positive de ces symptômes. La fonction cognitive étant déjà normale pendant l'enfance, cela laisse donc conséquemment peu de place à une amélioration normative, expliquant ainsi les plus faibles scores de changement de la flexibilité chez les participants dont la symptomatologie s'est améliorée. Il semble donc que ce soit davantage l'intégrité de la fonction pendant l'enfance que sa trajectoire qui serait associée à une réduction ultérieure des symptômes. Nos résultats ne permettent toutefois pas de se prononcer sur la nature de cette relation, à savoir si celle-ci est causale (c.-à-d. que l'intégrité de la flexibilité cognitive permettrait, par exemple, au participant d'être plus disposé à appliquer différentes stratégies comportementales visant à compenser ses symptômes au quotidien) ou si les deux phénomènes sont observables en parallèle sans nécessairement être reliés entre eux. Notons par ailleurs qu'aucune autre corrélation n'a atteint le seuil de signification statistique. Ainsi, à l'exception de la flexibilité, il semble que les capacités cognitives d'alerte, de vigilance, d'inhibition et de mémoire de travail pendant l'enfance ne soient pas associées à une évolution positive ultérieure des symptômes.

En somme, les résultats de l'étude longitudinale illustrent bien toute la complexité de la relation unissant les atteintes cognitives et les symptômes comportementaux du TDA/H. Jusqu'à présent, les études ayant été en mesure de démontrer un lien ces deux composantes du trouble observent que les atteintes cognitives permettent de prédire la *présence* de symptômes d'inattention (Brocki et al., 2010; Nigg, Stavro, et al., 2005; Thorell, 2007; Wåhlstedt et al., 2009), sans toutefois expliquer *l'intensité* avec laquelle s'expriment les manifestations comportementales (Jonsdottir et al., 2006; Willcutt, Brodsky, et al., 2005). Il apparaît donc que la relation entre la cognition et les symptômes n'est pas aussi linéaire et proportionnelle qu'elle ne pourrait le sembler. Cela semble d'autant plus vrai au plan développemental, les résultats suggérant que les marqueurs cognitifs du TDA/H poursuivent des trajectoires relativement indépendantes de celles des symptômes. Des

études futures, utilisant notamment des échantillons plus larges, seront toutefois nécessaires pour répliquer les résultats et tenter d'éclaircir les effets marginaux observés.

### **2.2.3 Trajectoires cognitives et altérations fonctionnelles dans le TDA/H.**

Considérant le fait que les différents marqueurs cognitifs du trouble ne semblent pas avoir pour fonction principale d'influencer la symptomatologie clinique, cela amène à s'interroger sur leurs rôles possibles dans le contexte de la pathologie. Une hypothèse serait que les atteintes cognitives soient plutôt liées à une autre facette clinique du trouble. En effet, bien que le diagnostic de TDA/H repose sur l'identification des symptômes d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité, des impacts fonctionnels doivent également être observés dans le quotidien de l'individu pour que le diagnostic soit retenu (American Psychiatric Association, 2013). Les symptômes et impacts fonctionnels constituent deux caractéristiques distinctes du trouble. Tel que discuté par Barkley (2016), les symptômes correspondent aux manifestations comportementales observables (p. ex. être distrait ou agité) alors que les impacts fonctionnels renvoient à des conséquences adverses ou à un niveau inefficace de fonctionnement dans les différentes sphères de vie (p. ex. faibles résultats scolaires, perdre son emploi parce que toujours en retard, difficulté à garder ses amis). Bien qu'inter-reliés, ces deux construits sont souvent que faiblement à modérément corrélés, particulièrement avec l'avancement en âge (chez les adolescents avec un TDA/H,  $r = .10$  à  $.39$ , Gordon et al., 2006). Il a également été démontré que les patients avec un TDA/H peuvent présenter une diminution importante du nombre ainsi que de la sévérité de leurs symptômes avec le temps, tout en continuant pourtant d'être très affectés dans leur fonctionnement quotidien (Sasser et al., 2016). Par exemple, Hechtman et al. (2016) observent que des adultes dont le TDA/H est en rémission continuent de présenter des impacts fonctionnels importants comparativement à des adultes sans antécédent de TDA/H, étant moins nombreux à avoir obtenu un diplôme universitaire, ayant vécu davantage de congédiements, eu plus recours à l'aide sociale et ayant été davantage impliqués dans des activités sexuelles à risque. L'altération fonctionnelle n'est donc pas uniquement explicable par la sévérité de la symptomatologie et est susceptible d'être influencée par de nombreux autres facteurs. Il ainsi est proposé que la présence d'atteintes cognitives, et plus particulièrement la manière dont celles-ci évoluent, soit liée à la persistance de l'atteinte

fonctionnelle chez certains individus diagnostiqués avec un TDA/H pendant l'enfance. Cette proposition s'appuie sur les études ayant démontré que les atteintes cognitives peuvent affecter le fonctionnement dans de nombreux domaines de la vie quotidienne, et ce, tant dans diverses populations cliniques (Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000; Martinez-Aran et al., 2004; Miller, Ho, & Hinshaw, 2012; Tuokko, Morris, & Ebert, 2005) que dans la population normale (Gerst, Cirino, Fletcher, & Yoshida, 2017; Miller, Nevado-Montenegro, & Hinshaw, 2012). Les études s'étant intéressées à cette question dans des échantillons de participants présentant un TDA/H ont d'ailleurs montré que les atteintes cognitives présentées pendant l'enfance constituaient un facteur prédicteur des difficultés académiques des enfants avec un TDA/H (Biederman et al., 2004; Miller, Ho, et al., 2012; Roberts, Martel, & Nigg, 2017; Rogers, Hwang, Toplak, Weiss, & Tannock, 2011), de difficultés sociales et de rejet par les pairs à l'adolescence (Miller & Hinshaw, 2010; Rinsky & Hinshaw, 2011), ainsi que de suspensions scolaires et de pertes d'emploi à l'âge adulte (Miller, Ho, et al., 2012). Considérant que 1) près de 70% des individus ayant reçu le diagnostic rapportent continuer de vivre avec des impacts fonctionnels au quotidien à l'âge adulte, indépendamment du nombre de symptômes présentés (Biederman, Petty, Evans, et al., 2010; Biederman et al., 2012), et que 2) la plupart des marqueurs cognitifs étudiés ont été observés comme ayant une trajectoire relativement stable ou marquée par un déclin, il semble plausible que ces deux composantes du trouble soient liées entre elles dans leur trajectoire. Ainsi, le fait que certaines atteintes cognitives soient persistantes, ou non, pourrait être en lien avec les altérations fonctionnelles qui perdurent chez certains individus. Ne disposant toutefois pas de suffisamment d'informations qui permettraient d'opérationnaliser le niveau de fonctionnement de nos participants, il n'est pas possible de vérifier cette hypothèse dans notre échantillon. Des études futures seront ainsi nécessaires pour étudier spécifiquement cette proposition, celle-ci pouvant avoir des implications majeures pour la prise en charge des patients avec un TDA/H et l'optimisation de leur fonctionnement au quotidien.

La proposition d'Halperin et Schulz (2006) voulant que le développement des fonctions exécutives avec l'âge permette la mise en place de mécanismes compensatoires aux symptômes est par ailleurs intéressante. Bien que l'amélioration du fonctionnement

exécutif ne se traduise pas directement par une diminution de symptômes, il est possible que celle-ci permette néanmoins la mise en place de stratégies compensatoires visant à en minimiser l'impact sur le fonctionnement. Par exemple, un individu présentant un TDA/H pourrait être désorganisé et avoir de la difficulté à respecter les échéances au quotidien. La maturation des fonctions exécutives avec le temps pourrait l'amener à développer une utilisation plus efficace et fréquente d'outils de planification, tels l'agenda, ce qui lui permettrait alors de compenser ce symptôme spécifique d'inattention. Le symptôme serait ainsi toujours présenté par l'individu, mais l'amélioration du fonctionnement cognitif lui permettrait d'utiliser une stratégie compensatoire pour mieux le gérer. Conséquemment, l'impact du symptôme serait moindre sur le fonctionnement. Les questionnaires de symptômes généralement utilisés dans les études, incluant la présente thèse, ne renseignent toutefois pas sur la perception d'efficacité dans la gestion des symptômes ou sur l'impact de ceux-ci au quotidien. Ils se limitent généralement à quantifier les symptômes requis pour poser le diagnostic. Pour cette raison, il est possible que les impacts cliniques associés à une amélioration du fonctionnement cognitif chez certains participants aient passé inaperçus dans les études réalisées jusqu'à maintenant. Ainsi, il sera intéressant que des travaux futurs incluent des mesures qui renseignent sur la présence d'altérations fonctionnelles (p. ex. Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report; Weiss, Wasdell, & Bomben, 2004), mais également sur la perception d'efficacité dans la gestion des symptômes et le quotidien (p. ex. Self-Efficacy Questionnaire for Children; Muris, 2001). Cela pourrait permettre une compréhension plus globale de l'impact des changements cognitifs sur l'évolution clinique du trouble.

#### **2.2.4 Trajectoires cognitives et comorbidités du TDA/H.**

Finalement, il demeure possible que les atteintes cognitives présentées par les patients, et plus particulièrement la manière dont celles-ci évoluent, constituent un indicateur de troubles comorbides amenés à se développer ultérieurement. Tel que discuté en introduction, le TDA/H s'accompagne fréquemment de troubles comorbides, lesquels sont souvent amenés à se développer plus tardivement dans le développement de l'individu, et plus particulièrement à l'adolescence (Biederman, Monuteaux, Mick, Spencer, Wilens, Klein, et al., 2006; Biederman, Monuteaux, Mick, Spencer, Wilens, Silva, et al., 2006). Le

TDA/H étant généralement le premier trouble à se développer et à être diagnostiqué, certains auteurs émettent l'hypothèse que celui-ci puisse être le marqueur développemental d'autres troubles appelés à apparaître plus tardivement (Brown, 2009). Par exemple, des travaux effectués auprès d'individus développant un premier épisode psychotique ont montré qu'une proportion importante de ceux-ci présentait les symptômes de TDA/H en bas âge (Peralta et al., 2011). Il en va de même pour le trouble bipolaire qui partagerait plusieurs particularités communes avec le TDA/H, particulièrement au début de la maladie (Rydén et al., 2009). Il est ainsi possible que certaines atteintes présentées par les patients en bas âge, ou encore une trajectoire cognitive spécifique, soit liées à une condition pathologique amenée à se développer plus tardivement, n'étant pas nécessairement associées au TDA/H lui-même. La petite taille de notre échantillon ne permet pas de s'avancer sur cette hypothèse. Des études futures gagneront à suivre longitudinalement des sous-groupes de participants diagnostiqués avec un TDA/H et présentant des atypies comportementales ou des signes de psychopathologie en bas âge, aux fins d'examiner le lien entre l'évolution de leurs atteintes cognitives et le développement ultérieur de comorbidités.

### **3. Contributions méthodologiques**

Une des forces de la thèse consiste en sa méthodologie élaborée spécifiquement pour tenter de compenser des limites importantes retrouvées dans plusieurs études portant sur la caractérisation cognitive du TDA/H. Ainsi, le processus de sélection des participants s'est appuyé sur une procédure diagnostique rigoureuse, qui aura permis la composition d'un échantillon TDA/H dont la validité diagnostique est optimisée. De plus, l'évaluation cognitive aura pour sa part été effectuée à l'aide de tâches expérimentales développées à partir de cadres conceptuels de la neuropsychologie clinique, et conçues spécialement pour isoler les processus cognitifs d'intérêt. L'attention portée à ces différents aspects méthodologiques contribue non seulement à la qualité des résultats obtenus, mais soulève également des considérations méthodologiques pour les études à venir. Les contributions méthodologiques découlant de nos résultats concernent ainsi la sensibilité de la procédure diagnostique utilisée et ses impacts sur la trajectoire clinique documentée, la pertinence de l'utilisation de tâches élaborées à partir de modèles théoriques pour mesurer la cognition de

participants avec un TDA/H, et finalement, les considérations à avoir en lien avec l'âge des participants pour la composition des échantillons dans l'étude du TDA/H.

### **3.1 Sensibilité de la procédure diagnostique**

Tel que discuté en introduction, une des limites importantes de la littérature sur le TDA/H consiste en la procédure diagnostique rudimentaire employée par plusieurs études pour sélectionner les participants composant leur échantillon clinique. En effet, la procédure se limite souvent au seul fait de compléter un inventaire de symptômes auto-rapportés, ce qui peut fausser la validité du diagnostic des participants composant les échantillons. Conséquemment, cela affecte les résultats obtenus et interfère avec les conclusions pouvant être tirées. La présente thèse a pour sa part utilisé une procédure clinique exhaustive et basée sur les lignes directrices d'évaluation du TDA/H (Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance, 2010) pour valider le diagnostic de TDA/H des participants composant l'échantillon. En plus des échelles de symptômes qui ont été complétées par différentes sources d'information, notre procédure incluait un entretien clinique poussé renseignant sur l'historique des symptômes, les antécédents médicaux et développementaux, le dépistage de diverses conditions pouvant contribuer à la symptomatologie, et plusieurs autres facteurs. Cet entretien était réalisé par un professionnel qualifié (étudiante au doctorat supervisée par une neuropsychologue certifiée), et a été conduit à la fois auprès du participant et d'un de ses proches de manière à faire converger les informations obtenues. L'emploi de cette procédure rigoureuse optimise ainsi la validité diagnostique de notre échantillon. Cela nous permet d'affirmer avec certitude que celui-ci se compose de participants dont la caractéristique clinique principale au moment de l'entrée dans l'étude était la présence d'un TDA/H.

D'autre part, l'utilisation d'une telle procédure diagnostique, lors de l'évaluation initiale et de la réévaluation, peut avoir influencé la trajectoire clinique documentée et expliquer le haut taux de persistance observé dans notre échantillon. En effet, 78% des participants ayant été suivis longitudinalement répondaient toujours au diagnostic de TDA/H, selon notre procédure d'évaluation, au moment de leur réévaluation à la fin de l'adolescence et entrée dans l'âge adulte. Ce résultat rejoint les taux obtenus par d'autres études

(Biederman, Petty, Evans, et al., 2010; Biederman et al., 2012; Cheung et al., 2015; Sibley et al., 2017; van Lieshout et al., 2016) et appuie le constat selon lequel le TDA/H est un trouble de nature persistante, susceptible de se maintenir de manière chronique chez les individus. Or, les taux de persistance varient grandement d'une étude à l'autre (5 à 75%), ce qui est grandement influencé par les critères et les méthodes diagnostiques employées pour mesurer la persistance du TDA/H (Sibley et al., 2017). Il apparaît ainsi que la méthode utilisée dans la thèse est sensible et permet de bien faire ressortir la persistance du syndrome dans le temps. En effet, l'évaluation de la condition clinique par un professionnel aura notamment permis de pallier les dissociations ayant parfois pu être observées au niveau des symptômes rapportés par les différents répondants, ainsi qu'à une mauvaise auto-évaluation des symptômes par le participant lui-même. Si le critère pour déterminer la persistance du trouble avait été basé sur le seul score obtenu aux échelles de symptômes, le taux de persistance dans l'échantillon aurait plutôt été de 48%, certains répondants semblant avoir une perception biaisée des symptômes présentés comparativement à l'évaluation fait par l'évaluatrice (p. ex. enseignants moins sensibles aux symptômes dans le milieu scolaire, adolescents avec une mauvaise auto-perception de leurs symptômes, proches qui ne vivent plus avec le participant et qui documentent moins de symptômes que ce qui est décrit par ce dernier, etc.). Cela appuie donc la pertinence de procéder à une évaluation détaillée pour obtenir un portrait juste de la condition clinique des participants, particulièrement dans le contexte où il est souhaité en documenter la trajectoire dans le temps.

### **3.2 Utilité des tâches basées sur la théorie pour la caractérisation cognitive du TDA/H**

Un autre apport méthodologique considérable de la thèse réside dans le fait qu'elle est guidée conceptuellement par deux modèles issus de la neuropsychologie cognitive. La classification attentionnelle de Van Zomeren et Brouwer (1994) a permis de guider l'évaluation attentionnelle. Le modèle du SAS (Norman & Shallice, 1986; Shallice, 2002) a pour sa part servi de base à l'évaluation des fonctions exécutives. Il s'agit de deux modèles reconnus et étant des références centrales en neuropsychologie cognitive. Pourtant, très peu d'études de caractérisation cognitive se basent sur des modèles comme ceux-ci pour appuyer leur méthodologie et l'interprétation de leurs résultats. Dans la présente thèse, cela

aura non seulement permis de fournir un base théorique solide aux construits à l'étude, mais également de guider le choix des tâches employées pour mesurer les processus cognitifs ciblés par les présents travaux. Dans les dernières années, des auteurs ont souligné la nécessité pour les études de caractérisation cognitive du TDA/H de s'assurer d'employer des tâches qui mesurent réellement les fonctions qu'elles présument mesurer, lesquelles devraient aussi permettre d'isoler les processus cognitifs les plus fondamentaux (Castellanos et al., 2006; Doyle, Faraone, et al., 2005; Willcutt, Doyle, et al., 2005). Les tâches employées dans la thèse ont ainsi été sélectionnées précisément parce qu'elles s'appuient sur des conceptualisations théoriques de l'attention et des fonctions exécutives. Ces tâches ont été élaborées spécifiquement pour permettre d'isoler les différents processus cognitifs retrouvés dans ces modèles, faire en sorte que la mesure obtenue soit cohérente avec le construit théorique associé à chacun de ces processus, et en permettre l'interprétation à la lumière des connaissances actuelles quant au fonctionnement attentionnel et exécutif de l'individu. Bien que la thèse n'avait pas pour objectif de tester la validité de construit des tâches utilisées, ni de démontrer la spécificité des atteintes présentées par les participants avec un TDA/H, les prochaines sous-sections visent à discuter de la pertinence et l'apport d'avoir utilisé ces tâches pour caractériser la cognition de nos participants. En complément de discussion, des analyses portant sur l'ensemble des variables obtenues à chacune des tâches utilisées ont été effectuées et sont présentées en Annexe E (Tableau E1).

### **3.2.1 Alerte.**

Tel que présenté dans les articles de la thèse, l'alerte se définit par la capacité de base d'un individu à déployer et maintenir un niveau d'activation nécessaire pour être en mesure de réagir à un stimulus (Van Zomeren & Brouwer, 1994). Les travaux des dernières années ont permis de démontrer que la difficulté d'alerte des individus avec un TDA/H se traduirait plus particulièrement par une incapacité à maintenir un rythme constant de réponse, soit une variabilité intra-individuelle (Bitsakou et al., 2008; Boonstra et al., 2005; Drechsler et al., 2005; Epstein et al., 2011; Johnson et al., 2007; Klein et al., 2006; Vaughn et al., 2011). Ce processus cognitif est usuellement mesuré à l'aide de tâches permettant d'obtenir une mesure de temps de réaction, et plus particulièrement de sa dispersion (p. ex. écart-type

moyen des TR). Or, la plupart des études mesurent la variabilité de TR à partir de tâches n'étant pas conçues spécifiquement pour la mesure de ce processus, mais plutôt à l'aide de tâches relativement complexes sollicitant de multiples fonctions cognitives. Une des tâches fréquemment employées dans les études sur le TDA/H est le CPT (Conners & Staff, 2000). Dans celle-ci, des stimuli (lettres de l'alphabet) sont présentés au participant sur un écran d'ordinateur, à un rythme variable, pour une durée totale de 14 minutes. Le participant reçoit pour consigne d'appuyer le plus rapidement possible sur une touche lorsqu'une lettre apparaît à l'écran, à l'exception de la lettre « X » où il doit retenir sa réponse motrice. Cette tâche sollicite ainsi les capacités d'alerte, mais également d'attention visuelle sélective, d'attention soutenue et d'inhibition. Une atteinte au niveau de ces différents processus peut ainsi affecter le score de variabilité des TR sans que ce soit spécifiquement l'alerte qui soit problématique. Par exemple, un participant qui présente un déficit d'attention soutenue pourrait se fatiguer avec l'avancement de la tâche et devenir de plus en plus variable dans ses TR. De la même façon, un patient qui anticipe l'apparition des cibles « X » pourrait à certains moments se ralentir volontairement dans ses TR et démontrer davantage de variabilité. Dans ces cas, bien que le score obtenu soit présumé mesurer la variabilité des TR, il capturerait plutôt une atteinte au niveau d'un autre processus. La tâche employée dans la thèse est pour sa part une tâche simple de TR, visant strictement à mesurer la rapidité du participant et sa capacité à maintenir une réactivité stable en réponse à la présentation d'un stimulus. Bien qu'elle puisse sembler simpliste, elle est directement compatible avec le construit d'alerte, soit la capacité de base de l'individu à mobiliser son attention. Puisqu'elle ne sollicite pas d'autres fonctions, elle permet de s'assurer que la variabilité observée au niveau des TR découle réellement d'une difficulté d'alerte.

La tâche est par ailleurs conçue de manière à permettre d'obtenir différents paramètres dont le TR moyen et l'écart-type moyen des TR (ET TR) pour chacun des participants. Étant donné que la variabilité des TR est postulée comme étant un meilleur candidat au titre d'endophénotype du trouble que le TR moyen, c'est pourquoi l'ET TR a été choisi comme variable pour nos travaux. Les résultats de nos analyses complémentaires permettent de valider ce choix puisqu'il est observé que le temps de réaction moyen des participants avec un TDA/H est similaire à celui des contrôles, mais que l'écart-type moyen de leurs TR est

significativement plus élevé (Tableau E1). Il apparaît ainsi les participants avec un TDA/H ont une vitesse de réaction aussi rapide que celle des contrôles, celle-ci étant toutefois très variable d'un essai à l'autre. Ils seraient donc en mesure de déployer leurs ressources attentionnelles tout aussi rapidement que des individus se développant typiquement, mais peineraient à maintenir une constance dans leur rythme d'activation, même sur de très courtes périodes de temps. Ces résultats sont compatibles avec la littérature actuelle et constituent un support à la proposition voulant que la variabilité de TR puisse constituer un meilleur candidat comme endophénotype du trouble que le TR moyen (Frazier-Wood et al., 2012). Ils appuient également la pertinence d'utiliser des mesures sensibles à ce processus particulier pour éviter que l'atteinte ne se fonde à l'intérieur d'une mesure plus globale, telle le TR moyen.

### **3.2.2 Vigilance.**

En ce qui a trait à la vigilance, la thèse se démarque par la méthode employée pour opérationnaliser cette fonction. D'un point de vue théorique, l'atteinte de vigilance se définit comme l'incapacité d'un individu à maintenir un niveau suffisant d'activation attentionnelle dans le temps de manière à détecter des cibles dont l'occurrence est faible (Van Zomeren & Brouwer, 1994). Or, étrangement, la littérature sur le TDA/H comporte très peu de travaux ayant analysé la performance des participants en regard du passage du temps. La plupart des études utilisent un score moyen (TR ou erreurs) pour mesurer la vigilance, c'est-à-dire un score total ne distinguant pas la performance en début de tâche de celle obtenue en toute fin. Cela rend donc difficile l'interprétation d'une faible performance puisque celle-ci peut découler de l'atteinte de différents processus cognitifs ayant une incidence sur la performance globale. Par exemple, toujours avec le CPT, un participant présentant une difficulté d'attention sélective pourrait effectuer de nombreuses erreurs d'omission dès le début de la tâche et ainsi obtenir un score moyen très faible à celle-ci. Le score de ce participant serait tout aussi déficitaire que celui du participant dont le nombre d'erreurs augmenterait significativement avec le passage du temps en raison d'un réel trouble de vigilance. Aux fins d'être cohérent avec le construit théorique et de s'assurer de mesurer le processus de vigilance, il est nécessaire d'utiliser une variable qui renseigne sur la détérioration de la performance au fur et à mesure que s'effectue la tâche. Cela a été

rendu possible dans la présente thèse par la création d'une variable de « chute relative » (pour formule, voir chapitre II p.43).

