

## DOSSIER DE CANDIDATURE

Pour l'obtention de

# L'HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Présenté et soutenu publiquement le 16 septembre 2020

par Sébastien Weibel

Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité  
(TDAH) chez l'adulte :

à la croisée du neuro-développement  
et des comorbidités psychiatriques

### Membres du Jury

<b>Pr Diane Purper-Ouakil</b>	Prof. Universités-Prat. Hospitalier, Montpellier	Rapportrice
<b>Dr Jean-Philippe Lachaux</b>	Directeur de recherche INSERM, Lyon	Rapporteur
<b>Pr Olivier Després</b>	Professeur, Université de Strasbourg	Rapporteur
<b>Pr Anne Sauvaget</b>	Prof. Universités-Prat. Hospitalier, Nantes	Examinatrice
<b>Dr Anne Giersch</b>	Directrice de recherche INSERM, Strasbourg	Garante d'HDR



# REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu Anne Giersch, ma garante d'habilitation, pour son soutien de longue date. Je te remercie pour ta gentillesse, ta disponibilité, et tes conseils avisés et rigoureux. J'admire ton énergie inépuisable pour faire progresser la connaissance dans le domaine des troubles psychiatriques.

Aux membres du jury, Diane Purper-Ouakil, Jean-Philippe Lachaux, Olivier Després, Anne Sauvaget. Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

Au Professeur Gilles Bertschy, pour qui j'ai une profonde gratitude. Depuis maintenant plus de dix ans, tu me fais confiance, me soutiens, m'encourage, me guide, avec ta bienveillance et ta gentillesse que je sais inaltérable.

A ceux qui m'ont inspiré et qui m'ont accompagné dans mes travaux de recherche. Tout d'abord, Luisa Weiner, compagnon de route pour beaucoup de projets. Combien d'idées partagées, dans un train ou ailleurs, de recherches construites ensemble... Merci pour ton amitié, pour ce que tu m'apprends, pour ton soutien et ta détermination. Nader Perroud, ami et mentor Genevois. Tu m'as accueilli avec enthousiasme pour ma mobilité. De fructueuses collaborations encore, j'espère. Jack Foucher, pour ton inventivité et les découvertes que tu aimes partager. Mes voisins et amis « en Moldavie », Fabrice Berna et Laurence Lalanne.

Et à toute l'équipe de l'unité Inserm 1114, dirigée par Anne Giersch. Particulièrement Anne Bonnefond avec qui une collaboration fructueuse a commencé et qui sait être une oreille attentive et une présence soutenance. Émilie, pour ton efficacité et ta détermination. J'espère t'accompagner au mieux pendant ta thèse. Et aussi Bich-Thuy, Estelle, Elena, Eduardo, François et tous les autres...

A mes collègues du Pôle de Psychiatrie du CHU de Strasbourg, avec qui je travaille avec un grand plaisir au quotidien. Je ne les citerai pas tous, mais je pense d'abord à mes collègues du service de Psychiatrie 2, toute l'équipe du « 3011 », mes collègues médecins, Jean-Georges, Myriam, les internes et chefs de clinique, et mention particulière à Lucile, qui a été un bras droit si efficace et solide ces deux dernières années. Je pense aussi particulièrement aux Teams GREMO et GET, avec Luisa bien sûr, et Enzo, Saliha, Valérie, Doha, Amaury, Agata, Anne, et tous les stagiaires.

A mes collègues et mes maîtres, qui de près ou de loin, enrichissent ma réflexion et mes pratiques, à Strasbourg ou ailleurs...

---

Aux patients qui ne se lassent pas de m'enseigner !

A mes amis

A mes parents et beaux-parents

A Hélène

A mes enfants, Martin, Eloi et Oscar

*Et à tous ceux que j'aurais oublié de remercier ici, par inattention, je me rattrape par cette pirouette...*

# SOMMAIRE

<b>Sommaire .....</b>	<b>5</b>
<b>Avant-propos .....</b>	<b>7</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>8</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Curriculum Vitae .....</b>	<b>11</b>
1.    Affiliations .....	11
2.    Diplômes obtenus .....	12
3.    Parcours professionnel .....	13
4.    Principaux contrats de recherche .....	14
5.    Montage de projet (projets soumis) .....	15
6.    Encadrement de la recherche .....	16
7.    Enseignement relatif à la recherche .....	17
8.    Comité de lecture de Manuscrits scientifiques.....	17
9.    Organisation de congrès .....	18
10.   Bourses et prix .....	18
11.   Sociétés savantes et Réseaux de recherche.....	18
12.   Collaborations nationales et internationales.....	19
<b>2. Production scientifique .....</b>	<b>21</b>
1.    Publications dans journaux à comité de lecture .....	21
2.    Publications dans journaux sans comité de lecture.....	24
3.    Chapitres de livres.....	25
4.    Communications .....	25
<b>3. Rétrospective de la recherche .....</b>	<b>31</b>
Objectifs de la recherche passée.....	31
Partie 1 : Influences non conscientes sur des processus mentaux complexes.....	33
Partie 2 : Troubles de l'humeur : la mixité de l'humeur et la tachypsychie dans le trouble bipolaire .....	45
Partie 3 : Le TDAH chez l'adulte : psychopathologie et frontières cliniques .....	53
3.1    Le TDAH de l'adulte : présentation clinique et comorbidités .....	57