D'autre part, il importe de considérer le fait qu'une atteinte de vigilance peut se traduire de différentes manières, que ce soit par un ralentissement des TR ou par une augmentation du nombre d'erreurs en cours de tâche. Le fait de porter attention à un seul de ces paramètres pourrait avoir pour conséquence de ne pas permettre l'identification d'une atteinte de vigilance puisqu'il n'est pas rare d'observer un déséquilibre entre les différentes variables (trade-off effect). En effet, plusieurs participants sont en mesure de maintenir une performance adéquate sur un paramètre (p. ex. maintien du TR moyen), au détriment toutefois de l'autre (p. ex. augmentation des erreurs). Cet effet est notamment observé chez les participants du groupe TDA/H « P2 » et « P11 », tel qu'illustré dans le Tableau E2. Si d'autres études ont considéré plus d'une variable au moment de faire les analyses, ces dernières sont toujours effectuées de manière indépendante (c.-à-d. analyse sur le TR et analyse sur les erreurs). Cela ne permet donc pas de détecter un effet de trade-off au plan individuel. Pour cette raison, un score de chute relative moyenné a été créé pour chacun des participants, permettant de tenir compte de l'impact du passage du temps sur chacune de ces variables au plan individuel. À notre connaissance, nos travaux constituent les premiers à proposer ce type de méthodologie originale pour la mesure de la vigilance, à tout le moins dans le domaine du TDA/H. Le choix de la tâche employée, et plus particulièrement des variables utilisées, se veut donc des plus judicieux et permet d'affirmer avec certitude que l'atteinte observée dans notre échantillon en est réellement une de vigilance.

### **3.2.3 Inhibition.**

Pour ce qui est de l'inhibition, il s'agit d'une des fonctions dont le rôle central dans le TDA/H a été le plus discuté. Dans la plupart des études, l'inhibition est mesurée avec le Stop Signal Task (Logan, Cowan, & Davis, 1984), semblable au CPT, et dans lequel il est demandé au participant de retenir une réponse motrice lors de la présentation de stimuli cibles. La tâche est d'une durée d'environ 20 minutes et différentes mesures peuvent être obtenues suite à sa passation (nombre d'erreurs de commission, nombre de cibles où le participant a été en mesure de retenir sa réponse, TR, etc.). Bien que l'objectif ici ne soit

pas de remettre en question l'utilisation de cette tâche dans les études, il demeure que celle-ci est multidéterminée, ce qui peut biaiser les résultats obtenus par les participants ainsi que l'interprétation en découlant. À titre d'exemple, un participant présentant une atteinte d'attention soutenue pourrait se fatiguer en cours de tâche et se mettre à faire davantage d'erreurs de toutes sortes en fin de tâche. Le score total obtenu, par exemple pour les erreurs de commission, s'en trouverait nécessairement affecté. Conséquemment, celui-ci pourrait être interprété comme découlant d'un déficit d'inhibition alors que ce ne serait pas nécessairement le cas. La tâche utilisée pour mesurer l'inhibition dans la présente thèse, le Hayling Test, a été développée par Shallice, conformément au modèle du SAS (Burgess & Shallice, 1996b). Elle permet spécifiquement d'isoler l'apport des processus inhibiteurs dans les résultats obtenus. Tel que décrit dans les précédents chapitres, la tâche comprend deux conditions pour lesquelles le participant se voit présenter des phrases dont le dernier mot est manquant. Les phrases sont conçues de manière à ce que le contexte sémantique génère une réponse automatique. La première partie est une condition contrôle, où le participant doit compléter la phrase avec la réponse automatique, ce qui permet de vérifier ses capacités à générer automatiquement un mot et à accéder à son lexique (Burgess & Shallice, 1996b). Conséquemment, cela permet de s'assurer qu'une difficulté à inhiber la réponse automatique dans la seconde partie de la tâche ne découle pas d'un problème d'accès lexical, mais spécifiquement d'une difficulté à retenir une réponse automatique lorsque nécessaire. C'est d'ailleurs ce qui est observé dans notre échantillon. En effet, les participants du groupe TDA/H ont une performance similaire à celle des contrôles dans la partie A de la tâche de Hayling, mais ont une performance significativement inférieure lorsqu'ils doivent inhiber la réponse automatique dans la partie B de la tâche (Tableau E1). L'utilisation du Hayling Test nous permet donc de démontrer une difficulté qui semble spécifique aux capacités d'inhibition chez les participants avec un TDA/H, la faible performance de ces derniers ne pouvant s'expliquer par une atteinte des capacités d'évocation lexicale de base.

Cette tâche est par ailleurs des plus intéressantes puisqu'elle permet d'analyser le type d'erreurs effectuées par les participants. Il est ainsi possible de vérifier s'il s'agit d'erreurs d'inhibition complètes ou partielles (Burgess & Shallice, 1996b). Les erreurs dites

« complètes » renvoient aux essais où le participant n'a pas été en mesure de retenir la réponse automatique et termine la phrase avec le mot attendu. Dans certains cas, le participant est capable de retenir la réponse la plus automatique, mais complète la phrase avec un mot sémantiquement relié, c'est-à-dire qui est plausible avec la phrase ou qui est relié au mot attendu. Il s'agit alors d'erreurs dites « partielles », lesquelles témoignent tout de même d'une difficulté à inhiber totalement le contexte généré par la phrase. Les comparaisons effectuées sur le type d'erreurs effectuées par nos participants avec un TDA/H montrent que ceux-ci ne font pas plus d'erreurs d'inhibition complètes que les participants contrôles, leur performance se distinguant uniquement en ce qui a trait aux erreurs partielles (Tableau E1). Ces résultats suggèrent donc que les participants avec un TDA/H sont capables d'inhiber la réponse la plus automatique, présentant néanmoins une difficulté à inhiber l'ensemble du contexte sémantique. Ces observations amènent donc à nuancer l'interprétation effectuée quant à la sévérité de l'atteinte d'inhibition dans le TDA/H. En effet, cela suggère que le déficit n'affecte possiblement pas les capacités d'inhibition de manière massive puisqu'il semble que les participants soient tout de même en mesure d'exercer un certain contrôle sur la réponse fournie, sans toutefois être en mesure de l'inhiber aussi bien que des individus sans TDA/H.

### **3.2.4 Flexibilité.**

La tâche de Brixton, utilisée pour mesurer la flexibilité cognitive, a également été développée conformément au modèle du SAS (Burgess & Shallice, 1996a) et choisie parce qu'elle offre des variables cohérentes avec le construit de flexibilité. Cette tâche permet de mesurer la capacité des participants à découvrir des règles logiques, mais également à adapter leur patron de réponse à des changements de règles qui surviennent en cours de tâche. Ce test a d'ailleurs été conçu pour remédier à des lacunes du Wisconsin Card Sorting Test (Heaton, 1981), une tâche similaire fréquemment utilisée pour mesurer la flexibilité (Burgess & Shallice, 1996a). Cette dernière a ainsi été critiquée notamment en raison du fait qu'elle contient trop de variables confondantes et ne permet pas de bien distinguer les processus associés aux différents types d'erreurs effectuées par les participants (Barceló, 2001). Le Brixton Test se veut donc plus simple et permet de décortiquer les différents types d'erreurs produites de manière à renseigner sur la présence d'atteintes au niveau de

processus cognitifs spécifiques (Burgess & Shallice, 1996a). Différents scores sont ainsi obtenus suite à la passation de la tâche, dont un score global qui renseigne sur le taux de réussite des différents essais (nombre d'essais réussis/échoués). Différents scores d'erreurs sont également offerts. Parmi ceux-ci se trouvent les erreurs de persévération. Celles-ci surviennent lorsque le participant persiste avec la même réponse ou la même stratégie suite à un changement de règle. Ce type d'erreurs traduit une difficulté à s'ajuster au changement de règle et suggère une atteinte au niveau du processus de flexibilité cognitive. Il est également possible d'observer des erreurs dites plausibles, où le participant applique une règle s'étant préalablement révélée pertinente ou qui est sous-tendue par un rationnel, lequel n'est toutefois pas celui qui est recherché. Finalement, des réponses au hasard peuvent également être observées, lesquelles consistent en des réponses bizarres ou choisies au hasard, n'étant pas sous-tendues par un rationnel quelconque. Ce dernier type d'erreur est postulé comme pouvant être l'indicateur d'une incompréhension de la tâche ou encore d'une incapacité à détecter des règles et à générer des stratégies. Le choix d'utiliser les erreurs de persévération comme variable a ainsi été fait puisque ce type d'erreurs est suggéré comme reflétant plus spécifiquement la flexibilité (Burgess & Shallice, 1996a; Luria, 1966). En effet, l'utilisation du score global n'aurait pas permis de démontrer une atteinte spécifique du processus de flexibilité chez les participant, un faible score pouvant découler de différents types d'erreurs et, conséquemment, de différents types d'atteintes cognitives. Ainsi, bien qu'une différence significative soit obtenue lorsque les analyses portent sur le score global, il apparaît que le résultat obtenu pour les erreurs de persévération est plus sensible, tel qu'en témoigne la taille d'effet nettement plus élevée de cette variable (Tableau E1). Il est par ailleurs intéressant de constater que les participants avec un TDA/H font davantage d'erreurs de persévération que les contrôles, sans toutefois se démarquer de ceux-ci en ce qui a trait aux erreurs au hasard ou plausibles (Tableau E1). Ces observations suggèrent donc que la faible performance des participants avec un TDA/H au Brixton Test s'explique par une difficulté spécifique de flexibilité plutôt que par un problème de raisonnement ou d'incompréhension de la tâche, appuyant la pertinence de s'intéresser à ce processus dans le contexte des études de caractérisation cognitive du TDA/H.

### **3.2.5 Mémoire de travail.**

La mémoire de travail est la seule fonction pour laquelle une atteinte n'a pas été observée chez les participants de notre échantillon TDA/H. Cette fonction a été mesurée avec la tâche d'Alpha Span (Belleville et al., 1998, 2003), développée à partir du modèle de Baddeley (2000) et conçue pour permettre d'isoler les capacités de la boucle phonologique et de la composante exécutive centrale en MdT. La tâche comprend deux conditions dans lesquelles des listes de mots, dont la longueur est ajustée individuellement, sont lues aux participants. Dans la première condition (ordre sériel), les participants doivent rappeler les mots dans l'ordre où ils leur sont lus. Dans la seconde (ordre alphabétique), ils doivent les rappeler dans l'ordre alphabétique, ce qui demande une manipulation sur l'information maintenue en MdT. Le pourcentage de mots rappelés dans le bon ordre dans chacune des conditions permet de calculer un coût manipulation, lequel est postulé comme reflétant les capacités de l'administrateur central. Tel que présenté dans le Tableau E1, les participants avec un TDA/H ne se distinguent pas des contrôles ni dans leurs capacités à maintenir temporairement une information verbale (empan), ni dans leurs capacités à la manipuler (coût de manipulation). Ce résultat est surprenant puisque cette fonction a été démontrée comme atteinte dans certains échantillons de participants avec un TDA/H et qu'elle est considérée comme un potentiel endophénotype du trouble (Castellanos & Tannock, 2002; Rapport, Chung, Shore, & Isaacs, 2001). Cela amène donc à s'interroger sur les facteurs méthodologiques, et plus particulièrement de la tâche, qui pourraient expliquer l'absence de résultat significatif dans notre étude.

D'abord, la réflexion peut se porter sur le niveau de complexité de la tâche, celle-ci ayant pu être trop difficile, ou à l'inverse, trop facile pour les participants. La performance dans chacune des deux conditions, sérielle et alphabétique, a ainsi été analysée (Tableau E1). Un très bon taux de réussite est observé dans la condition sérielle, et ce, pour l'ensemble des participants. Ce résultat était toutefois attendu puisqu'il a été choisi de tester ces derniers avec un nombre inférieur d'items à leur empan ( $\text{empan} - 1$ ) de manière à s'assurer que la variabilité dans les capacités de maintien de base n'interfère pas avec la performance en manipulation. Il est par ailleurs observé que, dans chacun des deux groupes, la performance est diminuée de manière similaire dans la condition de rappel alphabétique. Ainsi, le fait

qu'une chute soit observée permet de démontrer que la condition de manipulation a induit une difficulté supplémentaire et que l'absence de résultat ne peut s'expliquer par un effet plafond. D'autre part, la chute n'est pas non plus démesurée (+/- 20%), suggérant que la tâche n'ait pas été trop difficile à réaliser pour les participants. Il importe toutefois de considérer l'impact développemental associé à la complexité de la tâche employée. En effet, la condition de manipulation de l'Alpha Span, soit de rappeler les mots de la liste en ordre alphabétique, requiert une bonne connaissance de la séquence alphabétique. Il est toutefois possible que cette séquence n'ait pas été complètement automatisée chez les participants les plus jeunes de l'échantillon (6-9 ans). Cela a alors pu avoir pour effet d'augmenter le niveau de difficulté de la condition de manipulation, tant chez les participants avec un TDA/H que chez les participants contrôles de ces groupes d'âge. De ce fait, cela a pu interférer avec notre capacité à détecter une différence significative dans les groupes de participants les plus jeunes. Étant donné qu'un effet de l'âge sur la MdT a déjà été démontré chez des participants avec un TDA/H (Kasper et al., 2012; Sowerby et al., 2011), il est possible que les résultats obtenus pour l'ensemble du groupe aient été influencés par une difficulté à faire ressortir spécifiquement l'atteinte chez les participants TDA/H les plus jeunes de notre échantillon.

Par ailleurs, bien que la mémoire de travail soit ciblée comme potentiel marqueur cognitif du TDA/H, les résultats concernant cette fonction ne sont pas toujours consensuels d'une étude à l'autre, particulièrement en ce qui a trait à la MdT verbale (Martinussen et al., 2005; Willcutt, Doyle, et al., 2005). En effet, plusieurs facteurs peuvent influencer la présence de cette atteinte chez les individus présentant le trouble, notamment le genre, le niveau de fonctionnement intellectuel, ainsi que la présence de difficultés langagières et d'apprentissage (Kasper et al., 2012; Martinussen et al., 2005; Sowerby et al., 2011). Sa spécificité dans le contexte du TDA/H demeure donc toujours à démontrer et il est possible que nos résultats reflètent le fait que cette fonction n'est pas aussi atteinte que ce que les études ont jusqu'à présent proposé. Des études futures semblent nécessaires pour mieux documenter les composantes atteintes et préservées de la mémoire de travail dans le TDA/H, lesquelles devront s'assurer de considérer les différents facteurs méthodologiques et l'impact des variables confondantes sur le profil de résultats obtenus.

En somme, l'utilisation de tâches étroitement en lien avec des conceptualisations théoriques de la cognition est des plus pertinentes dans le contexte d'études s'intéressant à caractériser le profil d'atteintes cognitives d'individus avec un TDA/H. Cela permet d'avoir une base solide sur laquelle appuyer la méthodologie, mais surtout l'interprétation des résultats. De par leurs assises théoriques, ces tâches permettent la mesure précise de processus cognitifs bien définis et ciblés, ce qui est fondamental pour avoir une meilleure compréhension de leur rôle comme marqueurs cognitifs du trouble. La thèse aura également permis de démontrer la sensibilité de ces tâches pour mesurer la cognition de participants avec un TDA/H tout au long du développement, ce qui justifie tout à fait la pertinence de leur utilisation dans des études futures qui s'intéresseraient à la cognition du TDA/H.

### **3.3 Influence de l'âge et sélection des participants**

Les effets développementaux identifiés par la thèse ont différentes implications au plan méthodologique, particulièrement pour la sélection des participants. Nous avons été en mesure de démontrer que les conclusions tirées quant au profil d'atteintes des participants avec un TDA/H peuvent être grandement influencées par l'âge des participants constituant l'échantillon. En effet, bien que des atteintes aient été observées au niveau des différents marqueurs lorsque la totalité de l'échantillon a été analysée, certaines d'entre elles se sont révélées sujettes à un effet important de l'âge. Il apparaît ainsi que l'effet de groupe n'est pas attribuable à la totalité de l'échantillon, mais plutôt influencé par la performance de participants d'un âge bien précis. Les études dont les échantillons incluent des participants d'une vaste étendue d'âge se doivent de considérer cette variable dans l'analyse de leurs résultats, sans quoi cela pourrait camoufler des effets développementaux et mener à des conclusions erronées. Dans le même ordre d'idées, les études futures gagneront à considérer le fait que le profil cognitif du TDA/H est susceptible de différer selon le stade développemental des participants. Conséquemment, il sera important de composer des échantillons dont l'étendue d'âge est cohérente avec les périodes développementales critiques.

D'autre part, l'évaluation du fonctionnement cognitif dans un échantillon couvrant la période allant de 6 à 22 ans a également permis de démontrer la pertinence de s'intéresser

de manière extensive à l'ensemble de la période développementale, puisque des changements importants surviennent, tant pendant l'enfance qu'à l'adolescence et au début de l'âge adulte. La littérature est bien fournie en matière d'études de caractérisation cognitive dans des échantillons pédiatriques (Coghill, Seth, & Matthews, 2014; Lambek et al., 2011; Nikolas & Nigg, 2013; Willcutt, Doyle, et al., 2005), et de plus en plus de travaux portent sur les adultes (Alderson, Kasper, Hudec, & Patros, 2013; Boonstra et al., 2005; Hervey et al., 2004; Mostert et al., 2015). La littérature actuelle renseigne toutefois très peu sur le fonctionnement cognitif des adolescents avec un TDA/H (Seidman, 2006), alors qu'il semble que cette période soit critique et caractérisée par de nombreux changements. Des études s'intéressant spécifiquement à cette période développementale apparaissent ainsi toujours nécessaires pour mieux documenter le profil cognitif des adolescents avec un TDA/H et comprendre les facteurs qui pourraient être responsables des effets développementaux mis en lumière dans la thèse.

#### **4. Contributions théoriques**

##### **4.1 Hétérogénéité cognitive et endophénotypes du TDA/H**

Les propositions théoriques actuelles suggèrent que le TDA/H soit caractérisé par de multiples atteintes cognitives, lesquelles pourraient être impliquées dans la pathophysiologie du trouble (Doyle, Willcutt, et al., 2005; Nigg & Casey, 2005; Sonuga-Barke et al., 2008). Les résultats de la thèse témoignent non seulement de la complexité du profil cognitif du TDA/H, ils permettent également d'en démontrer la grande hétérogénéité. En effet, l'étude simultanée de différents marqueurs à l'intérieur d'un même échantillon aura permis de confirmer la présence d'une atteinte au niveau de quatre des cinq processus cognitifs étudiés, affectant à la fois le domaine attentionnel (alerte et vigilance) et exécutif (inhibition et flexibilité). Ces résultats démontrent qu'il n'y a pas un déficit unique présenté par les individus avec un TDA/H, mais plutôt une variété d'atteintes pouvant être observées dans le contexte du trouble. Ce constat soulève toutefois un questionnement quant à la possibilité que les atteintes soient observées simultanément chez un même individu, ce qui suggérerait alors la présence d'un affaiblissement cognitif généralisé. À cet effet, des analyses exploratoires ont été effectuées sur les données individuelles des participants du groupe

TDA/H, de manière à mieux comprendre le profil d'atteintes présentées par ces derniers (voir Annexe F).

La méthodologie employée pour les analyses individuelles est la même que celle utilisée par Nigg, Willcutt, et al. (2005). Le résultat brut des participants avec un TDA/H ayant complété un minimum de quatre tâches du protocole a ainsi été transformé en score Z à partir des données obtenues des participants contrôles ayant pris part à la thèse. Cet exercice a été effectué pour chacune des variables reflétant un des processus cognitifs à l'étude. Une fonction a été considérée comme déficitaire lorsque la performance à la variable y étant associée se trouvait en deçà du 10<sup>e</sup> percentile ( $Z = -1.25$ ) (Nigg, Willcutt, et al., 2005). Dans un premier temps, les participants ont été répartis selon qu'ils présentaient *aucune*,  $\geq 1$ ,  $\geq 2$ ,  $\geq 3$ ,  $\geq 4$  ou 5 fonctions déficitaires, de manière à quantifier le nombre d'atteintes simultanées observées chez chacun d'entre eux. Tel que présenté dans le Tableau F1, les résultats montrent qu'aucun de nos participants avec un TDA/H n'est atteint sur l'ensemble des cinq fonctions, et que seulement 6% d'entre eux ont une performance déficitaire sur quatre fonctions. Ainsi, seule une très faible proportion de participants avec un TDA/H présente un fonctionnement cognitif globalement déficitaire. La grande majorité (82%) présente deux atteintes ou moins lorsque les cinq fonctions cognitives sont considérées, suggérant un profil cognitif caractérisé par des atteintes ciblées à des processus bien spécifiques. Il importe également de considérer que 13% des participants avec un TDA/H ne présentent aucune atteinte, en dépit du fait que les fonctions mesurées constituent toutes de potentiels marqueurs cognitifs du trouble. Certains pourraient par ailleurs juger le critère retenu pour déterminer la présence d'un déficit trop conservateur, notamment en lien avec les tailles d'effet usuellement rapportées dans la littérature sur la caractérisation cognitive du TDA/H ( $d = 0.2-0.7$ ). Les analyses individuelles ont donc été reconduites avec un critère de déficit à -1.0 écart-type. Les résultats obtenus sont similaires, avec 79% des participants avec un TDA/H présentant un maximum de deux atteintes cognitives (Tableau F1). Ainsi, indépendamment du critère retenu pour l'identification du déficit (souple ou sévère), il est observé que la majorité des participants ne présente qu'une à deux atteintes, suggérant des déficits spécifiques et ciblés à des fonctions bien précises. Il est par ailleurs intéressant de constater que chacune des

fonctions étudiées est déficitaire chez une certaine proportion de participants, laquelle ne dépasse toutefois jamais 50% (Tableau F2). Ainsi, aucune de ces fonctions n'est systématiquement atteinte chez l'ensemble des participants avec un TDA/H, mais chacune est susceptible de l'être chez une proportion d'entre eux. L'analyse visuelle de la dispersion individuelle des atteintes chez les participants avec un TDA/H (Tableau F3) montre de plus que le profil de fonctions atteintes et préservées varie grandement d'un individu à l'autre. Aucun profil ne revient de manière plus fréquente, les atteintes étant très aléatoires entre les participants. Ces résultats sont éloquentes et témoignent clairement du profil cognitif hétérogène de ces derniers. Des démonstrations comme celle-ci ont d'ailleurs amené à proposer qu'il puisse y avoir de multiples marqueurs cognitifs du TDA/H (Fair, Bathula, Nikolas, & Nigg, 2012; Mostert et al., 2018; Nigg, Willcutt, et al., 2005; Sonuga-Barke et al., 2010), ce que nos résultats encouragent.

À cet effet, les processus ayant fait l'objet de la thèse, soit l'alerte, la vigilance, l'inhibition, la flexibilité et la mémoire de travail, ont tous été proposés comme potentiels endophénotypes cognitifs du TDA/H dans la littérature (Castellanos & Tannock, 2002; Doyle, Willcutt, et al., 2005; Nigg, 2010; Rommelse et al., 2011). Ils ont été ciblés notamment en raison de la fréquence et de la robustesse avec lesquelles ils ont été observés atteints chez des participants diagnostiqués avec un TDA/H, ainsi que pour leur héritabilité et les patrons de co-ségrégation familiale rapportés dans certaines études (Rommelse et al., 2011). Un des critères permettant de considérer une atteinte comme potentiel endophénotype est que celle-ci doit être démontrée comme associée à la pathologie. En ce sens, les résultats de la thèse fournissent un appui aux études ayant suggéré l'alerte, la vigilance, l'inhibition et la flexibilité comme endophénotypes du TDA/H. En effet, le fait d'avoir démontré une atteinte de ces quatre fonctions dans un échantillon de participants rigoureusement diagnostiqués, qui plus est à l'aide de tâches dont la validité de construit et la spécificité sont optimisées, appuie la présence d'une association avec le diagnostic de TDA/H. Sur la base de nos résultats, la mémoire de travail ne serait toutefois pas un bon candidat au titre d'endophénotype puisque nous n'avons pas été en mesure de démontrer que cette fonction est plus fréquemment atteinte chez les participants avec un TDA/H que chez des contrôles. Cette conclusion se doit toutefois d'être nuancée à la lumière des

différentes considérations méthodologiques ayant pu influencer le résultat obtenu (section 3.2.5). Celles-ci devront être prises en compte dans des études futures avant que cette fonction ne soit complètement discréditée à titre d'endophénotype du trouble.

L'approche développementale utilisée par la thèse permet également de soulever des éléments intéressants et nouveaux pour la réflexion entourant les atteintes cognitives et leur rôle d'endophénotype. Notamment, un des critères est que l'endophénotype se doit d'être présent à l'extérieur de la phase active de la pathologie (Gottesman & Gould, 2003). L'absence d'association entre la trajectoire clinique et cognitive suggère que ce soit le cas. En effet, ce résultat suggère qu'une diminution de symptômes puisse survenir en l'absence de changements au plan cognitif. Conséquemment, il est possible que des atteintes continuent d'être observées chez des individus dont les symptômes ont diminué, à un point tel qu'ils peuvent parfois même rencontrer les critères de rémission. Il semble donc que les atteintes cognitives puissent persister et être observées chez des individus dont le phénotype ne serait plus actif. Cela supporte l'idée que les atteintes cognitives ne constituent pas uniquement un épiphénomène du trouble, c'est-à-dire qu'elles seraient une manifestation secondaire à l'expression des symptômes.

Il importe toutefois de considérer que le patron inverse est également observable. Ainsi, certaines atteintes cognitives semblent se normaliser chez des individus qui continuent de présenter le diagnostic et pour lesquels le phénotype persiste. Ce résultat soulève donc un questionnement sur la nécessité qu'un endophénotype soit stable et persistant dans le temps pour que celui-ci puisse constituer un candidat valide. Certains auteurs ont discuté de cette question, notamment dans le contexte de l'étude des endophénotypes du TDA/H (Rommelse et al., 2011; Sonuga-Barke & Halperin, 2010; Thissen et al., 2015). Ils suggèrent que le critère de stabilité ne soit pas essentiel pour l'identification d'un endophénotype cognitif puisque, tout comme les symptômes, ceux-ci peuvent être soumis à des influences développementales et environnementales qui pourraient les amener à s'atténuer avec le temps. Ainsi, ils proposent que l'influence de l'endophénotype sur l'expression du phénotype soit plus forte très tôt dans le développement, mais que par la suite, d'autres facteurs qui lui sont externes soient responsables du maintien des

symptômes. Par exemple, une atteinte de flexibilité (endophénotype) pourrait faire en sorte de prédisposer un enfant à développer le diagnostic de TDA/H et être fortement liée à l'expression des symptômes en bas âge. À partir du moment où la symptomatologie est exprimée, d'autres facteurs entrent en compte, notamment son influence sur les styles parentaux. Ainsi, un enfant présentant une symptomatologie intense est susceptible de générer des réactions parentales de style coercitif ou punitif (Seipp & Johnston, 2005), ce qui constitue à son tour un facteur de risque au maintien de la symptomatologie (Morrell & Murray, 2003). En parallèle, des facteurs développementaux, telle la maturation cérébrale, pourraient faire en sorte que l'endophénotype en vienne à s'atténuer, en dépit de symptômes qui persisteraient en raison de cet autre facteur externe. Tel que précédemment proposé par Sonuga-Barke & Halperin (2010), la relation causale unissant le génotype et le phénotype est elle-même soumise à diverses influences développementales ou environnementales, et peut être amenée à changer dans le temps. Dans cette optique, l'atténuation, et même la disparition, avec le temps de certaines atteintes dans notre échantillon ne devrait pas être utilisée comme argument pour les écarter au titre de possibles endophénotypes du trouble.

Ainsi, il semble que la réflexion devrait essentiellement être axée sur le moment d'apparition des atteintes cognitives, à savoir si celles-ci précèdent les symptômes. Cela serait alors un bon indicateur d'une possible chaîne causale entre l'atteinte cognitive et l'expression du phénotype (Rommelse et al., 2011). Bien que certains travaux abondent en ce sens, particulièrement en ce qui a trait à des indicateurs exécutifs qui prédisposeraient à l'apparition des symptômes de TDA/H (Brocki et al., 2010; van Lieshout et al., 2013), la littérature est pauvre en regard de cette question et celle-ci demeure à étudier. Cela soulève toutefois un questionnement quant à la validité de l'atteinte de vigilance comme marqueur du trouble. En effet, celle-ci s'est révélée observable uniquement à partir de l'adolescence chez nos participants avec un TDA/H, soit bien après l'apparition des symptômes. Tel que déjà discuté, des études s'intéressant spécifiquement au patron développemental de cette fonction sont nécessaires de manière à déterminer si 1) l'atteinte pourrait déjà être présente pendant l'enfance, mais de manière subtile et observable uniquement à l'aide de tâches qui seraient très sensibles, ou 2) une détérioration de la fonction survient réellement avec le

développement. Cette dernière hypothèse suggérerait que l'atteinte de vigilance soit consécutive à un quelconque facteur développemental se produisant après l'apparition des symptômes, n'étant alors possiblement pas impliquée dans l'expression de ces derniers. Des études futures s'intéressant à la séquence d'apparition des atteintes cognitives et à la relation les unissant aux symptômes à différents moments du développement seraient des plus pertinentes pour la poursuite des travaux visant à identifier les endophénotypes du TDA/H.

#### **4.2 Appui à la proposition d'un fractionnement de la cognition**

Les conceptualisations théoriques de la cognition qui supportent la méthodologie et le cadre d'interprétation de la thèse ont toutes deux en commun de proposer que la cognition n'est pas un phénomène unitaire (Norman & Shallice, 1986; Shallice, 2002; Van Zomeren & Brouwer, 1994). En effet, ces modèles suggèrent que l'attention et le fonctionnement exécutif soient tous deux constitués de processus distincts pouvant être fractionnés et atteints sélectivement. Nos résultats fournissent des supports intéressants pour ces modèles, et ce, de différentes manières.

D'abord, il a été démontré que la cognition n'est pas affaissée comme un tout chez les individus avec un TDA/H, ceux-ci présentant des atteintes restreintes à un ou deux processus. Cela fournit une première démonstration à l'effet que la cognition n'est pas un construit unitaire. Or, nos résultats permettent d'aller plus loin et de mettre de l'avant des doubles dissociations dans le profil d'atteintes présentées par les participants (c.-à.d. un processus X qui est atteint en présence d'une autre fonction Y préservée chez un participant, et inversement) (Shallice, 1984), et ce, à l'intérieur d'un même domaine cognitif. En effet, l'inspection visuelle des données individuelles (Annexe F, Tableau F3) montre qu'il est possible pour les participants de présenter une atteinte sélective d'alerte en l'absence d'une difficulté de vigilance (p. ex. P01) et vice-versa (p. ex. P07). Cette démonstration est d'autant plus intéressante que ces deux processus se retrouvent à l'intérieur de la composante d'intensité attentionnelle proposée par Van Zomeren et Brouwer (1994). Cela témoigne du fait que des processus ayant des caractéristiques communes au plan conceptuel se doivent d'être considérés comme des entités distinctes et

pouvant être dissociées. Le même type de dissociation est observé au plan exécutif (P04 présente une atteinte sélective de flexibilité en l'absence d'une atteinte d'inhibition alors que P05 présente une atteinte d'inhibition sans atteinte de flexibilité). Il apparaît donc clairement que l'attention et les fonctions exécutives se composent de sous-systèmes pouvant être atteints distinctement chez les individus avec un TDA/H, tel que proposé par ces modèles.

D'autre part, le fractionnement des processus cognitifs est aussi observable dans les trajectoires évolutives des différentes fonctions. Cela est d'emblée observé avec la dissociation très claire entre la trajectoire de la flexibilité (normalisation) et celle de la vigilance (pathologisation). Or, la présence de trajectoires dissociées est observable à l'intérieur même de chacun des domaines cognitifs. Au plan attentionnel, il a en effet été observé que la trajectoire poursuivie par l'alerte se différencie de celle de la vigilance, la première tendant à davantage de stabilité alors que la seconde se détériore avec le temps. Au plan exécutif, seule la flexibilité connaît un phénomène de normalisation alors que l'atteinte d'inhibition demeure pour sa part stable. Ainsi, non seulement les processus appartenant à un même domaine cognitif peuvent être atteints sélectivement, mais ils ont également leur propre trajectoire évolutive.

En somme, ces différents résultats constituent un appui robuste aux modèles ayant guidé la thèse, lesquels conceptualisent les différentes fonctions cognitives comme des entités distinctes et fractionnées. De plus, cela permet de démontrer qu'ils sont applicables au profil cognitif des individus avec un TDA/H. Par ailleurs, la démonstration du fractionnement cognitif chez nos participants incite à une grande prudence dans l'utilisation de scores cognitifs unitaires pour mesurer la cognition. En effet, ceux-ci sont non-cohérents avec les modèles de la cognition et susceptibles de mener à des conclusions erronées. La mesure spécifique des différentes fonctions cognitives apparaît des plus pertinentes pour bien rendre compte de l'hétérogénéité propre au profil cognitif du TDA/H.

## **5. Contributions cliniques**

Finally, in addition to their contributions to empirical, theoretical and methodological plans, the results of the thesis have important clinical contributions for the diagnostic and neuropsychological evaluation of patients with a TDA/H, as well as for the management of these latter.

### **5.1 Évaluation diagnostique**

À ce jour, la procédure diagnostique du TDA/H repose sur une approche basée sur l'identification de symptômes dont la description est strictement comportementale (American Psychiatric Association, 2013). Bien que l'appellation de certains de ces symptômes suggère la présence d'atteintes au plan cognitif, l'absence d'association entre la performance neuropsychologique et les mesures de symptômes comportementaux signifie que les questionnaires et les tâches cognitives mesurent des composantes bien distinctes. Cela indique donc que la performance aux tâches cognitives ne peut se substituer aux mesures comportementales et servir à confirmer les critères diagnostiques dans le contexte de la démarche d'évaluation.

In addition, the study of individual data in our sample showed that no deficit is systematically found in the whole group of participants with the disorder. Thus, never more than 45% of the sample is affected on a given marker, which is compatible with the demonstrations previously performed by other researchers (Coghill, Seth, & Matthews, 2014; Lambek et al., 2011; Nigg, Willcutt, et al., 2005). We also note that a proportion of our participants with a TDA/H (13%) does not present any deficit on the whole set of five functions studied, suggesting a preserved cognitive functioning in these latter. Thus, no cognitive impairments postulated as potential endophenotype of the disorder can by itself allow for the confirmation of the presence of a TDA/H.

Finally, the developmental perspective employed by the thesis clearly shows that impairments can be modified over time, and this, independently of the evolution of the symptomatology. Thus, certain individuals can see their impairments

cognitives se normaliser en dépit d'un diagnostic clinique actif, de la même manière que d'autres peuvent avoir des atteintes cognitives qui demeurent stables tout en présentant une rémission au plan symptomatique. Le profil cognitif étant instable dans le temps, et qui plus est non associé à la symptomatologie clinique, les atteintes cognitives ne peuvent être considérées comme des marqueurs diagnostics valides du trouble.

En somme, les résultats de la thèse permettent de réitérer l'affirmation selon laquelle l'évaluation neuropsychologique d'un individu ne peut en aucun cas servir, à elle seule, à l'établissement du diagnostic clinique de TDA/H (Seidman, 2006; Sonuga-Barke et al., 2008). Sa pertinence dans le contexte de la démarche diagnostique se situe davantage au niveau de l'établissement d'un diagnostic différentiel, pour fournir un contexte supplémentaire d'observation et, surtout, pour obtenir une meilleure compréhension du profil de difficultés quotidiennement vécues par l'individu de manière à lui proposer des interventions personnalisées.

## **5.2 Utilité de l'évaluation neuropsychologique dans le TDA/H**

Bien que l'évaluation neuropsychologique ne remplisse actuellement pas une fonction diagnostique, sa pertinence dans le contexte de la démarche d'évaluation du TDA/H n'est toutefois pas à remettre en question. En effet, les atteintes cognitives sont reconnues comme une caractéristique importante du trouble et même si elles ne se retrouvent pas systématiquement chez tous les individus qui en sont diagnostiqués, elles sont observées chez bon nombre d'entre eux. Or, comme il n'est pas possible de déterminer quels individus présentent des atteintes cognitives sur la base du profil comportemental, l'évaluation neuropsychologique apparaît des plus pertinentes dans le contexte de la démarche d'évaluation clinique. Ceci est d'autant plus vrai chez les patients qui présenteraient des impacts fonctionnels reconnus pour être associés à la présence d'atteintes cognitives. En effet, l'approche diagnostique basée sur l'identification de symptômes comportementaux se veut un système de classification servant à distinguer les individus présentant le trouble de ceux qui ne le présentent pas. Elle ne permet toutefois pas de décrire et comprendre l'ensemble des difficultés vécues par les patients. Une évaluation exhaustive visant à documenter avec précision le profil des fonctions atteintes et préservées

est ainsi parfois tout indiquée, particulièrement dans le contexte où il est proposé que les atteintes cognitives puissent avoir un rôle à jouer au niveau fonctionnel.

Par ailleurs, dans le cas où une évaluation neuropsychologique est effectuée auprès d'un individu présentant un TDA/H, celle-ci se devrait d'être exhaustive et mesurer différents processus cognitifs. Le TDA/H ne se caractérise pas par un déficit unique, ni par un affaïssement cognitif généralisé à l'ensemble des fonctions présumées comme de potentiels marqueurs du trouble. Les résultats de la thèse démontrent que différentes fonctions sont susceptibles d'être affectées de manière sélective, certaines dissociations étant observées à l'intérieur d'un même domaine cognitif. Le profil d'atteintes est également susceptible de varier grandement d'un individu à l'autre et, à ce jour, les facteurs qui permettraient de prédire le type d'atteintes pouvant être présentées par un patient ne sont pas connus. Il apparaît donc qu'une évaluation neuropsychologique complète est la seule manière de bien rendre compte du profil cognitif des patients, ce profil étant très hétérogène d'un individu à l'autre.

Finalement, la thèse fournit des résultats novateurs en lien avec les effets développementaux affectant la cognition des individus avec un TDA/H, lesquels se doivent également d'être considérés par les cliniciens au moment d'effectuer la démarche d'évaluation. En effet, il est suggéré que le profil d'atteintes présentées par un patient varie selon son stade développemental, certaines atteintes étant plus susceptibles d'être observées uniquement en bas âge ou à l'adolescence. Plus important encore, le fait que les atteintes soient dynamiques et puissent évoluer selon différentes trajectoires suggère que le profil mis en évidence par une évaluation neuropsychologique à un moment précis du développement n'est pas gage de stabilité pour les années à venir. S'il est prometteur de constater que certaines fonctions semblent avoir une tendance à la normalisation, il importe également de considérer que d'autres tendent plutôt à décliner, notamment la vigilance. Dans un contexte diagnostique et thérapeutique, il n'est pas rare qu'un suivi soit effectué pour documenter l'évolution des symptômes dans le temps. Or, le clinicien ne peut tenir pour acquis que l'évolution clinique reflète l'évolution cognitive. Ainsi, une réévaluation du profil cognitif pourrait être envisagée, particulièrement chez les patients qui continuent

d'être affectés au quotidien par le trouble, et ce, en dépit d'une diminution de leurs symptômes comportementaux.

### **5.3 Données normatives pour les tâches utilisées dans la thèse**

Tout au long de la discussion, l'utilité et la sensibilité des tâches employées pour mesurer la cognition des participants avec un TDA/H ont pu être démontrées. Or, bien que certaines de ces tâches soient utilisées en clinique, il s'agit de tâches pour lesquelles il n'y a pas toujours des normes disponibles, particulièrement dans le contexte de leur utilisation auprès d'une clientèle infantile. Les données obtenues auprès de nos participants contrôles et présentées dans les deux articles empiriques offrent donc des repères normatifs préliminaires pour les cliniciens qui souhaiteraient faire l'utilisation de ces tâches auprès de leurs patients. Bien que celles-ci n'aient pas fait l'objet d'un processus officiel de validation, il s'agit de données obtenues auprès d'un échantillon bien caractérisé de participants contrôles québécois. De plus, ces données de référence sont disponibles pour une large période développementale, qui plus est décortiquée en petites tranches d'âge cohérentes avec la séquence de développement cognitif. Il s'agit donc d'un apport qui, nous l'espérons, permettra le transfert des nouvelles connaissances découlant de la thèse à la pratique clinique.

### **5.4 Prise en charge cognitive dans le traitement du TD/AH**

Finalement, les résultats de la thèse soulèvent des considérations en lien avec la prise en charge des patients avec un TDA/H. Tel que démontré par nos résultats, il apparaît que la symptomatologie et la cognition n'évoluent pas nécessairement dans la même direction, et qu'une évolution clinique favorable n'est pas garante d'un bon fonctionnement cognitif. De plus, plusieurs des atteintes poursuivent une trajectoire marquée par une forme de stabilité ou même une accentuation. Dans l'optique où les atteintes cognitives sont postulées comme pouvant être associées aux altérations dans le fonctionnement quotidien, nos résultats encouragent le recours à l'utilisation d'approches de traitement qui cibleraient la cognition en parallèle aux symptômes.

À ce jour, la pharmacothérapie est l'approche privilégiée pour le traitement du TDA/H. L'efficacité de cette approche thérapeutique pour réduire les symptômes comportementaux a été démontrée à maintes reprises et celle-ci est actuellement parmi les principaux traitements recommandés par les lignes directrices d'évaluation et de traitement du TDA/H (American Academy of Pediatrics, 2011). Bien que certaines études suggèrent un impact positif de l'utilisation d'une médication psychostimulante sur la cognition (Coghill, Seth, Pedroso, et al., 2014), les effets seraient moindres comparativement à ceux observés pour les symptômes. De plus, les résultats de plusieurs études demeurent mitigés quant à la réelle efficacité de la médication psychostimulante sur le fonctionnement neuropsychologique des individus avec un TDA/H, particulièrement à long terme (Baroni & Castellanos, 2015; Coghill, Rhodes, & Matthews, 2007; Hellwig-Brida, Daseking, Keller, Petermann, & Goldbeck, 2011; Schweren et al., 2018; Wang, Chen, & Huang, 2015). Bien que les symptômes comportementaux ne soient pas à négliger dans le choix de l'approche de traitement et que l'utilisation d'une médication n'est pas à remettre en question, l'ensemble des facettes du trouble se doit d'être considéré par les cliniciens au moment de planifier l'approche thérapeutique. Il apparaît ainsi essentiel d'envisager une approche de traitement globale, laquelle devrait inclure des interventions adressant tout aussi spécifiquement la composante cognitive du trouble de manière à en favoriser l'évolution positive.

Nos résultats encouragent donc le recours à l'utilisation d'approches de traitement qui cibleraient la cognition en parallèle aux symptômes. En ce sens, la remédiation cognitive pourrait être une forme de traitement vers laquelle se tourner, particulièrement dans le contexte où certaines fonctions cognitives semblent affectées de manière persistante chez les individus qui présentent le trouble. La littérature portant sur la remédiation cognitive est actuellement en émergence, notamment avec les avancées qu'a connu l'utilisation des outils technologiques dans les dernières années (Rutledge, van den Bos, McClure, & Schweitzer, 2012). Toutefois, les résultats disponibles jusqu'à présent sont mitigés quant à l'efficacité des thérapies de remédiation cognitive dans le TDA/H. Il semble que l'entraînement cognitif permette l'amélioration ciblée de la fonction entraînée, sans pour autant permettre de diminuer les symptômes comportementaux du trouble ou de se généraliser au fonctionnement quotidien (Cortese et al., 2015; Rapport, Orban, Kofler, & Friedman,

2013). Ainsi, au-delà de l'entraînement de la fonction ciblée, il apparaît nécessaire que ces programmes incluent une composante permettant le transfert du gain cognitif dans le quotidien. Il a été proposé que cela puisse être rendu possible par l'utilisation de programmes de remédiation cognitive plus écologiques (Cortese et al., 2015; Moreau & Conway, 2014). En effet, des programmes qui placeraient l'individu dans des situations de la vie quotidienne et qui impliqueraient des activités complexes sollicitant à la fois le fonctionnement cognitif et moteur (p. ex. activités sportives, musique, etc.) pourraient se révéler plus efficaces pour permettre l'obtention d'un gain cognitif. Cela pourrait également permettre d'encourager le développement de compétences parallèles et même la pratique des habiletés sociales (p. ex. une intervention incluant une composante sportive en équipe) (Moreau & Conway, 2014). Par ailleurs, la mise en évidence de périodes développementales caractérisées par une combinaison précise d'atteintes cognitives chez les individus avec un TDA/H soulève des enjeux en lien avec l'élaboration et la sélection des programmes d'interventions cognitives à mettre en place auprès de ces derniers. Nos résultats suggèrent qu'il y ait des fenêtres développementales plus propices pour intervenir au niveau de certains processus chez les patients. Ainsi, un programme de rééducation ciblant une multiplicité d'atteintes trouverait avantage à être appliqué auprès des enfants présentant le trouble, chez qui il est attendu de trouver une plus grande variété d'atteintes. Des programmes adressant des fonctions plus spécifiques pourraient, quant à eux, s'avérer plus pertinents à partir de l'adolescence ou du début de l'âge adulte. Les résultats d'une méta-analyse ayant porté sur le sujet ont d'ailleurs démontré que les programmes de remédiation cognitive qui adressent des fonctions multiples chez les enfants avec un TDA/H ont une plus grande efficacité que les programmes restreints à l'entraînement d'une fonction précise (Cortese et al., 2015). Cela pourrait donc être en lien avec les effets développementaux mis de l'avant. Ces nouvelles connaissances gagneront ainsi à être considérées par les cliniciens qui souhaiteraient adresser spécifiquement la composante cognitive chez les patients par le biais de la remédiation cognitive.

D'autre part, les résultats de la thèse suggèrent qu'une intervention qui viserait simultanément l'aspect comportemental et cognitif chez les patients soit des plus pertinentes pour le traitement du trouble. À cet effet, la thérapie basée sur la pleine

conscience est une approche qui suscite de plus en plus l'intérêt des chercheurs dans le traitement du TDA/H. Cette forme de thérapie consiste en une intervention qui vise à entraîner la capacité de l'individu à porter une attention au moment présent et à adopter une attitude de non-jugement par le biais, notamment, d'entraînement à la méditation (Kabat-Zinn, 2003). La thérapie basée sur la pleine conscience a démontré son efficacité pour diminuer une variété de symptômes présentés par des adultes et des enfants, dont les symptômes affectifs (humeur et anxiété), la douleur chronique, le stress, et plus récemment, l'inattention (Black, Milam, & Sussman, 2009; Harnett & Dawe, 2012; van der Oord, Bögels, & Peijnenburg, 2012). Certains des mécanismes d'action présumés pour intervenir dans la pleine conscience sont de nature cognitive (p. ex. maintenir l'attention dans le moment présent, orienter l'attention sur l'objet de méditation, inhiber le traitement des pensées approfondies) (Bishop et al., 2004). Ainsi, l'intérêt de certains chercheurs s'est porté sur les impacts cognitifs de cette forme de thérapie. Les résultats obtenus jusqu'à présent sont encourageants et suggèrent qu'elle puisse constituer une alternative prometteuse pour améliorer le fonctionnement neuropsychologique de l'individu (Mitchell et al., 2013; van de Weijer-Bergsma, Formsma, de Bruin, & Bögels, 2012). Dans le contexte du TDA/H, cette forme de traitement est des plus intéressantes puisqu'elle pourrait permettre d'adresser à la fois la composante cognitive et comportementale du trouble. Bien que peu d'études aient été menées pour en démontrer l'efficacité dans le traitement du TDA/H, les résultats obtenus jusqu'à présent sont prometteurs, tant pour la réduction des symptômes comportementaux qu'au niveau des atteintes cognitives (Bögels, Hoogstad, van Dun, de Schutter, & Restifo, 2008; Mitchell et al., 2013; van de Weijer-Bergsma et al., 2012; van der Oord et al., 2012). Des travaux sont actuellement en cours dans notre laboratoire en lien avec le développement d'une intervention de pleine conscience (programme PEACE), incluant une composante de remédiation cognitive, et applicable auprès d'enfants avec un TDA/H (Rouleau et al., 2018; Simard, 2018). Bien que préliminaires, les résultats disponibles jusqu'à présent suggèrent une amélioration du fonctionnement global des enfants ainsi qu'une diminution des symptômes anxieux présentés par certains d'entre eux, suite à cette intervention s'étant déroulée sur une période de huit semaines (Simard, 2018; Thériault-Couture, Veillette, & Rouleau, 2018; Veillette, Thériault-Couture, Rouleau, 2018). Des résultats à venir devraient renseigner sur les

impacts cognitifs de l'intervention. Ainsi, bien que des études futures portant sur l'efficacité de cette forme de traitement soient toujours nécessaires, ces résultats sont encourageants et pourraient ouvrir la porte à une avenue de traitement complémentaire à la pharmacothérapie, et qui permettrait d'adresser la multitude de facettes du TDA/H.

## **6. Principaux constats, limites et avenues futures**

La thèse aura permis d'acquérir de nouvelles connaissances sur la trajectoire évolutive de cinq fonctions cognitives fréquemment atteintes chez les individus avec un TDA/H et sur leur rôle dans le cours du trouble. Les résultats ont d'abord permis de démontrer la présence d'atteintes au niveau de différentes fonctions attentionnelles et exécutives ayant été avancées comme de probables marqueurs cognitifs du TDA/H. L'utilisation de tâches guidées par des modèles théoriques du fonctionnement neuropsychologique a permis de confirmer la présence d'atteintes au niveau de l'alerte, de la vigilance, de l'inhibition et de la flexibilité chez des participants rigoureusement diagnostiqués, appuyant la pertinence de s'intéresser à ces fonctions dans le contexte du trouble. La thèse aura également permis de démontrer que l'expression de ces différentes atteintes est influencée par l'âge, certaines d'entre elles étant susceptibles de s'exprimer à des moments bien précis du développement. Ainsi, l'atteinte de flexibilité serait plus spécifique au profil cognitif des enfants avec un TDA/H alors que l'atteinte de vigilance serait, pour sa part, un marqueur caractérisant davantage le profil à l'adolescence et l'âge adulte. Ces résultats suggèrent des trajectoires évolutives distinctives pour les différents marqueurs, ce qui a été confirmé par l'utilisation d'un devis longitudinal. Ainsi, non seulement il a été démontré que les atteintes peuvent s'exprimer à des moments spécifiques du développement, mais qu'elles sont également amenées à se modifier selon des trajectoires qui leur sont propres, certaines pouvant aller jusqu'à se normaliser ou, inversement, à décliner significativement au cours du développement. Les résultats permettent donc d'affirmer qu'il n'y a pas une trajectoire cognitive unique qui peut rendre compte du processus d'évolution cognitive du TDA/H, le trouble se caractérisant également par une hétérogénéité au plan développemental. Finalement, la thèse a permis de documenter un volet peu discuté jusqu'à maintenant par les études, soit l'association entre l'évolution cognitive et la trajectoire de la symptomatologie au travers du développement. Il apparaît que ces deux composantes du

trouble n'évoluent pas en parallèle et suivent des trajectoires relativement indépendantes. L'amélioration du fonctionnement cognitif ne serait donc pas le principal facteur responsable de l'évolution clinique positive observée chez certains adolescents et jeunes adultes diagnostiqués avec un TDA/H. Néanmoins, nos résultats ont amené à questionner la possibilité que le fonctionnement cognitif en bas âge, à tout le moins de certains marqueurs particuliers tels la flexibilité, puisse être un prédicteur de l'évolution clinique ultérieure. Cela demeure toutefois à investiguer dans de futures études.

Jusqu'à présent, très peu d'études ont porté sur l'évolution cognitive d'individus avec un TDA/H de même que sur le lien que celle-ci pourrait avoir avec le cours clinique du trouble. En plus de présenter des forces méthodologiques qui visaient à compenser différentes limites de la littérature sur la caractérisation cognitive du TDA/H, la thèse se veut novatrice du fait qu'elle a utilisé deux devis complémentaires qui ont permis de documenter simultanément la forme des trajectoires, l'évolution longitudinale des marqueurs et leur association avec les changements cliniques survenant chez des participants avec un TDA/H. Il s'agit également d'une des rares études ayant été en mesure de suivre un échantillon de participants sur une aussi longue période de temps et d'en documenter les caractéristiques cliniques et cognitives à chacun des temps de mesure. Les résultats doivent néanmoins être interprétés à la lumière de certaines limitations et considérations méthodologiques qui peuvent en influencer leur généralisation.

Dans un premier temps, il importe de souligner la petite taille de l'échantillon, une conséquence de la complexité du type de protocole utilisé. Les résultats gagneront ainsi à être répliqués pour permettre de confirmer les trajectoires mises en évidence par la thèse. De plus, bien que la thèse se démarque du fait qu'elle s'est intéressée à l'étude de cinq marqueurs à l'intérieur d'un même échantillon, d'autres candidats au titre d'endophénotype du TDA/H ont été proposés, notamment la coordination motrice, les processus de traitement et correction des erreurs, ainsi que les processus de traitement temporel de l'information (Castellanos & Tannock, 2002; Rommelse et al., 2011). Il serait ainsi intéressant que des études futures se penchent sur ces fonctions afin de voir si celles-ci sont également influencées par des facteurs développementaux.

Un autre facteur à considérer dans l'interprétation des résultats consiste en la présence d'un trouble comorbide au TDA/H. Tel que discuté en introduction de la thèse, de 50% à 70% des individus présentant un TDA/H développeront un autre trouble de santé mentale ou des troubles associés au cours de leur vie (Jensen & Steinhausen, 2015; Jensen et al., 2001; Larson, Russ, Kahn, & Halfon, 2011). Les participants de notre échantillon ne font pas exception, 78% d'entre eux ayant présenté, à un moment ou un autre de leur développement, des symptômes pouvant suggérer la présence d'un trouble comorbide (Annexe C, Tableau C1). Différentes hypothèses ont été émises dans la présente discussion concernant le possible lien entre les trajectoires cognitives obtenues et le développement des comorbidités chez les participants. Or, il importe également d'envisager la possibilité que la présence de comorbidités ait contribué à induire une variabilité dans les performances cognitives entre les participants et dans les trajectoires observées, ce qui s'observe notamment par les grands écart-types parfois obtenus dans nos résultats. À titre d'exemple, il est possible que la flexibilité se normalise dans le contexte du TDA/H, mais que la présence d'une comorbidité associée chez un patient interfère ou atténue le processus de normalisation faisant alors en sorte que la trajectoire de ce dernier dévie quelque peu de celle attendue. Il importe par ailleurs de considérer que la présence de troubles comorbides au TDA/H fait partie de la condition clinique puisque, tel que mentionné précédemment, le développement de comorbidités survient chez une majorité d'individus présentant le trouble. Ainsi, inclure des participants avec des comorbidités assure, à notre avis, une plus grande représentativité des résultats. De plus, la présence de troubles associés est un facteur difficile à contrôler dans une étude longitudinale puisque, même si l'échantillon s'était initialement composé de participants présentant strictement un TDA/H, les comorbidités sont souvent amenées à se développer plus tardivement dans le développement. Le développement ultérieur de troubles associés chez certains participants est donc impossible à prévoir et peut difficilement être contrôlé dans ce type d'études. Il serait par ailleurs intéressant de comparer la trajectoire évolutive des participants avec un TDA/H qui développent un trouble comorbide à ceux qui n'en développeraient pas, a posteriori. Cela pourrait alors permettre de documenter le rôle des atteintes cognitives dans le développement ultérieur de psychopathologie chez certains individus présentant le trouble.

Dans le même ordre d'idées, il a initialement été choisi de ne pas contrôler le niveau de QI des participants. Soulignons que, malgré le fait que les participants du groupe contrôle aient un QI significativement supérieur, le fonctionnement intellectuel des participants du groupe TDA/H se trouvait au niveau de la moyenne. Il est coutume d'observer cet effet sur le QI dans les échantillons de participants avec un TDA/H (Frazier et al., 2004) et la décision de contrôler ou non pour ce facteur dans les études de caractérisation cognitive soulève encore un débat dans la littérature. Des arguments en faveur de la décision de ne pas utiliser le QI comme variable contrôle ont été présentés dans les dernières années et ont permis de justifier l'option retenue pour la présente thèse (Dennis et al., 2009). Parmi ces arguments se retrouve notamment celui à l'effet que le TDA/H est un trouble neurodéveloppemental et donc, qu'il est attendu que les anomalies neurologiques aient des répercussions diffuses sur la manière dont s'effectue le développement cognitif. Conséquemment, cela affecterait le *facteur g* que représente le QI. En ce sens, le QI fait partie intégrante de la condition et ne peut être dissocié des autres fonctions cognitives. Il nous apparaît ainsi que le fait de contrôler cette variable pourrait avoir comme effet de retirer une portion de variance qui serait fondamentale au trouble lui-même.

Enfin, il importe de considérer l'impact de l'hétérogénéité cognitive interindividuelle sur la trajectoire cognitive des participants avec un TDA/H. En effet, une attention doit être portée au fait que les analyses effectuées ne tiennent pas compte du niveau de base de fonctionnement cognitif des participants. Tel que discuté à plusieurs reprises, le fonctionnement cognitif des individus avec un TDA/H est très hétérogène. Ainsi, sur une mesure spécifique, une proportion de participants peut présenter un déficit alors que d'autres présenteront une performance similaire à celle d'individus sans TDA/H. Or, le score de différence utilisé dans la thèse traduit uniquement l'ampleur du changement entre les deux évaluations. Il ne permet pas de différencier le participant dont la performance très déficitaire ne s'améliore pas de celui dont la performance adéquate ne s'améliore pas en raison du fait qu'il a déjà atteint un niveau de performance optimale. Dans ce cas précis, un même score de différence porte deux significations très différentes, traduisant des trajectoires de même amplitude, mais dont la portée varie grandement. Chacune de ces trajectoires pourrait être associée de manière distinctive avec l'évolution de la

symptomatologie. Jusqu'à présent, une seule étude a souhaité documenter l'évolution cognitive de participants avec un TDA/H en tenant compte de l'impact de la variabilité interindividuelle sur la trajectoire de différents marqueurs cognitifs. Karalunas, Gustafsson, Dieckmann, Tipsord et Mitchell (2017) ont utilisé un devis longitudinal accéléré pour tracer la trajectoire évolutive de la mémoire de travail visuelle, de l'inhibition et du délai de gratification chez des enfants avec un TDA/H, âgés de 7 à 13 ans. Ils ont observé que la trajectoire globale obtenue pour chacun des marqueurs est représentative uniquement pour une portion de leur échantillon. Par exemple, la trajectoire globale de la mémoire de travail visuelle suggérait une atteinte demeurant stable entre l'âge de 7 et 13 ans chez leurs participants. Or, l'analyse de trajectoires par classes latentes a montré que, si c'est effectivement ce qui se produit pour 50% des participants, près de 30% présenteront une trajectoire caractérisée par un déficit qui en vient à se normaliser à l'âge de 13 ans. Il semble ainsi que, pour un même marqueur, il puisse y avoir des trajectoires multiples. De manière intéressante, ces auteurs observent également que ces différentes trajectoires ont chacune leur propre association avec la symptomatologie. Ainsi, les participants dont l'atteinte d'inhibition est demeurée stable (83%) sont ceux chez qui les symptômes d'inattention s'étaient le plus améliorés, comparativement aux participants dont l'atteinte d'inhibition s'est normalisée (17%) et pour qui les symptômes d'inattention sont demeurés sensiblement les mêmes. Il apparaît donc essentiel que les futures études développementales considèrent à la fois la possibilité de trajectoires évolutives qui varient selon la fonction étudiée, mais également la variabilité interindividuelle pouvant affecter la trajectoire d'un même marqueur et de son influence sur les caractéristiques cliniques du trouble.

## **Conclusion**

De par sa nature neurodéveloppementale, le TDA/H est un trouble dont les manifestations apparaissent progressivement et peuvent être amenées à se transformer avec l'âge. L'aspect développemental est donc au cœur du trouble et doit être mis de l'avant dans les théories explicatives entourant celui-ci. Jusqu'à présent, peu d'études se sont intéressées à l'évolution cognitive des enfants avec un TDA/H et aux relations que celle-ci peut entretenir avec l'évolution clinique du trouble, et ce, en dépit du fait que cette composante est désormais reconnue comme partie intégrante du TDA/H. De par son envergure et sa méthodologie, la thèse contribue à l'avancement des connaissances sur le TDA/H, tant en ce qui a trait à la caractérisation cognitive qu'aux patrons d'évolution cognitive du trouble. Elle aura ainsi permis d'en documenter les trajectoires cognitives de manière exhaustive et d'alimenter les réflexions quant aux facteurs qui peuvent influencer le cours du trouble, tant au plan cognitif que clinique. Les nouvelles connaissances mises de l'avant auront également permis la formulation d'hypothèses quant aux liens qui pourraient unir la cognition et les symptômes du TDA/H. Des études futures seront nécessaires pour poursuivre l'avancement des connaissances dans cette branche émergente de la littérature sur le TDA/H. Ces études devraient notamment tenter d'identifier les facteurs sous-jacents à chacune des trajectoires, ainsi que les implications concrètes de celles-ci dans les difficultés quotidiennes vécues par les individus présentant le trouble. Les résultats de la thèse offrent par ailleurs une base intéressante sur laquelle il est possible de s'appuyer pour raffiner les théories explicatives du TDA/H et y intégrer une perspective développementale. Finalement, la mise en évidence d'un profil cognitif se modifiant avec le temps et caractérisé par des périodes de susceptibilité au plan cognitif fournit des pistes de réflexion importantes pour les cliniciens qui travaillent au quotidien avec les individus présentant le trouble. En plus de démontrer l'importance d'effectuer des évaluations rigoureuses portant à la fois sur le profil comportemental et cognitif des patients, les résultats ouvrent la voie à l'élaboration d'interventions compréhensives et individualisées visant une prise en charge des différentes composantes du trouble à des moments clés du développement. Ces nouvelles connaissances constituent donc un pas de plus vers une meilleure compréhension du trouble, le tout dans l'objectif de favoriser le développement harmonieux des patients et de limiter les impacts du TDA/H sur l'ensemble des sphères de leur développement.

## Références

- Alderson, R. M., Hudec, K. L., Patros, C. H. G., & Kasper, L. J. (2013). Working memory deficits in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): An examination of central executive and storage/rehearsal processes. *Journal of Abnormal Psychology, 122*(2), 532–541. <http://doi.org/10.1037/a0031742>
- Alderson, R. M., Kasper, L. J., Hudec, K. L., & Patros, C. H. G. (2013). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and working memory in adults: A meta-analytic review. *Neuropsychology, 27*(3), 287–302. <http://doi.org/10.1037/a0032371>
- American Academy of Pediatrics. (2011). ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics, peds-2011*.
- American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision. *Washington, DC: American Psychiatric Association*.
- American Psychiatric Association. (2013). *DSM 5*. American Psychiatric Association.
- Anticevic, A., Cole, M. W., Murray, J. D., Corlett, P. R., Wang, X.-J., & Krystal, J. H. (2012). The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends in Cognitive Sciences, 16*(12), 584–592. <http://doi.org/10.1016/J.TICS.2012.10.008>
- August, G. J., Braswell, L., & Thuras, P. (1998). Diagnostic Stability of ADHD in a Community Sample of School-Aged Children Screened for Disruptive Behavior. *Journal of Abnormal Child Psychology, 26*(5), 345–356. <http://doi.org/10.1023/a:1021999722211>
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences, 4*(11), 417–423. [http://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](http://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2)
- Banaschewski, T., Becker, K., Scherag, S., Franke, B., & Coghill, D. (2010). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European Child & Adolescent Psychiatry, 19*(3), 237–257. <http://doi.org/10.1007/s00787-010-0090-z>
- Barceló, F. (2001). Does the Wisconsin Card Sorting Test Measure Prefrontal Function? *The Spanish Journal of Psychology, 4*(01), 79–100. <http://doi.org/10.1017/S1138741600005680>
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin, 121*(1), 65–94. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>
- Barkley, R. A. (2016). Recent longitudinal studies of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: Important themes and questions for further research. *Journal of Abnormal Psychology, 125*(2), 248–255. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/abn0000125>
- Barkley, R. A., & Cox, D. (2007). A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *Journal of Safety Research, 38*(1), 113–128. <http://doi.org/10.1016/j.jsr.2006.09.004>
- Baroni, A., & Castellanos, F. X. (2015). Stimulants, cognition and ADHD. *Current Opinion in Behavioral Sciences, 4*, 109–114. <http://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.04.010>
- Bayliss, D. M., & Roodenrys, S. (2000). Executive Processing and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: An Application of the Supervisory Attentional System.

- Developmental Neuropsychology*, 17(2), 161–180.  
[http://doi.org/10.1207/S15326942DN1702\\_02](http://doi.org/10.1207/S15326942DN1702_02)
- Belleville, S., Rouleau, N., & Caza, N. (1998). Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Memory and Cognition*, 26, 572–583.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Van der Linden, M. (2006). Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 62(2), 113–119. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.04.006>
- Belleville, S., Rouleau, N., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology*, 17(1), 69–81. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.17.1.69>
- Berger, I., Slobodin, O., Aboud, M., Melamed, J., & Cassuto, H. (2013). Maturation delay in ADHD: evidence from CPT. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 691. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00691>
- Best, J. R., & Miller, P. H. (2010). A developmental perspective on executive function. *Child Development*, 81(6), 1641–1660. <http://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2010.01499.x>
- Biederman, J., Ball, S. W., Monuteaux, M. C., Mick, E., Spencer, T. J., McCreary, M., ... Faraone, S. V. (2008). New Insights Into the Comorbidity Between ADHD and Major Depression in Adolescent and Young Adult Females. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(4), 426–434. <http://doi.org/https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e31816429d3>
- Biederman, J., Faraone, S. V., Weber, W., Russell, R. L., Rater, M., & Park, K. S. (1997). Correspondence Between DSM-III-R and DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(12), 1682–1687. <http://doi.org/https://doi.org/10.1097/00004583-199712000-00016>
- Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (2000). Age-Dependent Decline of Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Impact of Remission Definition and Symptom Type. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 816–818. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.816>
- Biederman, J., Monuteaux, M. C., Doyle, A. E., Seidman, L. ., Wilens, T. E., Ferrero, F., ... Faraone, S. V. (2004). Impact of Executive Function Deficits and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) on Academic Outcomes in Children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72(5), 757–766. <http://doi.org/10.1037/0022-006x.72.5.757>
- Biederman, J., Monuteaux, M. C., Mick, E., Spencer, T., Wilens, T. E., Klein, K. L., ... Faraone, S. V. (2006). Psychopathology in females with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A controlled, five-year prospective study. *Biological Psychiatry*, 60(10), 1098–1105. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.031>
- Biederman, J., Monuteaux, M. C., Mick, E., Spencer, T., Wilens, T. E., Silva, J. M., ... Faraone, S. V. (2006). Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10-year follow-up study. *Psychological Medicine*, 36(02), 167–179. <http://doi.org/doi:10.1017/S0033291705006410>
- Biederman, J., Petty, C. R., Ball, S. W., Fried, R., Doyle, A. E., Cohen, D., ... Faraone, S. V. (2009). Are cognitive deficits in attention deficit/hyperactivity disorder related to the course of the disorder? A prospective controlled follow-up study of grown up boys

- with persistent and remitting course. *Psychiatry Research*, *170*(2–3), 177–182. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.09.010>
- Biederman, J., Petty, C. R., Clarke, A., Lomedico, A., & Faraone, S. V. (2010). Predictors of persistent ADHD: An 11-year follow-up study. *Journal of Psychiatric Research*, *45*(2), 150–155. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.06.009>
- Biederman, J., Petty, C. R., Dolan, C., Hughes, S., Mick, E., Monuteaux, M. C., & Faraone, S. V. (2008). The long-term longitudinal course of oppositional defiant disorder and conduct disorder in ADHD boys: findings from a controlled 10-year prospective longitudinal follow-up study. *Psychological Medicine*, *38*(07), 1027–1036. <http://doi.org/doi:10.1017/S0033291707002668>
- Biederman, J., Petty, C. R., Doyle, A. E., Spencer, T., Henderson, C. S., Marion, B., ... Faraone, S. V. (2008). Stability of Executive Function Deficits in Girls with ADHD: A Prospective Longitudinal Followup Study into Adolescence. *Developmental Neuropsychology*, *33*(1), 44–61. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1080/87565640701729755>
- Biederman, J., Petty, C. R., Evans, M., Small, J., & Faraone, S. V. (2010). How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Research*, *177*(3), 299–304. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.12.010>
- Biederman, J., Petty, C. R., Fried, R., Doyle, A. E., Spencer, T., Seidman, L. J., ... Faraone, S. V. (2007). Stability of executive function deficits into young adult years: a prospective longitudinal follow-up study of grown up males with ADHD. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*, 129–136. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01008.x>
- Biederman, J., Petty, C. R., O'Connor, K. B., Hyder, L. L., & Faraone, S. V. (2012). Predictors of persistence in girls with attention deficit hyperactivity disorder: results from an 11-year controlled follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *125*(2), 147–156. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01797.x>
- Bishop, S. J. (2009). Trait anxiety and impoverished prefrontal control of attention. *Nature neuroscience*, *12*(1), 92.
- Bishop, S. R., Lau, M., Shapiro, S., Carlson, L., Anderson, N. D., Carmody, J., ... Devins, G. (2004). Mindfulness: A Proposed Operational Definition. *Clinical Psychology: Science and Practice*, *11*(3), 230–241. <http://doi.org/10.1093/clipsy.bph077>
- Bitsakou, P., Psychogiou, L., Thompson, M., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2008). Inhibitory deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder are independent of basic processing efficiency and IQ. *Journal of Neural Transmission*, *115*(2), 261–268. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-007-0828-z>
- Black, D. S., Milam, J., & Sussman, S. (2009). Sitting-Meditation Interventions Among Youth: A Review of Treatment Efficacy. *Pediatrics*, *124*(3), e532–e541. <http://doi.org/10.1542/peds.2008-3434>
- Bledsoe, J. C., Semrud-Clikeman, M., & Pliszka, S. R. (2010). Response Inhibition and Academic Abilities in Typically Developing Children with Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder-Combined Subtype. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *25*(7), 671–679. <http://doi.org/10.1093/arclin/acq048>
- Blishen, B. R., Carroll, W. K., & Moore, C. (2008). The 1981 socioeconomic index for occupations in Canada. *Canadian Review of Sociology*, *24*(4), 465–488. <http://doi.org/10.1111/j.1755-618X.1987.tb00639.x>

- Bögels, S., Hoogstad, B., van Dun, L., de Schutter, S., & Restifo, K. (2008). Mindfulness Training for Adolescents with Externalizing Disorders and their Parents. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 36(02), 193–209. <http://doi.org/10.1017/S1352465808004190>
- Boonstra, A. M., Oosterlaan, J., Sergeant, J. A., & Buitelaar, J. K. (2005). Executive functioning in adult ADHD: A meta-analytic review. *Psychological Medicine*, 35(8), 1097–1108. <http://doi.org/10.1017/s003329170500499x>
- Booth, J. E., Carlson, C. L., & Tucker, D. M. (2007). Performance on a neurocognitive measure of alerting differentiates ADHD combined and inattentive subtypes: A preliminary report. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(4), 423–432. <http://doi.org/10.1016/j.acn.2007.01.017>
- Bourel-Ponchel, E., Querné, L., Le Moing, A. G., Delignières, A., de Broca, A., & Berquin, P. (2011). Maturation of response time and attentional control in ADHD: evidence from an attentional capture paradigm. *European Journal of Paediatric Neurology*, 15(2), 123–130. <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2010.08.008>
- Bowen, R., Chavira, D. A., Bailey, K., Stein, M. T., & Stein, M. B. (2008). Nature of anxiety comorbid with attention deficit hyperactivity disorder in children from a pediatric primary care setting. *Psychiatry Research*, 157(1–3), 201–209. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.12.015>
- Brocki, K., Eninger, L., Thorell, L., & Bohlin, G. (2010). Interrelations Between Executive Function and Symptoms of Hyperactivity/Impulsivity and Inattention in Preschoolers: A Two Year Longitudinal Study. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 38(2), 163–171. <http://doi.org/10.1007/s10802-009-9354-9>
- Brown, T. E. (2009). Developmental complexities of attentional disorders. In T. E. Brown (Ed.), *ADHD comorbidities: Handbook for ADHD complications in children and adults* (pp. 3–22). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Buitelaar, J. K. (2012). Adolescence as a turning point: for better and worse. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 21(7), 357–359. <http://doi.org/10.1007/s00787-012-0296-3>
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996a). Bizarre Responses, Rule Detection and Frontal Lobe Lesions. *Cortex*, 32(2), 241–259. [http://doi.org/10.1016/S0010-9452\(96\)80049-9](http://doi.org/10.1016/S0010-9452(96)80049-9)
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996b). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 34(4), 263–272. [http://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00104-2](http://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00104-2)
- Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance. (2010). *Lignes directrices canadiennes sur le TDA/H (CADDRA)*. Toronto, ON.
- Carr, L. A., Nigg, J. T., & Henderson, J. M. (2006). Attentional versus motor inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 20(4), 430–441. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.20.4.430>
- Castellanos, F. X., & Proal, E. (2011). Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 17–26. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.007>
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Milham, M. P., & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 117–123. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.01.011>
- Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity

- disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 617–628. <http://doi.org/doi:10.1038/nrn896>
- Charach, A., Yeung, E., Climans, T., & Lillie, E. (2011). Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Future Substance Use Disorders: Comparative Meta-Analyses. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(1), 9–21. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.09.019>
- Cheung, C. H. M., Rijdsdijk, F., McLoughlin, G., Faraone, S. V., Asherson, P., & Kuntsi, J. (2015). Childhood predictors of adolescent and young adult outcome in ADHD. *Journal of Psychiatric Research*, 62, 92–100. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.01.011>
- Christoff, K., Gordon, A. M., Smallwood, J., Smith, R., & Schooler, J. W. (2009). Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(21), 8719–8724. <http://doi.org/10.1073/pnas.0900234106>
- Clark, C., Prior, M., & Kinsella, G. J. (2000). Do Executive Function Deficits Differentiate Between Adolescents with ADHD and Oppositional Defiant/Conduct Disorder? A Neuropsychological Study Using the Six Elements Test and Hayling Sentence Completion Test. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28(5), 403–414. <http://doi.org/10.1023/A:1005176320912>
- Claus, N. (1884). La tour d’Hanoi, jeu de calcul. *Science et Nature*, 1(8), 127–128.
- Coghill, D. R., Hayward, D., Rhodes, S. M., Grimmer, C., & Matthews, K. (2014). A longitudinal examination of neuropsychological and clinical functioning in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): improvements in executive functioning do not explain clinical improvement. *Psychological Medicine*, 44(5), 1087–1099. <http://doi.org/https://doi.org/10.1017/S0033291713001761>
- Coghill, D. R., Rhodes, S. M., & Matthews, K. (2007). The Neuropsychological Effects of Chronic Methylphenidate on Drug-Naive Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 62(9), 954–962. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.12.030>
- Coghill, D. R., Seth, S., & Matthews, K. (2014). A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychological Medicine*, 44(9), 1989–2001. <http://doi.org/10.1017/S0033291713002547>
- Coghill, D. R., Seth, S., Pedroso, S., Usala, T., Currie, J., & Gagliano, A. (2014). Effects of Methylphenidate on Cognitive Functions in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence from a Systematic Review and a Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 76(8), 603–615. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.005>
- Conners, C. K. (1997). *Conners’ Rating Scales-Revised: Technical Manual*. Toronto: Multi-Health System Inc.
- Conners, C. K., Erhardt, D., & Sparrow, E. (1999). *Conners’ adult ADHD rating scales: Technical manual*. Toronto: Multi-Health Systems Inc.
- Conners, C. K., Pitkanen, J., & Rzepa, S. R. (2011). *Conners 3rd edition (Conners 3; Conners 2008)*. New York: Springer.
- Conners, K. C., & Staff, M. H. S. (2000). *Conners’ Continuous Performance Test II. CPT II*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems.

- Cortese, S. (2012). The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. *European Journal of Paediatric Neurology*, *16*(5), 422–433. <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.01.009>
- Cortese, S., Angriman, M., Maffei, C., Isnard, P., Konofal, E., Lecendreux, M., ... Mouren, M.-C. (2008). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Obesity: A Systematic Review of the Literature. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *48*(6), 524–537. <http://doi.org/10.1080/10408390701540124>
- Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Buitelaar, J., Daley, D., Dittmann, R. W., ... Sonuga-Barke, E. J. S. (2015). Cognitive Training for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *54*(3), 164–174. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.12.010>
- Crawford, S. G., Kaplan, B. J., & Dewey, D. (2006). Effects of coexisting disorders on cognition and behavior in children with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, *10*(2), 192–199.
- Crone, E. A., & Dahl, R. E. (2012). Understanding adolescence as a period of social–affective engagement and goal flexibility. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(9), 636–650. <http://doi.org/10.1038/nrn3313>
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). D-KEFS: examiners manual. *San Antonio, TX: The Psychological Corporation*.
- Dennis, M., Francis, D. J., Cirino, P. T., Schachar, R., Barnes, M. A., & Fletcher, J. M. (2009). Why IQ is not a covariate in cognitive studies of neurodevelopmental disorders. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(03), 331–343. <http://doi.org/10.1017/S1355617709090481>
- Diamantopoulou, S., Rydell, A.-M., Thorell, L. B., & Bohlin, G. (2007). Impact of executive functioning and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder on children's peer relations and school performance. *Developmental Neuropsychology*, *32*(1), 521–542. <http://doi.org/10.1080/87565640701360981>
- Diamond, A. (2002). Normal Development of Prefrontal Cortex from Birth to Young Adulthood: Cognitive Functions, Anatomy, and Biochemistry. *Principles of Frontal Lobe Function*, 466–503. <http://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195134971.003.0029>
- Dickstein, S. G., Bannon, K., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *47*(10), 1051–1062. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01671.x>
- Döpfner, M., Hautmann, C., Görtz-Dorten, A., Klasen, F., & Ravens-Sieberer, U. (2015). Long-term course of ADHD symptoms from childhood to early adulthood in a community sample. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *24*(6), 665–673. <http://doi.org/10.1007/s00787-014-0634-8>
- Doyle, A. E., Faraone, S. V., Seidman, L. J., Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Waldman, I. D., ... Biederman, J. (2005). Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *46*(7), 774–803. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2005.01476.x>
- Doyle, A. E., Willcutt, E. G., Seidman, L. J., Biederman, J., Chouinard, V.-A., Silva, J., & Faraone, S. V. (2005). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Endophenotypes. *Biological Psychiatry*, *57*(11), 1324–1335. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.015>

- Drechsler, R., Brandeis, D., Földényi, M., Imhof, K., & Steinhausen, H.-C. (2005). The course of neuropsychological functions in children with attention deficit hyperactivity disorder from late childhood to early adolescence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *46*(8), 824–836. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00384.x>
- Epstein, J. N., Langberg, J. M., Rosen, P. J., Graham, A., Narad, M. E., Antonini, T. N., ... Altaye, M. (2011). Evidence for higher reaction time variability for children with ADHD on a range of cognitive tasks including reward and event rate manipulations. *Neuropsychology*, *25*(4), 427–441. <http://doi.org/10.1037/a0022155>
- Erşan, E. E., Doğan, O., Doğan, S., & Sümer, H. (2004). The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *13*(6), 354–361. <http://doi.org/10.1007/s00787-004-0410-2>
- Escobar, R., Soutullo, C., Hervas, A., & Gastaminza, X. (2005). Worse quality of life for children with newly diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder, compared with asthmatic and healthy children. *Pediatrics*, *116*(3), e364–e369. <http://doi.org/10.1542/peds.2005-0386>
- Fair, D. A., Bathula, D., Nikolas, M. A., & Nigg, J. T. (2012). Distinct neuropsychological subgroups in typically developing youth inform heterogeneity in children with ADHD. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(17), 6769–6774. <http://doi.org/10.1073/pnas.1115365109>
- Fair, D. A., Posner, J., Nagel, B. J., Bathula, D., Dias, T. G. C., Mills, K. L., ... Nigg, J. T. (2010). Atypical Default Network Connectivity in Youth with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *68*(12), 1084–1091. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.003>
- Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., & Posner, M. I. (2002). Testing the Efficiency and Independence of Attentional Networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(3), 340–347. <http://doi.org/10.1162/089892902317361886>
- Faraone, S. V., & Biederman, J. (2000). Nature, Nurture, and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Developmental Review*, *20*(4), 568–581. <http://doi.org/10.1006/DREV.2000.0515>
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, *36*(2), 159–165. <http://doi.org/10.1017/s003329170500471x>
- Faraone, S. V., Bonvicini, C., & Scassellati, C. (2014). Biomarkers in the Diagnosis of ADHD – Promising Directions. *Current Psychiatry Reports*, *16*(11), 497. <http://doi.org/10.1007/s11920-014-0497-1>
- Faraone, S. V., & Mick, E. (2010). Molecular Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, *33*(1), 159–180. <http://doi.org/10.1016/j.psc.2009.12.004>
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *57*(11), 1313–1323. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024>
- Fischer, M., Barkley, R. A., Smallish, L., & Fletcher, K. (2005). Executive Functioning in Hyperactive Children as Young Adults: Attention, Inhibition, Response Perseveration, and the Impact of Comorbidity. *Developmental Neuropsychology*, *27*(1), 107–133. [http://doi.org/10.1207/s15326942dn2701\\_5](http://doi.org/10.1207/s15326942dn2701_5)

- Flory, K., Molina, B. S. G., Pelham, Jr., W. E., Gnagy, E., & Smith, B. (2006). Childhood ADHD Predicts Risky Sexual Behavior in Young Adulthood. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 35(4), 571–577. [http://doi.org/10.1207/s15374424jccp3504\\_8](http://doi.org/10.1207/s15374424jccp3504_8)
- Frazier-Wood, A. C., Bralten, J., Arias-Vasquez, A., Luman, M., Oosterlaan, J., Sergeant, J., ... Rommelse, N. N. J. (2012). Neuropsychological intra-individual variability explains unique genetic variance of ADHD and shows suggestive linkage to chromosomes 12, 13, and 17. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(2), 131–140. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.32018>
- 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. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.18.3.543>
- Frodl, T., & Skokauskas, N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(2), 114–126. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x>
- Froehlich, T., Lanphear, B. P., Epstein, J. N., Barbaresi, W. J., Katusic, S. K., & Kahn, R. S. (2007). Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of us children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161(9), 857–864. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.161.9.857>
- Gerst, E. H., Cirino, P. T., Fletcher, J. M., & Yoshida, H. (2017). Cognitive and behavioral rating measures of executive function as predictors of academic outcomes in children. *Child Neuropsychology*, 23(4), 381–407. <http://doi.org/10.1080/09297049.2015.1120860>
- Geurts, H. M., Verté, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., & Sergeant, J. A. (2005). ADHD subtypes: do they differ in their executive functioning profile? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(4), 457–477. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.11.001>
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., ... Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2(10), 861–863. <http://doi.org/10.1038/13158>
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), 8174–8179. <http://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
- Gordon, M., Antshel, K., Faraone, S., Barkley, R., Lewandowski, L., Hudziak, J. J., ... Cunningham, C. (2006). Symptoms Versus Impairment. *Journal of Attention Disorders*, 9(3), 465–475. <http://doi.org/10.1177/1087054705283881>
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–645. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the “Right Stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119–136.

- <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430>
- Günther, T., Jolles, J., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2009). Age-dependent differences in attentional processes in ADHD and disruptive behavior disorder. *Developmental Neuropsychology*, *34*, 422–434. <http://doi.org/10.1080/87565640902964482>
- Günther, T., Konrad, K., De Brito, S. A., Herpertz-Dahlmann, B., & Vloet, T. D. (2011). Attentional functions in children and adolescents with ADHD, depressive disorders, and the comorbid condition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *52*(3), 324–331. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02320.x>
- Gupta, R., & Kar, B. R. (2009). Development of attentional processes in ADHD and normal children. *Progress in Brain Research*, *176*, 259–276. [http://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17614-8](http://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17614-8)
- Hackman, D. A., Farah, M. J., & Meaney, M. J. (2010). Socioeconomic status and the brain: mechanistic insights from human and animal research. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(9), 651–659. <http://doi.org/10.1038/nrn2897>
- Halperin, J. M., & Schulz, K. P. (2006). Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychological Bulletin*, *132*(4), 560–581. <http://doi.org/10.1037/0033-2909.132.4.560>
- Hanisch, C., Konrad, K., Günther, T., & Herpertz-Dahlmann, B. (2004). Age-dependent neuropsychological deficits and effects of methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparison of pre- and grade-school children. *Journal of Neural Transmission*, *111*(7), 865–881. <http://doi.org/10.1007/s00702-003-0056-0>
- Harnett, P. H., & Dawe, S. (2012). The contribution of mindfulness-based therapies for children and families and proposed conceptual integration. *Child and Adolescent Mental Health*, *17*(4), 195–208. <http://doi.org/10.1111/j.1475-3588.2011.00643.x>
- Hart, E. L., Lahey, B. B., Loeber, R., Applegate, B., & Frick, P. J. (1995). Developmental change in attention-deficit hyperactivity disorder in boys: A four-year longitudinal study. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *23*(6), 729–749. <http://doi.org/10.1007/bf01447474>
- Hart, H., Radua, J., Mataix-Cols, D., & Rubia, K. (2012). Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(10), 2248–2256. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.08.003>
- 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. *JAMA Psychiatry*, *70*(2), 185. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.277>
- Hasenkamp, W., Wilson-Mendenhall, C. D., Duncan, E., & Barsalou, L. W. (2012). Mind wandering and attention during focused meditation: A fine-grained temporal analysis of fluctuating cognitive states. *NeuroImage*, *59*(1), 750–760. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.008>
- Heaton, R. K. (1981). *A manual for the Wisconsin card sorting test*. Western Psychological Services.
- Hechtman, L., Swanson, J. M., Sibley, M. H., Stehli, A., Owens, E. B., Mitchell, J. T., ... Stern, K. (2016). Functional Adult Outcomes 16 Years After Childhood Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: MTA Results. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *55*(11), 945–952.e2.

- <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.07.774>
- Hellwig-Brida, S., Daseking, M., Keller, F., Petermann, F., & Goldbeck, L. (2011). Effects of Methylphenidate on Intelligence and Attention Components in Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *21*(3), 245–253. <http://doi.org/10.1089/cap.2010.0041>
- Hervey, A. S., Epstein, J. N., & Curry, J. F. (2004). Neuropsychology of Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology*, *18*(3), 485–503. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.18.3.485>
- Hinshaw, S. P., Carte, E. T., Fan, C., Jassy, J. S., & Owens, E. B. (2007). Neuropsychological functioning of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder followed prospectively into adolescence: Evidence for continuing deficits? *Neuropsychology*, *21*(2), 263–273. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.21.2.263>
- Hinshaw, S. P., Owens, E. B., Sami, N., & Fargeon, S. (2006). Prospective follow-up of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder into adolescence: Evidence for continuing cross-domain impairment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *74*(3), 489–499. <http://doi.org/10.1037/0022-006x.74.3.489>
- Holbrook, J. R., Cuffe, S. P., Cai, B., Visser, S. N., Forthofer, M. S., Bottai, M., ... McKeown, R. E. (2014). Persistence of Parent-Reported ADHD Symptoms From Childhood Through Adolescence in a Community Sample. *Journal of Attention Disorders*, *20*(1), 11–20. <http://doi.org/10.1177/1087054714539997>
- Hong, H. J., Lee, J. B., Kim, J. S., Seo, W. S., Koo, B. H., Bai, D. S., & Jeong, J. Y. (2010). Impairment of Concept Formation Ability in Children with ADHD: Comparisons between Lower Grades and Higher Grades. *Psychiatry Investigation*, *7*(3), 177–188. <http://doi.org/10.4306/pi.2010.7.3.177>
- Hoza, B. (2007). Peer Functioning in Children With ADHD. *Journal of Pediatric Psychology*, *32*(6), 655–663. <http://doi.org/10.1093/jpepsy/jsm024>
- Huang-Pollock, C. L., Nigg, J. T., & Carr, T. H. (2005). Deficient attention is hard to find: applying the perceptual load model of selective attention to attention deficit hyperactivity disorder subtypes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *46*(11), 1211–1218. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2005.00410.x>
- Huang-Pollock, C. L., Nigg, J. T., & Halperin, J. M. (2006). Single dissociation findings of ADHD deficits in vigilance but not anterior or posterior attention systems. *Neuropsychology*, *20*(4), 420–429. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.20.4.420>
- Hwang, K., Hallquist, M. N., & Luna, B. (2013). The Development of Hub Architecture in the Human Functional Brain Network. *Cerebral Cortex*, *23*(10), 2380–2393. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhs227>
- Jensen, C. M., & Steinhausen, H.-C. (2015). Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, *7*(1), 27–38. <http://doi.org/10.1007/s12402-014-0142-1>
- Jensen, P. S., Hinshaw, S. P., Kraemer, H. C., Lenora, N., Newcorn, J. H., Abikoff, H. B., ... Vitiello, B. (2001). ADHD Comorbidity Findings From the MTA Study: Comparing Comorbid Subgroups. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *40*(2), 147–158. <http://doi.org/https://doi.org/10.1097/00004583-200102000-00009>
- Jerome, L., Segal, A., & Habinski, L. (2006). What we know about ADHD and driving risk: a literature review, meta-analysis and critique. *Journal of the Canadian Academy*

- of Child and Adolescent Psychiatry*, 15(3), 105–125. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18392181>
- Johnson, K. A., Kelly, S. P., Bellgrove, M. A., Barry, E., Cox, M., Gill, M., & Robertson, I. H. (2007). Response variability in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Evidence for neuropsychological heterogeneity. *Neuropsychologia*, 45(4), 630–638. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.034>
- Johnson, K. A., Robertson, I. H., Barry, E., Mulligan, A., Dáibhis, A., Daly, M., ... Bellgrove, M. A. (2008). Impaired conflict resolution and alerting in children with ADHD: evidence from the Attention Network Task (ANT). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(12), 1339–1347. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01936.x>
- Jolles, D. D., van Buchem, M. A., Crone, E. A., & Rombouts, S. A. R. B. (2011). A Comprehensive Study of Whole-Brain Functional Connectivity in Children and Young Adults. *Cerebral Cortex*, 21(2), 385–391. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhq104>
- Jonsdottir, S., Bouma, A., Sergeant, J. A., & Scherder, E. J. A. (2006). Relationships between neuropsychological measures of executive function and behavioral measures of ADHD symptoms and comorbid behavior. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(5), 383–394. <http://doi.org/10.1016/j.acn.2006.05.003>
- Kabat-Zinn, J. (2003). Mindfulness-Based Interventions in Context: Past, Present, and Future. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 10(2), 144–156. <http://doi.org/10.1093/clipsy.bpg016>
- Karalunas, S. L., Gustafsson, H. C., Dieckmann, N. F., Tipsord, J., Mitchell, S. H., & Nigg, J. T. (2017). Heterogeneity in development of aspects of working memory predicts longitudinal attention deficit hyperactivity disorder symptom change. *Journal of Abnormal Psychology*, 126(6), 774–792. <http://doi.org/10.1037/abn0000292>
- Karatekin, C. (2004). A test of the integrity of the components of Baddeley's model of working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(5), 912–926. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.t01-1-00285.x>
- Kasperek, T., Theiner, P., & Filova, A. (2015). Neurobiology of ADHD From Childhood to Adulthood: Findings of Imaging Methods. *Journal of Attention Disorders*, 19(11), 931–943. <http://doi.org/10.1177/1087054713505322>
- Kasper, L. J., Alderson, R. M., & Hudec, K. L. (2012). Moderators of working memory deficits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 32(7), 605–617. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.07.001>
- Kauffman, J., Birmaher, B., Brent, D. A., Rao, U., & Ryan, N. D. (1996). *Schedule for Affective disorders and Schizophrenia for School-Age Children. Present and life-time version. (KSads-PL). version 1.0*. Department of Psychiatry, University of Pittsburg School of Medicine.
- Kelley, K. (2007). Confidence Intervals for Standardized Effect Sizes: Theory, Application, and Implementation. *Journal of Statistical Software*, 20(8), 1–24. Retrieved from <http://www.jstatsoft.org/>
- Kent, K., Pelham, W., Molina, B., Sibley, M., Waschbusch, D., Yu, J., ... Karch, K. (2011). The Academic Experience of Male High School Students with ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 39(3), 451–462. <http://doi.org/10.1007/s10802-010-9472-4>

- Kinsbourne, M. (1973). Minimal brain dysfunction as a neurodevelopmental lag. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 205(1), 268–273. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1973.tb43184.x>
- Klein, C., Wendling, K., Huettner, P., Ruder, H., & Peper, M. (2006). Intra-Subject Variability in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 60(10), 1088–1097. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.003>
- Koelega, H. S. (1993). Stimulant drugs and vigilance performance: a review. *Psychopharmacology*, 111(1), 1–16. <http://doi.org/10.1007/BF02257400>
- Konrad, K., Firk, C., & Uhlhaas, P. J. (2013). Brain development during adolescence: neuroscientific insights into this developmental period. *Deutsches Arzteblatt International*, 110(25), 425–431. <http://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0425>
- Konrad, K., Neufang, S., Hanisch, C., Fink, G. R., & Herpertz-Dahlmann, B. (2006). Dysfunctional Attentional Networks in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence from an Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry*, 59(7), 643–651. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.013>
- Korkman, M. (1998). NEPSY. A developmental neurop-sychological assessment. *Test materials and manual*.
- Korkman, M., Lahti-Nuutila, P., Laasonen, M., Kemp, S. L., & Holdnack, J. (2013). Neurocognitive development in 5- to 16-year-old North American children: A cross-sectional study. *Child Neuropsychology*, 19(5), 1–24. <http://doi.org/10.1080/09297049.2012.705822>
- Koschack, J., Kunert, H. J., Derichs, G., Weniger, G., & Irle, E. (2003). Impaired and enhanced attentional function in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychological Medicine*, 33(03), 481–489. <http://doi.org/doi:10.1017/S0033291702007067>
- Kuntsi, J., & Stevenson, J. (2001). Psychological mechanisms in hyperactivity: II. The role of genetic factors. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 42, 211–219. <http://doi.org/https://doi.org/10.1017/S0021963001006710>
- Küpper, T., Haavik, J., Drexler, H., Ramos-Quiroga, J. A., Wermelskirchen, D., Prutz, C., & Schauble, B. (2012). The negative impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on occupational health in adults and adolescents. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 85(8), 837–847. <http://doi.org/10.1007/s00420-012-0794-0>
- Lahey, B. B., Lee, S. S., Sibley, M. H., Applegate, B., Molina, B. S. G., & Pelham, W. E. (2016). Predictors of adolescent outcomes among 4–6-year-old children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 125, 168–181. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/abn0000086>
- Lahey, B. B., Pelham, W. E., Loney, J., Lee, S. S., & Willcutt, E. (2005). Instability of the DSM-IV Subtypes of ADHD From Preschool Through Elementary School. *Archives of General Psychiatry*, 62(8), 896–902. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.62.8.896>
- Lambek, R., Tannock, R., Dalsgaard, S., Trillingsgaard, A., Damm, D., & Thomsen, P. H. (2010). Validating neuropsychological subtypes of ADHD: how do children with and without an executive function deficit differ? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(8), 895–904. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02248.x>
- Lambek, R., Tannock, R., Dalsgaard, S., Trillingsgaard, A., Damm, D., & Thomsen, P. H. (2011). Executive Dysfunction in School-Age Children With ADHD. *Journal of*

- Attention Disorders*, 15(8), 646–655. <http://doi.org/10.1177/1087054710370935>
- Larson, K., Russ, S. A., Kahn, R. S., & Halfon, N. (2011). Patterns of Comorbidity, Functioning, and Service Use for US Children With ADHD, 2007. *Pediatrics*, 127(3), 462–470. <http://doi.org/10.1542/peds.2010-0165>
- 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. *Clinical Psychology Review*, 31(3), 328–341. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.01.006>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*. USA: Oxford University Press. Retrieved from <https://books.google.ca/books?hl=fr&lr=&id=FroDVkVKA2EC&oi=fnd&pg=PA3&dq=authornbsp:lezak&ots=q51n1LVo2T&sig=kfE3GlGTV5zyHQYoO8oafqfCYcc#v=onepage&q&f=false>
- Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: A model and a method. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 10(2), 276–291. <http://doi.org/10.1037/0096-1523.10.2.276>
- Loo, S. K., Humphrey, L. A., Tapio, T., Moilanen, I. K., McGough, J. J., McCracken, J. T., ... Smalley, S. L. (2007). Executive Functioning Among Finnish Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(12), 1594–1604. <http://doi.org/https://doi.org/10.1097/chi.0b013e3181575014>
- Luria, A. R. (1966). *Higher cerebral functions in man*. New York: Basic Books.
- Martel, M. M., Schimmack, U., Nikolas, M., & Nigg, J. T. (2015). Integration of Symptom Ratings From Multiple Informants in ADHD Diagnosis: A Psychometric Model With Clinical Utility. *Psychological Assessment*, 27(3), 1060–1071. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/pas0000088>
- Martel, M., Nikolas, M., & Nigg, J. T. (2007). Executive Function in Adolescents With ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46, 1437–1444. <http://doi.org/https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31814cf953>
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Reinares, M., ... Salamero, M. (2004). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders*, 6(3), 224–232. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00111.x>
- Martinussen, R. M., Hayden, J., Hogg-Johnson, S., & Tannock, R. (2005). A Meta-Analysis of Working Memory Impairments in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(4), 377–384. <http://doi.org/https://doi.org/10.1097/01.chi.0000153228.72591.73>
- Martinussen, R., & Tannock, R. (2006). Working Memory Impairments in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder With and Without Comorbid Language Learning Disorders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(7), 1073–1094. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1080/13803390500205700>
- Marx, I., Hübner, T., Herpertz, S., Berger, C., Reuter, E., Kircher, T., ... Konrad, K. (2010). Cross-sectional evaluation of cognitive functioning in children, adolescents and young adults with ADHD. *Journal of Neural Transmission*, 117(3), 403–419. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-009-0345-3>

- Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*, *315*(5810), 393–395. <http://doi.org/10.1126/science.1131295>
- McAuley, T., Crosbie, J., Charach, A., & Schachar, R. (2014). The persistence of cognitive deficits in remitted and unremitted ADHD: a case for the state-independence of response inhibition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *55*(3), 292–300. <http://doi.org/10.1111/jcpp.12160>
- McGough, J. J., Smalley, S. L., McCracken, J. T., Yang, M., Del’Homme, M., Lynn, D. E., & Loo, S. (2005). Psychiatric Comorbidity in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Findings From Multiplex Families. *American Journal of Psychiatry*, *162*(9), 1621–1627. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1621>
- Michielsen, M., de Kruijff, J. T. C. M., Comijs, H. C., van Mierlo, S., Semeijn, E. J., Beekman, A. T. F., ... Kooij, J. J. S. (2018). The Burden of ADHD in Older Adults: A Qualitative Study. *Journal of Attention Disorders*, *22*(6), 591–600. <http://doi.org/10.1177/1087054715610001>
- Mick, E., Byrne, D., Fried, R., Monuteaux, M., Faraone, S. V., & Biederman, J. (2010). Predictors of ADHD Persistence in Girls at 5-Year Follow-Up. *Journal of Attention Disorders*, *15*(3), 183–192. <http://doi.org/10.1177/1087054710362217>
- Miller, M., & Hinshaw, S. (2010). Does Childhood Executive Function Predict Adolescent Functional Outcomes in Girls with ADHD? *Journal of Abnormal Child Psychology*, *38*(3), 315–326. <http://doi.org/10.1007/s10802-009-9369-2>
- Miller, M., Ho, J., & Hinshaw, S. P. (2012). Executive functions in girls with ADHD followed prospectively into young adulthood. *Neuropsychology*, *26*(3), 278–287. <http://doi.org/10.1037/a0027792>
- Miller, M., Loya, F., & Hinshaw, S. P. (2013). Executive functions in girls with and without childhood ADHD: developmental trajectories and associations with symptom change. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *54*(9), 1005–1015. <http://doi.org/10.1111/jcpp.12074>
- Miller, M., Nevado-Montenegro, A., & Hinshaw, S. (2012). Childhood Executive Function Continues to Predict Outcomes in Young Adult Females with and Without Childhood-Diagnosed ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *40*, 1–12. <http://doi.org/10.1007/s10802-011-9599-y>
- Mitchell, J. T., McIntyre, E. M., English, J. S., Dennis, M. F., Beckham, J. C., & Kollins, S. H. (2013). A Pilot Trial of Mindfulness Meditation Training for ADHD in Adulthood: Impact on Core Symptoms, Executive Functioning, and Emotion Dysregulation. *Journal of Attention Disorders*. <http://doi.org/10.1177/1087054713513328>
- Montiel-Nava, C., Peña, J. A., López, M., Salas, M., Zurga, J. R., Montiel-Barbero, I., ... Cardozo, J. J. (2002). Estimations of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in Marabino children. *Revista de Neurologia*, *35*(11), 1019–1024. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12497306>
- Moreau, D., & Conway, A. R. A. (2014). The case for an ecological approach to cognitive training. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(7), 334–336. <http://doi.org/10.1016/J.TICS.2014.03.009>
- Morrell, J., & Murray, L. (2003). Parenting and the development of conduct disorder and hyperactive symptoms in childhood: a prospective longitudinal study from 2 months to 8 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *44*(4), 489–508. <http://doi.org/10.1111/1469-7610.t01-1-00139>

- Mostert, J. C., Hoogman, M., Onnink, A. M. H., van Rooij, D., von Rhein, D., van Hulzen, K. J. E., ... Franke, B. (2018). Similar Subgroups Based on Cognitive Performance Parse Heterogeneity in Adults With ADHD and Healthy Controls. *Journal of Attention Disorders*, 22(3), 281–292. <http://doi.org/10.1177/1087054715602332>
- Mostert, J. C., Onnink, A. M. H., Klein, M., Dammers, J., Harneit, A., Schulten, T., ... Hoogman, M. (2015). Cognitive heterogeneity in adult attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic analysis of neuropsychological measurements. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(11), 2062–2074. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.010>
- Mulet, B., Valero, J., Gutiérrez-Zotes, A., Montserrat, C., Cortés, M. J., Jarrod, M., ... & Labad, A. (2007). Sustained and selective attention deficits as vulnerability markers to psychosis. *European Psychiatry*, 22(3), 171-176.
- Mullane, J. C., Corkum, P. V., Klein, R. M., McLaughlin, E. N., & Lawrence, M. A. (2011). Alerting, Orienting, and Executive Attention in Children With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 15(4), 310–320. <http://doi.org/10.1177/1087054710366384>
- Muris, P. (2001). A brief questionnaire for measuring self-efficacy in youths. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 23(3), 145-149.
- Nigg, J. T. (2010). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Endophenotypes, Structure, and Etiological Pathways. *Current Directions in Psychological Science*, 19(1), 24–29. <http://doi.org/10.1177/0963721409359282>
- Nigg, J. T. (2013). Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. *Clinical Psychology Review*, 33(2), 215–228. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.11.005>
- Nigg, J. T., Blaskey, L. G., Huang-Pollock, C. L., & Rappley, M. D. (2002). Neuropsychological Executive Functions and DSM-IV ADHD Subtypes. *Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(1), 59–66. <http://doi.org/https://doi.org/10.1097/00004583-200201000-00012>
- Nigg, J. T., Blaskey, L. G., Stawicki, J. A., & Sachek, J. (2004). Evaluating the Endophenotype Model of ADHD Neuropsychological Deficit: Results for Parents and Siblings of Children With ADHD Combined and Inattentive Subtypes. *Journal of Abnormal Psychology*, 113(4), 614–625. <http://doi.org/10.1037/0021-843x.113.4.614>
- Nigg, J. T., & Casey, B. J. (2005). An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Development and Psychopathology*, 17(03), 785–806. <http://doi.org/doi:10.1017/S0954579405050376>
- Nigg, J. T., Nikolas, M., & Burt, S. A. (2010). Measured Gene-by-Environment Interaction in Relation to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(9), 863–873. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/B987N-500Y5RS-2/2/f802e382c7219c008ab10896a05b6e96>
- Nigg, J. T., Stavro, G., Ettenhofer, M., Hambrick, D. Z., Miller, T., & Henderson, J. M. (2005). Executive functions and adhd in adults: Evidence for selective effects on ADHD symptom domains. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(4), 706–717. <http://doi.org/10.1037/0021-843x.114.3.706>
- Nigg, J. T., Willcutt, E. G., Doyle, A. E., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2005). Causal heterogeneity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry*, 57(11), 1224–1230. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.025>

- Nikolas, M. A., & Nigg, J. T. (2013). Neuropsychological Performance and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Subtypes and Symptom Dimensions. *Neuropsychology*, 27(1), 107–120. <http://doi.org/10.1037/a0030685>
- Nikolas, M. A., & Nigg, J. T. (2015). Moderators of Neuropsychological Mechanism in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 43(2), 271–281. <http://doi.org/10.1007/s10802-014-9904-7>
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behaviour. In G. E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation* (pp. 1–18). New York: Plenum Press.
- Oken, B. S., Salinsky, M. C., & Elsas, S. M. (2006). Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clinical Neurophysiology*, 117(9), 1885–1901. <http://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2006.01.017>
- Osterrieth, P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe [A test of copying a complex figure]. *Archives de Psychologie*, 30, 206–256.
- Pasini, A., Paloscia, C., Alessandrelli, R., Porfirio, M. C., & Curatolo, P. (2007). Attention and executive functions profile in drug naive ADHD subtypes. *Brain and Development*, 29(7), 400–408. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.braindev.2006.11.010>
- Pennington, B. F., & Ozonoff, S. (1996). Executive Functions and Developmental Psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(1), 51–87. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.1996.tb01380.x>
- Peralta, V., de Jalón, E. G., Campos, M. S., Zandio, M., Sanchez-Torres, A., & Cuesta, M. J. (2011). The meaning of childhood attention-deficit hyperactivity symptoms in patients with a first-episode of schizophrenia-spectrum psychosis. *Schizophrenia Research*, 126(1), 28–35. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.010>
- Pineda, D. A., Lopera, F., Palacio, J. D., Ramirez, D., & Henao, G. C. (2003). Prevalence estimations of Attention-deficit/hyperactivity disorder: Differential diagnoses and comorbidities in a colombian sample. *International Journal of Neuroscience*, 113(1), 49–71. <http://doi.org/10.1080/00207450390161921>
- Pliszka, S. R. (2003). Psychiatric Comorbidities in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Implications for Management. *Pediatric Drugs*, 5(11), 741–750. <http://doi.org/10.2165/00148581-200305110-00003>
- Pliszka, S. R. (2005). The Neuropsychopharmacology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1385–1390. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.026>
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 434–442. <http://doi.org/10.1093/ije/dyt261>
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The Attention System of the Human Brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13(1), 25–42. <http://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>
- Prince, J. (2008). Catecholamine Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(3), S39–S45. <http://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318174f92a>
- Qian, Y., Shuai, L., Chan, R. C. K., Qian, Q.-J., & Wang, Y. (2013). The developmental trajectories of executive function of children and adolescents with Attention Deficit

- Hyperactivity Disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 34(5), 1434–1445. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2013.01.033>
- Rajendran, K., Trampush, J. W., Rindskopf, D., Marks, D. J., O’Neill, S., & Halperin, J. M. (2013). Association between variation in neuropsychological development and trajectory of ADHD severity in early childhood. *The American Journal of Psychiatry*, 170(10), 1205–1211. <http://doi.org/https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12101360>
- Rappport, M. D., Chung, K.-M., Shore, G., & Isaacs, P. (2001). A Conceptual Model of Child Psychopathology: Implications for Understanding Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Treatment Efficacy. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 30(1), 48–58. [http://doi.org/10.1207/s15374424jccp3001\\_6](http://doi.org/10.1207/s15374424jccp3001_6)
- Rappport, M. D., Orban, S. A., Kofler, M. J., & Friedman, L. M. (2013). Do programs designed to train working memory, other executive functions, and attention benefit children with ADHD? A meta-analytic review of cognitive, academic, and behavioral outcomes. *Clinical Psychology Review*, 33(8), 1237–1252. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2013.08.005>
- Rinsky, J. R., & Hinshaw, S. P. (2011). Linkages between childhood executive functioning and adolescent social functioning and psychopathology in girls with ADHD. *Child Neuropsychology*, 17(4), 368–390. <http://doi.org/10.1080/09297049.2010.544649>
- Ritsner, M. S., & Gottesman, I. I. (2009). Where Do We Stand in the Quest for Neuropsychiatric Biomarkers and Endophenotypes and What Next? In *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes* (pp. 3–21). Springer Netherlands. [http://doi.org/10.1007/978-1-4020-9464-4\\_1](http://doi.org/10.1007/978-1-4020-9464-4_1)
- Roberts, B. A., Martel, M. M., & Nigg, J. T. (2017). Are There Executive Dysfunction Subtypes Within ADHD? *Journal of Attention Disorders*, 21(4), 284–293. <http://doi.org/10.1177/1087054713510349>
- Rogers, M., Hwang, H., Toplak, M., Weiss, M., & Tannock, R. (2011). Inattention, working memory, and academic achievement in adolescents referred for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Neuropsychology*, 17(5), 444–458. <http://doi.org/10.1080/09297049.2010.544648>
- Rommelse, N., Altink, M., de Sonnevile, L., Buschgens, C., Buitelaar, J., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. (2007). Are Motor Inhibition and Cognitive Flexibility Dead Ends in ADHD? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 35(6), 957–967. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1007/s10802-007-9146-z>
- Rommelse, N. N. J., Altink, M. E., Martin, N. C., Buschgens, C. J. M., Faraone, S. V., Buitelaar, J. K., ... Oosterlaan, J. (2008). Relationship between endophenotype and phenotype in ADHD. *Behavioral and Brain Functions*, 4. <http://doi.org/10.1186/1744-9081-4-4>
- Rommelse, N. N. J., Altink, M. E., Oosterlaan, J., Beem, L., Buschgens, C. J. M., Buitelaar, J., & Sergeant, J. A. (2008). Speed, Variability, and Timing of Motor Output in ADHD: Which Measures are Useful for Endophenotypic Research? *Behavior Genetics*, 38(2), 121–132. <http://doi.org/10.1007/s10519-007-9186-8>
- Rommelse, N. N. J., Altink, M. E., Oosterlaan, J., Buschgens, C. J. M., Buitelaar, J., & Sergeant, J. A. (2008). Support for an independent familial segregation of executive and intelligence endophenotypes in ADHD families. *Psychological Medicine*, 38(11), 1595–1606. <http://doi.org/10.1017/s0033291708002869>
- Rommelse, N. N. J., Geurts, H. M., Franke, B., Buitelaar, J. K., & Hartman, C. A. (2011). A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism

- spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(6), 1363–1396. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.015>
- Rouleau, N. (1998). *Étude des processus inhibiteurs de la mémoire de travail dans le vieillissement normal et la démence de type Alzheimer* (Doctoral dissertation). Université de Montréal.
- Rouleau, N., Tessier, L.-P., Simard, E., Blais-Michaud, S., Dallaire-Habel, S., Langlois-Charest, S., ... Alvo, V. (2018). Programme PEACE (Programme d'Entraînement de l'Attention et de la Compassion chez l'Enfant) auprès d'enfants avec un Trouble Déficitaire de l'Attention Hyperactivité: Données préliminaires. *7e Journée Scientifique de l'École de Psychologie de l'Université Laval*. Québec, Canada.
- Roy, A., Hechtman, L., Arnold, L. E., Sibley, M. H., Molina, B. S. G., Swanson, J. M., ... Stern, K. (2016). Childhood Factors Affecting Persistence and Desistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Adulthood: Results From the MTA. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(11), 937–944. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.05.027>
- 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. *Biological Psychiatry*, 76(8), 616–628. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.016>
- Rutledge, K. J., van den Bos, W., McClure, S. M., & Schweitzer, J. B. (2012). Training Cognition in ADHD: Current Findings, Borrowed Concepts, and Future Directions. *Neurotherapeutics*, 9(3), 542–558. <http://doi.org/10.1007/s13311-012-0134-9>
- Rydén, E., Thase, M. E., Stråht, D., Åberg-Wistedt, A., Bejerot, S., & Landén, M. (2009). A history of childhood attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) impacts clinical outcome in adult bipolar patients regardless of current ADHD. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(3), 239–246. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01399.x>
- Sanscartier, A. (2010). *Fonctionnement attentionnel et exécutif des enfants qui présentent un trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité* (Doctoral thesis, Université Laval, Québec, Canada). Retrieved from CorpusUL.
- Sasser, T. R., Kalvin, C. B., & Bierman, K. L. (2016). Developmental trajectories of clinically significant attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms from grade 3 through 12 in a high-risk sample: Predictors and outcomes. *Journal of Abnormal Psychology*, 125(2), 207–219. <http://doi.org/10.1037/abn0000112>
- Schachar, R., Mota, V. L., Logan, G. D., Tannock, R., & Klim, P. (2000). Confirmation of an Inhibitory Control Deficit in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28(3), 227–235. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1023/A:1005140103162>
- Scheres, A., Milham, M. P., Knutson, B., & Castellanos, F. X. (2007). Ventral Striatal Hyporesponsiveness During Reward Anticipation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 61(5), 720–724. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.042>
- Scheres, A., Oosterlaan, J., Geurts, H., Morein-Zamir, S., Meiran, N., Schut, H., ... Sergeant, J. A. (2004). Executive functioning in boys with ADHD: primarily an inhibition deficit? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(4), 569–594. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.acn.2003.08.005>

- Schoechlin, C., & Engel, R. R. (2005). Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis of empirical data. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(6), 727–744. <http://doi.org/10.1016/j.acn.2005.04.005>
- Schweren, L., Hoekstra, P., van Lieshout, M., Oosterlaan, J., Lambregts-Rommelse, N., Buitelaar, J., ... Hartman, C. (2018). Long-term effects of stimulant treatment on ADHD symptoms, social-emotional functioning, and cognition. *Psychological Medicine*, 1–7. <http://doi.org/10.1017/S0033291718000545>
- Seidman, L. J. (2006). Neuropsychological functioning in people with ADHD across the lifespan. *Clinical Psychology Review*, 26(4), 466–485. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.01.004>
- Seidman, L. J., Biederman, J., Monuteaux, M. C., Valera, E., Doyle, A. E., & Faraone, S. V. (2005). Impact of Gender and Age on Executive Functioning: Do Girls and Boys With and Without Attention Deficit Hyperactivity Disorder Differ Neuropsychologically in Preteen and Teenage Years? *Developmental Neuropsychology*, 27(1), 79–105. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1207/s15326942dn2701\\_4](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1207/s15326942dn2701_4)
- Seipp, C. M., & Johnston, C. (2005). Mother-Son Interactions in Families of Boys With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With and Without Oppositional Behavior. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 33(1), 87–98. <http://doi.org/10.1007/s10802-005-0936-x>
- Shallice, T. (1984). More functionally isolable subsystems but fewer modules? *Cognition*, 17(3), 243–52. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6542840>
- Shallice, T. (2002). Fractionation of the Supervisory System. In *Principles of Frontal Lobe Function* (pp. 261–277).
- Shallice, T., Burgess, P., & Robertson, I. (1996). The Domain of Supervisory Processes and Temporal Organization of Behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B*, 351(1346), 1405–1412. <http://doi.org/10.1098/rstb.1996.0124>
- Shallice, T., Marzocchi, G. M., Coser, S., Del Savio, M., Meuter, R. F., & Rumiati, R. I. (2002). Executive Function Profile of Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Developmental Neuropsychology*, 21(1), 43–71. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1207/S15326942DN2101\\_3](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1207/S15326942DN2101_3)
- Shallice, T., Stuss, D. T., Picton, T. W., Alexander, M. P., & Gillingham, S. (2008). Mapping task switching in frontal cortex through neuropsychological group studies. *Frontiers in Neuroscience*, 2(1), 79–85. <http://doi.org/10.3389/neuro.01.013.2008>
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., ... Rapoport, J. L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(49), 19649–19654. <http://doi.org/10.1073/pnas.0707741104>
- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Greenstein, D., de Rossi, P., & Sharp, W. (2013). Trajectories of Cerebral Cortical Development in Childhood and Adolescence and Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 74(8), 599–606. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.04.007>
- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Sharp, W., Evans, A., Greenstein, D., ... Williams, L. M. (2012). Development of Cortical Surface Area and Gyrfication in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 72(3), 191–197. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.031>

- Sherman, L. E., Rudie, J. D., Pfeifer, J. H., Masten, C. L., McNealy, K., & Dapretto, M. (2014). Development of the Default Mode and Central Executive Networks across early adolescence: A longitudinal study. *Developmental Cognitive Neuroscience, 10*, 148–159. <http://doi.org/10.1016/J.DCN.2014.08.002>
- Sibley, M. H., Swanson, J. M., Arnold, L. E., Hechtman, L. T., Owens, E. B., Stehli, A., ... Pelham, W. E. (2017). Defining ADHD symptom persistence in adulthood: optimizing sensitivity and specificity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 58*(6), 655–662. <http://doi.org/10.1111/jcpp.12620>
- Siklos, S., & Kerns, K. A. (2004). Assessing multitasking in children with ADHD using a modified Six Elements Test. *Archives of Clinical Neuropsychology, 19*(3), 347–361. [http://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00071-4](http://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00071-4)
- Simard, E. (2018). *Développement d'une intervention basée sur la pleine conscience pour enfants présentant un trouble déficitaire de l'attention (TDA/H) et des symptômes d'anxiété: Une étude de faisabilité* (Unpublished master's thesis). Université Laval, Québec.
- Skogli, E. W., Andersen, P. N., Hovik, K. T., & Oie, M. (2017). Development of Hot and Cold Executive Function in Boys and Girls With ADHD: A 2-Year Longitudinal Study. *Journal of Attention Disorders, 21*(4), 305–315. <http://doi.org/10.1177/1087054714524984>
- Skounti, M., Philalithis, A., & Galanakis, E. (2007). Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *European Journal of Pediatrics, 166*(2), 117–123. <http://doi.org/10.1007/s00431-006-0299-5>
- Slobodin, O., Cassuto, H., & Berger, I. (2015). Age-Related Changes in Distractibility: Developmental Trajectory of Sustained Attention in ADHD. *Journal of Attention Disorders, 19*(10), 1155–1166. <http://doi.org/10.1177/1087054715575066>
- Solanto, M. V. (2002). Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behavioural Brain Research, 130*(1–2), 65–71. [http://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00431-4](http://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00431-4)
- Sonuga-Barke, E. J. S., Bitsakou, P., & Thompson, M. (2010). Beyond the Dual Pathway Model: Evidence for the Dissociation of Timing, Inhibitory, and Delay-Related Impairments in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 49*(4), 345–355. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856710000742?showall=true>
- Sonuga-Barke, E. J. S., & Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 31*(7), 977–986. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.02.005>
- Sonuga-Barke, E. J. S., & Halperin, J. M. (2010). Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 51*(4), 368–389. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02195.x>
- Sonuga-Barke, E. J. S., Sergeant, J. A., Nigg, J., & Willcutt, E. (2008). Executive Dysfunction and Delay Aversion in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Nosologic and Diagnostic Implications. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 17*(2), 367–384. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chc.2007.11.008>
- Sowerby, P., Seal, S., & Tripp, G. (2011). Working memory deficits in ADHD: the

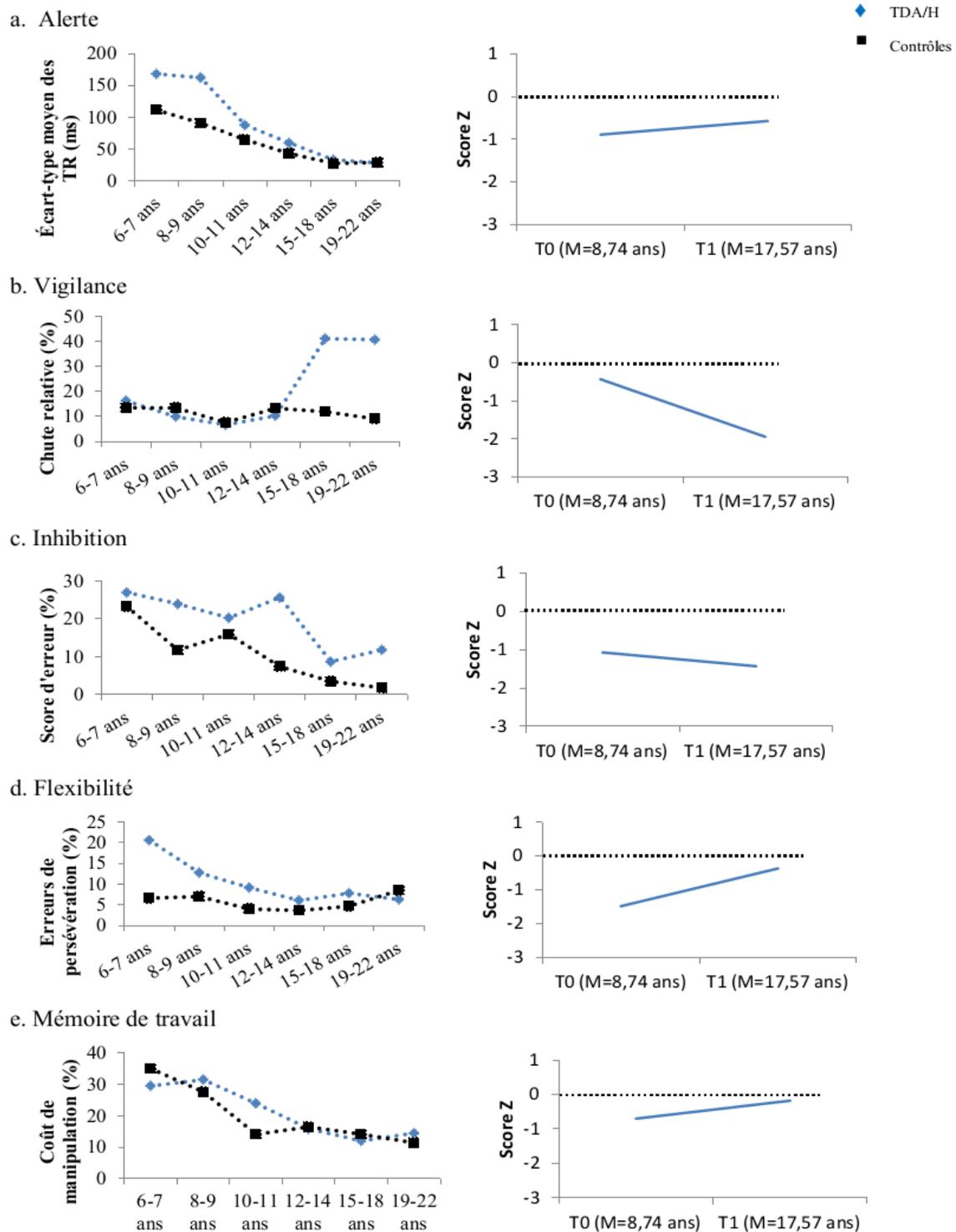
- contribution of age, learning/language difficulties, and task parameters. *Journal of Attention Disorders*, 15(6), 461–472. <http://doi.org/10.1177/1087054710370674>
- Spencer, T. J., Biederman, J., & Mick, E. (2007). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Journal of Pediatric Psychology*, 32(7), 631–642. <http://doi.org/https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsm005>
- Spencer, T. J., Brown, A., Seidman, L. J., Valera, E. M., Makris, N., Lomedico, A., ... Biederman, J. (2013). Effect of psychostimulants on brain structure and function in ADHD: a qualitative literature review of magnetic resonance imaging-based neuroimaging studies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(9), 902–917. <http://doi.org/10.4088/JCP.12r08287>
- Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Gibbon, M., & First, M. B. (1992). The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). *Archives of General Psychiatry*, 49(8), 624–629. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820080032005>
- St-Charles Bernier, C. (2009). *Étude de la mémoire de travail chez les enfants présentant un TDA/H: relations entre les capacités de manipulation et la symptomatologie clinique* (Master's thesis, Université Laval, Québec, Canada). Retrieved from CorpusUL.
- Stevens, M. C., Pearlson, G. D., & Calhoun, V. D. (2009). Changes in the interaction of resting-state neural networks from adolescence to adulthood. *Human Brain Mapping*, 30(8), 2356–2366. <http://doi.org/10.1002/hbm.20673>
- Supekar, K., Uddin, L. Q., Prater, K., Amin, H., Greicius, M. D., & Menon, V. (2010). Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *NeuroImage*, 52(1), 290–301. <http://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2010.04.009>
- Suskauer, S. J., Simmonds, D. J., Fotedar, S., Blankner, J. G., Pekar, J. J., Denckla, M. B., & Mostofsky, S. H. (2008). Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence for Abnormalities in Response Selection in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Differences in Activation Associated with Response Inhibition but Not Habitual Motor Response. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(3), 478–493. <http://doi.org/10.1162/jocn.2008.20032>
- Taurines, R., Schmitt, J., Renner, T., Conner, A. C., Warnke, A., & Romanos, M. (2010). Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2(4), 267–289. <http://doi.org/10.1007/s12402-010-0040-0>
- The MTA Cooperative Group. (1999). A 14 month randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit hyperactivity disorder; multimodal treatment study of children with ADHD. *Archives of General Psychiatry*, 56, 1073–1086.
- Thériault-Couture, F., Veillette, F., & Rouleau, N. (2018). Mindfulness-based intervention for ADHD children: Home Practice and Daily Functioning Improvement. *International Symposium for Contemplative Research - Mind and Life Institute*, Phoenix, arizona, United States.
- Theule, J., Wiener, J., Tannock, R., & Jenkins, J. M. (2013). Parenting Stress in Families of Children With ADHD. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*, 21(1), 3–17. <http://doi.org/10.1177/1063426610387433>
- Thissen, A. J. A. M., Bralten, J., Rommelse, N. N. J., Arias-Vasquez, A., Greven, C. U., Heslenfeld, D., ... Buitelaar, J. K. (2015). The role of age in association analyses of ADHD and related neurocognitive functioning: A proof of concept for dopaminergic

- and serotonergic genes. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 168(6), 471–479. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.32290>
- Thomas, M. S. C., Annaz, D., Ansari, D., Scerif, G., Jarrold, C., & Karmiloff-Smith, A. (2009). Using Developmental Trajectories to Understand Developmental Disorders. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 52(2), 336–358. [http://doi.org/10.1044/1092-4388\(2009/07-0144\)](http://doi.org/10.1044/1092-4388(2009/07-0144))
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*, 135(4), 994–1001. <http://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>
- Thorell, L. B. (2007). Do delay aversion and executive function deficits make distinct contributions to the functional impact of ADHD symptoms? A study of early academic skill deficits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(11), 1061–1070. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01777.x>
- Tillman, C., Eninger, L., Forssman, L., & Bohlin, G. (2011). The Relation Between Working Memory Components and ADHD Symptoms From a Developmental Perspective. *Developmental Neuropsychology*, 36(2), 181–198. <http://doi.org/10.1080/87565641.2010.549981>
- Todd, R. D., Huang, H., Todorov, A. A., Neuman, R. J., Reiersen, A. M., Henderson, C. A., & Reich, W. C. (2008). Predictors of Stability of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Subtypes From Childhood to Young Adulthood. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(1), 76–85. <http://doi.org/10.1097/chi.0b013e31815a6aca>
- Tucha, L., Tucha, O., Walitza, S., Sontag, T. A., Laufkotter, R., Linder, M., & Lange, K. W. (2009). Vigilance and Sustained Attention in Children and Adults With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 12(5), 410–421. <http://doi.org/10.1177/1087054708315065>
- Tucha, O., Walitza, S., Mecklinger, L., Sontag, T. A., Küber, S., Linder, M., & Lange, K. W. (2006). Attentional functioning in children with ADHD – predominantly hyperactive-impulsive type and children with ADHD – combined type. *Journal of Neural Transmission*, 113(12), 1943–1953. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-006-0496-4>
- Tuokko, H., Morris, C., & Ebert, P. (2005). Mild cognitive impairment and everyday functioning in older adults. *Neurocase*, 11(1), 40–47. <http://doi.org/10.1080/13554790490896802>
- van de Weijer-Bergsma, E., Formsma, A. R., de Bruin, E. I., & Bögels, S. M. (2012). The Effectiveness of Mindfulness Training on Behavioral Problems and Attentional Functioning in Adolescents with ADHD. *Journal of Child and Family Studies*, 21(5), 775–787. <http://doi.org/10.1007/s10826-011-9531-7>
- van der Oord, S., Bögels, S. M., & Peijnenburg, D. (2012). The Effectiveness of Mindfulness Training for Children with ADHD and Mindful Parenting for their Parents. *Journal of Child and Family Studies*, 21(1), 139–147. <http://doi.org/10.1007/s10826-011-9457-0>
- van Lieshout, M., Luman, M., Buitelaar, J., Rommelse, N. N. J., & Oosterlaan, J. (n.d.). Does neurocognitive functioning predict future or persistence of ADHD? A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 33, 539–560. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2013.02.003>
- van Lieshout, M., Luman, M., Twisk, J. W. R., van Ewijk, H., Groenman, A. P., Thissen,

- A. J. A. M., ... Oosterlaan, J. (2016). A 6-year follow-up of a large European cohort of children with attention-deficit/hyperactivity disorder-combined subtype: outcomes in late adolescence and young adulthood. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 25(9), 1007–1017. <http://doi.org/10.1007/s00787-016-0820-y>
- Van Mourik, R., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2005). The Stroop revisited: a meta-analysis of interference control in AD/HD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(2), 150–165. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00345.x>
- Van Zomeren, A. H., & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. New York: Oxford University Press.
- Vaughn, A., Epstein, J., Rausch, J., Altaye, M., Langberg, J., Newcorn, J., ... Wigal, T. (2011). Relation Between Outcomes on a Continuous Performance Test and ADHD Symptoms Over Time. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 39(6), 853–864. <http://doi.org/10.1007/s10802-011-9501-y>
- Veillette, F., Thériault-Couture, F., & Rouleau, N. (2018). PEACE Project: Yoga and meditation daily practice in ADHD Children. Manuscript in preparation.
- Vézina, P., Sanscartier, A., Jomphe, V., Mérette, C., & Rouleau, N. (2018). The influence of age on cognitive functioning in patients with ADHD. Manuscript in preparation.
- Vloet, T. D., Gilsbach, S., Neufang, S., Fink, G. R., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2010). Neural Mechanisms of Interference Control and Time Discrimination in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(4), 356–367. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.01.004>
- Wagner, S., Müller, C., Helmreich, I., Huss, M., & Tadić, A. (2015). A meta-analysis of cognitive functions in children and adolescents with major depressive disorder. *European child & adolescent psychiatry*, 24(1), 5-19.
- Wahlstedt, C., & Bohlin, G. (2010). DSM-IV-Defined Inattention and Sluggish Cognitive Tempo: Independent and Interactive Relations to Neuropsychological Factors and Comorbidity. *Child Neuropsychology*, 16(4), 350–365. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1080/09297041003671176>
- Wahlstedt, C., Thorell, L., & Bohlin, G. (2009). Heterogeneity in ADHD: Neuropsychological Pathways, Comorbidity and Symptom Domains. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 37(4), 551–564. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1007/s10802-008-9286-9>
- Wahlstrom, D., Collins, P., & White, T. (2010). Developmental changes in dopamine neurotransmission in adolescence: Behavioral implications and issues in assessment. *Brain and Cognition*, 72(1), 146–159. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.013>
- Walker, A. Y., Shores, A. E., Trollor, J. N., Lee, T., & Sachdev, P. S. (2000). Neuropsychological Functioning of Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(1), 115–124. [http://doi.org/10.1076/1380-3395\(200002\)22:1;1-8;FT115](http://doi.org/10.1076/1380-3395(200002)22:1;1-8;FT115)
- Wang, L.-J., Chen, C.-K., & Huang, Y.-S. (2015). Neurocognitive Performance and Behavioral Symptoms in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder During Twenty-Four Months of Treatment with Methylphenidate. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 25(3), 246–253. <http://doi.org/10.1089/cap.2014.0015>
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*. San Antonio, TX: Pearson Assessment.
- Wechsler, D. (2003). *Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition*. San

- Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wehmeier, P. M., Schacht, A., & Barkley, R. A. (2010). Social and Emotional Impairment in Children and Adolescents with ADHD and the Impact on Quality of Life. *Journal of Adolescent Health, 46*(3), 209–217. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2009.09.009>
- Weiss, M. D., Wasdell, M. B., & Bomben, M. M. (2004). Weiss functional impairment rating scale-parent report (WFIRS-P). In *American Psychiatric Association 158th Annual Meeting* (pp. 21–26).
- Wigal, S. B. (2009). Efficacy and Safety Limitations of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Pharmacotherapy in Children and Adults. *CNS Drugs, 23*(1), 21–31. <http://doi.org/10.2165/00023210-200923000-00004>
- Willcutt, E. G. (2012). The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics, 9*(3), 490–499. <http://doi.org/10.1007/s13311-012-0135-8>
- Willcutt, E. G., Brodsky, K., Chhabildas, N., Shanahan, M., Yerys, B., Scott, A., & Pennington, B. F. (2005). The Neuropsychology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Validity of the executive function hypothesis. In *Attention deficit hyperactivity disorder: From genes to animal models to patients* (pp. 185–214).
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry, 57*(11), 1336–1346. <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.006>
- Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Pennington, B. F., Solanto, M. V., Rohde, L. A., Tannock, R., ... Lahey, B. B. (2012). Validity of DSM-IV Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Symptom Dimensions and Subtypes. *Journal of Abnormal Psychology, 121*(4), 991–1010. <http://doi.org/10.1037/a0027347>
- Woods, S. P., Lovejoy, D. W., & Ball, J. D. (2002). Neuropsychological Characteristics of Adults with ADHD: A Comprehensive Review of Initial Studies. *The Clinical Neuropsychologist, 16*(1), 12–34. <http://doi.org/10.1076/clin.16.1.12.8336>
- Wymbs, B. T., Pelham, W. E., Molina, B. S. G., Gnagy, E. M., Wilson, T. K., & Greenhouse, J. B. (2008). Rate and predictors of divorce among parents of youths with ADHD. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 76*(5), 735–744. <http://doi.org/10.1037/a0012719>
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (1995). *Test for Attention Performance (TAP)*. Würselen: Psytest.
- Zimmermann, P., Gondan, M., & Fimm, B. (2005). *Tests d'Évaluation de l'Attention, version pour enfants (KITAP)*. Fribourg: Psytest.

**Annexe A :**  
**Illustration de la trajectoire de chacun des marqueurs cognitifs du TDA/H**



**Figure A1.** Trajectoires développementales de chacune des fonctions cognitives. Tracées à partir des données issues du devis transversal (gauche) et longitudinal (droite). TR = temps de réponse. T0 = Évaluation initiale. T1 = Réévaluation.

**Annexe B :**  
**Association entre la durée d'utilisation de la pharmacothérapie et le changement  
cognitif chez les participants avec un TDA/H**

**Tableau B1.**

*Durée moyenne d'utilisation de la médication par les participants TDA/H ayant pris part à l'étude transversale (N = 69), selon le groupe d'âge.*

| <b>Groupe d'âge</b> | <b>Nombre moyen d'années d'utilisation<br/>(ET)</b> |
|---------------------|---|
| 6-7 ans             | 0.20 (0.41)   |
| 8-9 ans             | 0.73 (0.88)   |
| 10-11 ans           | 2.12 (1.65)   |
| 12-14ans            | 2.60 (2.77)   |
| 15-18 ans           | 7.58 (3.03)   |
| 19-22 ans           | 6.67 (4.80)   |

*Note.* Données issues du devis transversal ayant fait l'objet de l'article 1 (chapitre II). Type de molécules utilisées dans l'échantillon = méthylphenidate, amphétamine, lisdexamfétamine, atomoxétine, guanfacine. Nombre moyen d'années d'utilisation calculé selon les informations recueillies auprès des participants. Considère la durée totale d'utilisation de la médication, entre le moment du diagnostic et la participation à l'étude.

**Tableau B2.**

*Corrélations entre la durée d'utilisation de la médication et le changement cognitif ( $\Delta$  score Z) des participants TDA/H ayant participé à l'étude longitudinale (N=23).*

|  | $\Delta$ Alerte | $\Delta$ Vigilance | $\Delta$ MdT   | $\Delta$ Inhibition | $\Delta$ Flexibilité |
|--|-----------------|--------------------|----------------|---------------------|----------------------|
|  | <i>r (p)</i>    |                    |                |                     |                      |
| Nombre d'années d'utilisation de la médication | .101<br>(.689)  | -.154<br>(.556)    | .211<br>(.386) | -.413<br>(.088)     | .498*<br>(.050)      |

*Note.* Données issues du devis longitudinal ayant fait l'objet de l'article 2 (chapitre III). Nombre moyen d'années d'utilisation calculé selon les informations recueillies auprès des participants. Considère la durée totale d'utilisation de la médication, entre le moment du diagnostic et la participation à l'étude. Le score de changement cognitif ( $\Delta$ ) a été calculé de manière à ce qu'un score élevé signifie une amélioration cognitive alors qu'un score négatif signifie une accentuation de l'atteinte entre les deux évaluations. MdT = Mémoire de travail;  $\Delta$  = Score de différence.

\* $p < .05$

**Annexe C :**  
**Distribution des comorbidités présentées par les participants avec un TDA/H suivis longitudinalement**

**Tableau C1.**

*Distribution des symptômes comorbides présentés par les participants TDA/H suivis longitudinalement (N= 23).*

| Catégories K-SADS/SCID                         | Proportion de participants TDA/H   |                                       |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|
|  | Épisodes actuels (T <sub>1</sub> ) | Épisodes passés et actuels (lifetime) |
| <b>Troubles de l'humeur</b>                    | <b>4%</b>                          | <b>30%</b>                            |
| Dépression et trouble d'adaptation             | 0%                                 | 26%                                   |
| Manie  | 0%                                 | 0%                                    |
| Dysthymie                                      | 4%                                 | 4%                                    |
| <b>Psychose</b>                                | <b>4%</b>                          | <b>8%</b>                             |
| <b>Troubles anxieux</b>                        | <b>26%</b>                         | <b>43%</b>                            |
| Trouble panique / Agoraphobie                  | 0%                                 | 8%                                    |
| Phobie sociale                                 | 0%                                 | 8%                                    |
| Phobie spécifique                              | 13%                                | 22%                                   |
| Trouble obsessionnel-compulsif                 | 13%                                | 13%                                   |
| Hyperanxiété / anxiété généralisée             | 0%                                 | 2%                                    |
| Anxiété de séparation                          | 0%                                 | 0%                                    |
| <b>Abus et consommation de substances</b>      | <b>8%</b>                          | <b>17%</b>                            |
| <b>Troubles du comportement</b>                | <b>4%</b>                          | <b>13%</b>                            |
| Trouble des conduites                          | 0%                                 | 0%                                    |
| Trouble oppositionnel avec ou sans provocation | 4%                                 | 13%                                   |
| <b>Syndrome des tics</b>                       | <b>8%</b>                          | <b>30%</b>                            |
| <b>Aucun trouble comorbide</b>                 | <b>52%</b>                         | <b>22%</b>                            |

*Note.* Catégories diagnostiques retrouvées dans l'entrevue semi-structurée K-SADS-PL ou SCID. Un participant est considéré comme « présentant le diagnostic » lorsqu'il rencontre les critères proposés par ces outils. Données issues du devis longitudinal présenté dans le chapitre III. T<sub>1</sub> = au moment de la réévaluation.

**Annexe D :**  
**Corrélations entre le fonctionnement cognitif au moment de l'évaluation initiale (T<sub>0</sub>)  
et les changements dans les symptômes de TDA/H**

### Tableau D.1

*Corrélations entre la performance cognitive (score Z) des participants TDA/H (N=23) au T<sub>0</sub> et l'évolution de leurs symptômes d'inattention et d'hyperactivité/impulsivité ( $\Delta$  score T).*

|                    | $\Delta$ inattention | $\Delta$ hyperactivité/impulsivité |
|--------------------|----------------------|------------------------------------|
|                    | <i>r (p)</i>         |                                    |
| Alerte             | -.171 (.483)         | -.131 (.592)                       |
| Vigilance          | .121 (.632)          | .014 (.957)                        |
| Inhibition         | -.310 (.196)         | -.032(.898)                        |
| Flexibilité        | .185 (.478)          | .552 (.022)*                       |
| Mémoire de travail | .326 (.149)          | .038 (.870)                        |

Note. Le score de changement clinique a été inversé de manière à faciliter l'interprétation des corrélations. Ainsi, une corrélation positive signifie qu'une bonne performance cognitive au T<sub>0</sub> est associée à une amélioration des symptômes et inversement. T<sub>0</sub> = évaluation initiale.  $\Delta$  = Score de différence.

\* $p < .05$

**Annexe E :**  
**Comparaison entre la performance des participants TDA/H et des participants contrôles sur l'ensemble des variables aux tâches cognitives.**

**Tableau E1.**

*Comparaison de la performance entre les participants TDA/H (N=69) et les contrôles (N=103) sur l'ensemble des variables obtenues aux tâches cognitives.*

| <b>Variabiles</b>                       | <b>TDA/H</b>                | <b>Contrôles</b> | <b>Df</b> | <b>t</b> | <b>p</b> | <b>d</b> |
|---|-----------------------------|------------------|-----------|----------|----------|----------|
|   | <b>Moyenne (écart-type)</b> |                  |           |          |          |          |
| <b>Alerte</b>                           |                             |                  |           |          |          |          |
| TR                                      | 329.05 (127.06)             | 306.56 (89.01)   | 135       | 1.135    | .259     | 0.21     |
| ET TR                                   | 92.29 (89.58)               | 64.41 (50.01)    | 135       | 2.099    | .039*    | 0.40     |
| <b>Vigilance</b>                        |                             |                  |           |          |          |          |
| Chute relative moyenne (%) <sup>a</sup> | 22.76 (23.60)               | 11.24 (11.69)    | 132       | 3.301    | .002**   | 0.56     |
| <b>Inhibition</b>                       |                             |                  |           |          |          |          |
| Score err A (%)                         | 4.50 (8.03)                 | 2.72 (6.07)      | 137       | 1.416    | .160     | 0.25     |
| Score err B (%)                         | 18.91 (12.98)               | 11.67 (12.17)    | 137       | 3.358    | .001**   | 0.57     |
| Err complètes B (%)                     | 2.46 (5.65)                 | 0.98 (3.37)      | 137       | 1.770    | .080     | 0.33     |
| Err partielles B (%)                    | 17.66 (14.96)               | 12.11 (14.36)    | 137       | 2.202    | .029*    | 0.59     |
| <b>Flexibilité</b>                      |                             |                  |           |          |          |          |
| % erreurs totales                       | 23.39 (14.13)               | 18.95 (7.35)     | 135       | 2.145    | .035*    | 0.41     |
| % persévération                         | 10.32 (7.90)                | 5.61 (4.70)      | 135       | 3.969    | <.001**  | 0.75     |
| % réponses au hasard                    | 3.80 (6.41)                 | 3.31 (3.63)      | 135       | 0.568    | .571     | 0.14     |
| % erreurs plausibles                    | 9.27 (5.00)                 | 9.95 (4.33)      | 135       | -0.839   | .403     | -0.10    |
| <b>Mémoire de travail</b>               |                             |                  |           |          |          |          |
| Empan de mots                           | 4.30 (0.77)                 | 4.37 (0.69)      | 121       | -0.540   | .590     | -0.10    |
| % ordre sériel <sup>b</sup>             | 95.25 (5.72)                | 96.57 (4.42)     | 121       | -1.439   | .153     | -0.26    |
| % ordre alpha <sup>b</sup>              | 73.88 (19.11)               | 77.79 (13.31)    | 121       | -1.187   | .237     | -0.22    |
| Coût manipulation <sup>b</sup>          | 22.66 (18.70)               | 19.71 (16.58)    | 121       | .927     | .356     | 0.17     |

*Note.* Analyses effectuées sur les données issues du devis transversal présenté dans l'article 1 (chapitre II). TR = Temps de réaction; ET TR = Écart-type moyen des TR; Score err A = score d'erreur obtenu à la partie A du Hayling; Score err B = score d'erreur obtenu à la partie B du Hayling. Err complètes B = Erreurs complètes effectuées dans la partie B du Hayling. Err partielles B = Erreurs partielles effectuées dans la partie B du Hayling.

<sup>a</sup> Score de chute créé selon la formule suivante :  $\{[(\text{Bloc 1} - \text{Bloc 3}) / \text{Bloc 1}] * 100\}$ . Un score de chute a été obtenu pour le TR et les erreurs d'omissions. Les deux scores ont été moyennés pour tenir compte de l'impact du temps sur les deux paramètres.

<sup>b</sup> Participants testés à l'empan - 1 pour contrôler la variabilité dans les habiletés de base de maintien phonologique.

\* $p < .05$

\*\* $p < .01$

**Tableau E2**

*Illustration des différents scores de chute obtenus à la tâche de vigilance pour une portion des participants TDA/H et ayant mené à la création du score de chute moyen.*

| <b>Participant</b> | <b>Score de chute TR (%)</b> | <b>Score de chute erreurs d'omission (%)</b> | <b>Score de chute moyen (%)</b> |
|--------------------|------------------------------|--|---------------------------------|
| P1                 | 1.85                         | -25  | -11.57                          |
| P2                 | -27.81                       | 33.33  | 2.76                            |
| P3                 | 16.06                        | 0  | 8.03                            |
| P4                 | -13.75                       | 60   | 23.12                           |
| P5                 | -3.25                        | -66.67                                       | -34.96                          |
| P6                 | -43.41                       | 0  | -21.70                          |
| P7                 | -38.77                       | -14.29                                       | -26.53                          |
| P8                 | -7.30                        | -12.5  | -9.90                           |
| P9                 | -26.17                       | 0  | -13.09                          |
| P10                | -32.29                       | -12.5  | -22.40                          |
| P11                | -25.05                       | 14.29  | -5.38                           |
| P12                | -20.94                       | -12.5  | -16.72                          |
| P13                | -2.85                        | -12.5  | -7.67                           |
| P14                | -4.61                        | 0  | -2.31                           |
| P15                | -21.15                       | 0  | -10.57                          |
| P16                | -70.41                       | 0  | -35.21                          |
| P17                | -9.46                        | -50  | -29.73                          |
| P18                | -8.64                        | 0  | -4.32                           |
| P19                | -5.64                        | -50  | -27.82                          |
| P20                | -28.71                       | 0  | -14.35                          |
| P21                | -23.23                       | -14.29                                       | -18.76                          |
| P22                | -39.64                       | -12.5  | -26.07                          |
| P23                | -31.71                       | 0  | -15.86                          |
| P24                | -59.86                       | -25  | -42.43                          |
| P25                | 0.37                         | 14.29  | 7.33                            |
| P26                | -3.59                        | 25   | 10.70                           |
| P27                | 9.09                         | -25  | -7.95                           |
| P28                | -46.22                       | -12.5  | -29.36                          |
| P29                | -23.64                       | 0  | -11.82                          |
| P30                | 4.02                         | -12.5  | -4.24                           |
| P31                | -24.19                       | -16.67                                       | -20.43                          |
| ...                | ...                          | ...  | ...                             |
| P63                | -62.28                       | -16.67                                       | -39.47                          |

*Note.* La valence des scores de chute a été inversée pour faciliter la lecture. Un score de chute négatif = diminution de performance en cours de tâche. Un score de chute positif = amélioration de la performance en cours de tâche. Données issues du devis transversal présenté dans l'article 1 (chapitre II).

**Annexe F :**  
**Analyse des données individuelles des participants avec un TDA/H**

**Tableau F1.**

Fréquence de participants TDA/H selon le nombre de fonctions cognitives déficitaires (/5).

| <b>a) Seuil = -1.25 ET</b>         |     |          |          |          |          |    |
|------------------------------------|-----|----------|----------|----------|----------|----|
|                                    | 0   | $\geq 1$ | $\geq 2$ | $\geq 3$ | $\geq 4$ | 5  |
| TDA/H<br>( $n = 52$ ) <sup>a</sup> | 13% | 87%      | 56%      | 18%      | 6%       | 0% |

| <b>b) Seuil = -1.0 ET</b>          |    |          |          |          |          |    |
|------------------------------------|----|----------|----------|----------|----------|----|
|                                    | 0  | $\geq 1$ | $\geq 2$ | $\geq 3$ | $\geq 4$ | 5  |
| TDA/H<br>( $n = 52$ ) <sup>a</sup> | 8% | 92%      | 65%      | 21%      | 6%       | 2% |

Note. Données issues du devis transversal présenté dans l'article 1 (chapitre II).

<sup>a</sup> Douze participants ont des données manquantes sur l'un ou l'autre des cinq marqueurs (alerte :  $n=1$ ; mémoire de travail :  $n = 11$ ).

**Tableau F2.**

*Pourcentage de participants TDA/H présentant une performance déficitaire sur une fonction cognitive spécifique.*

| <b>a) Seuil -1.25 ET</b> |        |           |     |            |             |
|--------------------------|--------|-----------|-----|------------|-------------|
|                          | Alerte | Vigilance | MdT | Inhibition | Flexibilité |
| TDA/H<br>(n = 52)        | 31%    | 37%       | 17% | 42%        | 38%         |

| <b>b) Seuil -1.0 ET</b> |        |           |     |            |             |
|-------------------------|--------|-----------|-----|------------|-------------|
|                         | Alerte | Vigilance | MdT | Inhibition | Flexibilité |
| TDA/H<br>(n = 52)       | 31%    | 42%       | 24% | 50%        | 44%         |

*Note.* Données issues du devis transversal présenté dans l'article 1 (chapitre II). MdT = Mémoire de travail

**Tableau F3.***Distribution individuelle des déficits cognitifs présentés par les participants TDA/H (N=52)*

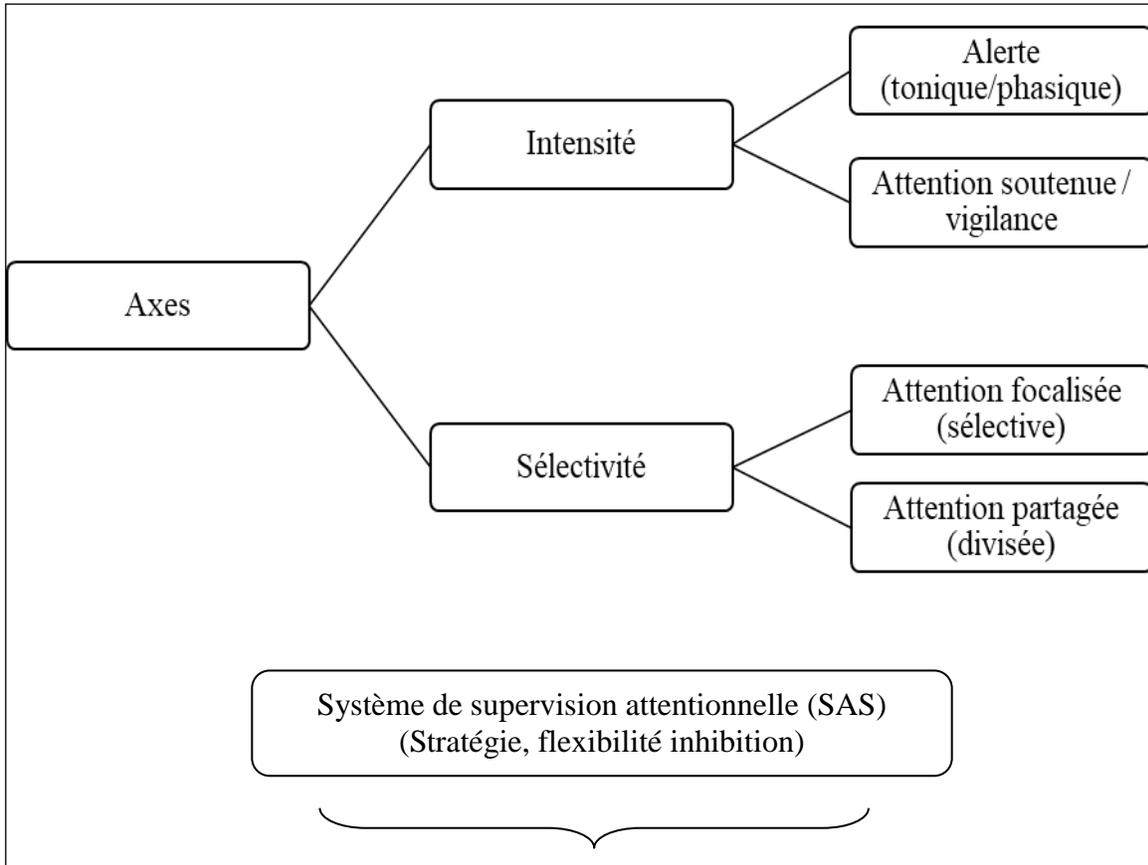
| Sujet | Âge<br>(année) | Alerte | Vigilance | Inhibition | Flexibilité | MdT  |
|-------|----------------|--------|-----------|------------|-------------|------|
| P1    | 9              | X      |           |            |             |      |
| P2    | 9              |        |           | X          |             | X    |
| P3    | 11             |        |           |            |             |      |
| P4    | 7              |        |           |            | X           |      |
| P5    | 8              |        |           | X          |             | N.D. |
| P6    | 13             |        |           | X          |             |      |
| P7    | 10             |        | X         |            |             |      |
| P8    | 10             |        |           |            |             |      |
| P9    | 8              |        |           | X          | X           |      |
| P10   | 6              |        |           | X          | X           | N.D. |
| P11   | 8              | X      | X         | X          | X           |      |
| P12   | 8              | X      |           | X          | X           |      |
| P13   | 9              | X      | X         |            |             | X    |
| P14   | 10             |        |           |            | X           | N.D. |
| P15   | 7              | X      |           |            | X           | N.D. |
| P16   | 12             |        |           | X          |             |      |
| P17   | 12             |        |           |            |             |      |
| P18   | 12             |        |           |            | X           | X    |
| P19   | 12             | X      |           | X          | X           |      |
| P20   | 11             |        |           |            | X           | X    |
| P21   | 7              | X      |           |            |             |      |
| P22   | 7              |        |           |            |             | N.D. |
| P23   | 6              |        |           | X          | X           | N.D. |
| P24   | 8              |        |           |            | X           | N.D. |
| P25   | 8              | X      |           |            | X           | N.D. |
| P26   | 10             | X      |           |            | X           | N.D. |
| P27   | 13             |        |           | X          |             | N.D. |
| P28   | 10             | X      |           |            |             |      |
| P29   | 7              | X      |           |            | X           | N.D. |
| P30   | 10             |        | X         |            | X           |      |
| P31   | 9              |        | X         |            |             |      |
| P32   | 21             |        | X         | X          |             |      |
| P33   | 18             |        |           | X          |             |      |
| P34   | 17             |        | X         | X          | X           |      |
| P35   | 17             | X      | X         |            | X           |      |

**Tableau F3 (suite).**

|       |    |          |          |          |          |          |
|-------|----|----------|----------|----------|----------|----------|
| P36   | 18 |          | <b>X</b> |          | <b>X</b> |          |
| P37   | 18 |          |          |          |          |          |
| P38   | 20 |          | <b>X</b> | <b>X</b> |          |          |
| P39   | 21 | <b>X</b> | <b>X</b> |          |          | <b>X</b> |
| P40   | 16 |          | <b>X</b> |          |          |          |
| P41   | 16 |          |          | <b>X</b> |          |          |
| P42   | 18 |          |          | <b>X</b> |          | <b>X</b> |
| P43   | 19 |          |          | <b>X</b> |          |          |
| P44   | 15 | <b>X</b> | <b>X</b> |          | <b>X</b> |          |
| P45   | 20 | <b>X</b> | <b>X</b> |          |          |          |
| P46   | 15 | N.D.     | <b>X</b> | <b>X</b> |          |          |
| P47   | 15 | <b>X</b> | <b>X</b> |          |          |          |
| P48   | 17 |          |          |          |          |          |
| P49   | 19 |          | <b>X</b> | <b>X</b> |          |          |
| P50   | 21 |          | <b>X</b> | <b>X</b> |          |          |
| P51   | 22 |          |          |          |          |          |
| P52   | 19 |          | <b>X</b> | <b>X</b> |          | <b>X</b> |
| Total |    | 16/51    | 19/52    | 22/52    | 20/52    | 7/41     |

*Note.* Données issues du devis transversal présenté dans l'article 1 (chapitre II). Un X indique une performance déficitaire (-1.25 ET) à la variable. MdT = Mémoire de travail N.D. = donnée non-disponible pour cette tâche.

**Annexe G :**  
**Classification attentionnelle de Van Zomeren & Brouwer (1994)**



**Figure G1.** Adaptation de la classification attentionnelle de Van Zomeren & Brouwer (1994).

**Annexe H :**  
**Modèle du Système Superviseur Attentionnel Mark II (SAS) de Shallice (2002)**

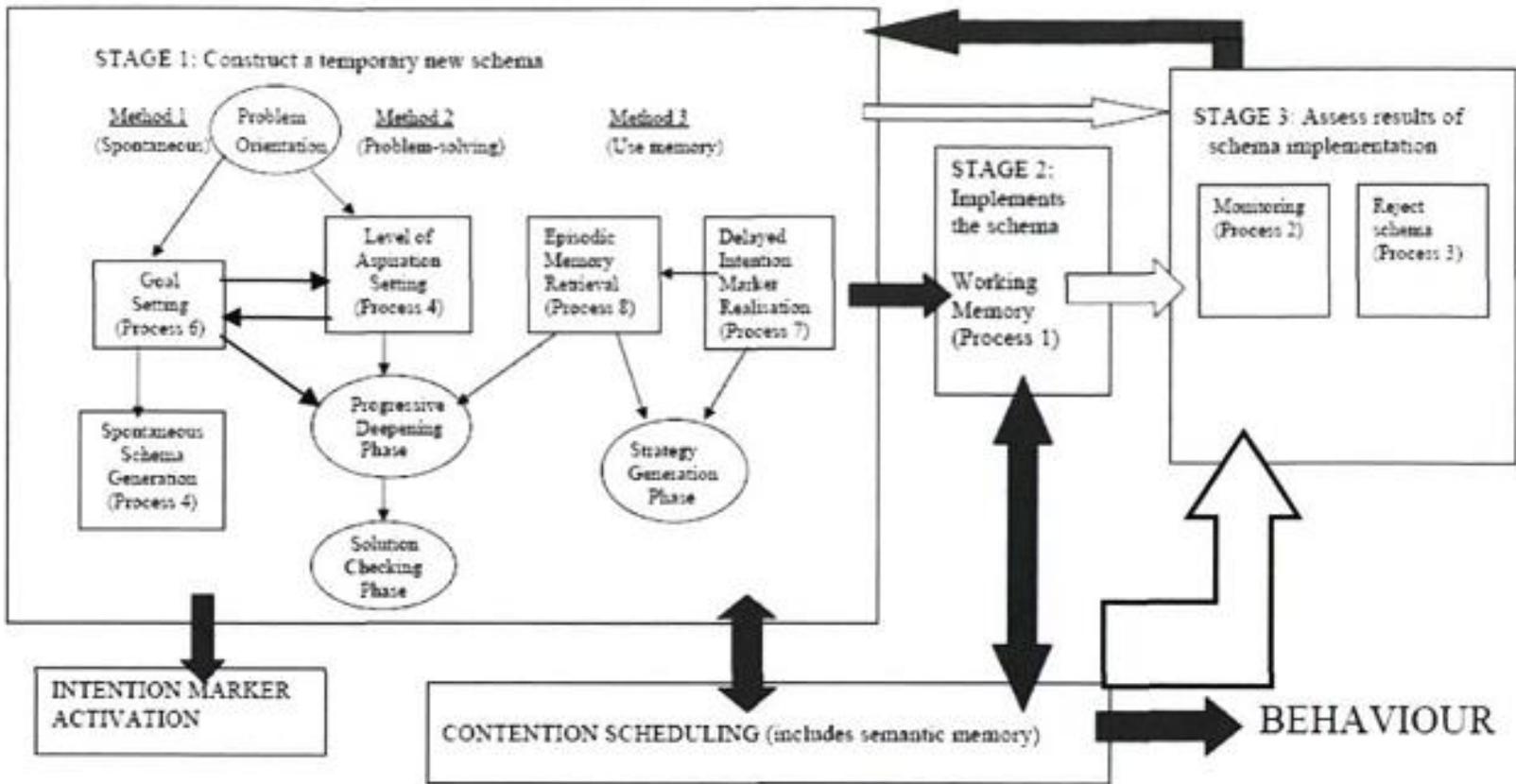


Figure H1. Modèle du Système Superviseur Attentionnel Mark II de Shallice (2002).