3.2	TDAH, régulation émotionnelle et trouble de la personnalité borderline.....	63
3.3	Evaluation de l'approche psychothérapique de la dysrégulation émotionnelle par la thérapie dialectique comportementale .....	69
	Conclusion de la recherche passée .....	73
<b>4.</b>	<b>Projets de recherche .....</b>	<b>75</b>
	AXE 1 : Symptomatologie et retentissement fonctionnel du TDAH chez l'adulte : Approche clinique, psychopathologique et neuropsychologique .....	75
1.1.	Suivi de cohorte des patients évalués pour un TDAH de l'adulte au CHU de Strasbourg.....	81
1.2.	Etude EMO-TDA : dysrégulation émotionnelle dans le TDAH Association entre caractéristiques cliniques, neuropsychologiques et actimétriques .....	83
1.3.	Etude WORK-TDA : étude prospective du retentissement du TDAH dans le milieu professionnel.....	87
	AXE 2 : Mécanismes cognitifs dans le TDAH de l'adulte : Dysfonction de l'attention soutenue dans une perspective dimensionnelle, des traits inattentifs au TDAH .....	89
	AXE 3 : Approches thérapeutiques dans le TDAH et ses comorbidités .....	99
3.1	Neurofeedback par désynchronisation alpha dans le TDAH.....	101
3.2	Mécanismes cérébraux de l'effet du Méthylphénidate sur les fonctions attentionnelles chez les patients avec TDAH pur et TDAH secondaire à un trouble de l'humeur .....	107
3.3	Psychothérapie : la thérapie comportementale dialectique dans les troubles de la régulation des émotions.....	115
	<b>Conclusion .....</b>	<b>123</b>
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>125</b>
	<b>Annexes.....</b>	<b>145</b>

# AVANT-PROPOS

Les moments où l'attention fait défaut, où la distractibilité nous éloigne de nos buts et où la motivation fait défaut sont expérimentés par tous. Les émotions qui nous emportent, "les hauts et les bas" qui modifient nos réactions font partie des expériences quotidiennes. Nous nous sentons parfois en accord avec ce que nous voulons être ou faire, et parfois cela semble nous échapper. Les troubles de l'attention et de la régulation émotionnelle semblent ainsi largement répandus, bien au-delà du champ de la psychiatrie.

Il existe cependant des situations cliniques où ces problématiques sont extrêmes ou particulièrement récurrentes, constituent le quotidien, au point d'entraîner un handicap dans l'accomplissement social, relationnel ou professionnel. Les patients qui souffrent de troubles de l'attention et de la régulation émotionnelle ont longtemps été dans un angle mort de la psychiatrie. Leurs symptômes avaient du mal à être reconnus, attribués à des aspects de caractère plutôt qu'à un trouble. On pouvait reprocher au patient de « manquer de motivation », de « tout mettre en échec », ou d'avoir mauvais caractère. Ces troubles, le TDAH, le trouble de la personnalité borderline, la cyclothymie, maintenant identifiés, sont encore un objet de recherche moins développé que d'autres troubles psychiatriques. Les soins sont encore peu accessibles et peu reconnus.

Depuis ma thèse de sciences au cours de laquelle j'ai acquis les méthodes de la psychologie expérimentale, mon activité de recherche s'est tournée vers ces troubles dans une approche clinique, de psychologie cognitive, et avec une perspective thérapeutique, dans l'objectif de proposer des approches personnalisées, pour les différentes facettes de ces troubles.

Après la présentation de mon parcours et de ma production scientifique, je décrirai dans ce manuscrit les différentes phases de mon parcours de recherche, depuis ma thèse de sciences jusqu'à mon activité actuelle et mes projets de clinicien-chercheur, travaillant comme psychiatre aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg spécialisé dans le Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) de l'adulte et dans les troubles de la régulation émotionnelle, et chercheur associé à l'unité Inserm 1114. J'aboutirai à la problématique des troubles de l'attention et de ses liens avec les émotions et la psychopathologie.

## Liste des figures

---

Figure 1 : Stimuli et procédure des expériences 1 et 2 de Weibel et al. (2013).....	37
Figure 2 : Comparaison de l'effet d'amorçage.....	38
Figure 3 : Représentation du périphérique de réalité virtuelle et des surfaces virtuelles. ....	41
Figure 4 : Modèle de Gross de la régulation émotionnelle. ....	77
Figure 5 : Les systèmes neuronaux impliqués dans les processus de régulation émotionnelle et dans la génération de des réponses émotionnelles .....	79
Figure 6 : Scores des sous-échelles RCTQ dans les différents groupes cliniques.....	83
Figure 7 : La CTET.....	94
Figure 8 : Illustration de l'augmentation du rythme alpha avant une erreur .....	95
Figure 9. La SART .....	96
Figure 10 : Représentation schématique du lien entre puissance alpha et état attentionnel .....	102
Figure 11 : Illustration de l'absence de diminution de la puissance alpha dans une tâche attentionnelle avec haute charge chez des adolescent avec TDAH .....	102
Figure 12 : Le principe du neurofeedback .....	104
Figure 13 : Représentation de l'approche théorique de la Thérapie Comportementale Dialectique	117
Figure 14 : Représentation hypothétique de profils de dysrégulation émotionnelle .....	121



## Liste des abréviations

---

ALS	Affective Liability Scale
ASRS	Adult ADHD Self Report Scale
BDI	Beck Depression Inventory
BHS	Beck Hopelessness Scale
BIS	Barratt Impulsivity Scale
CCA	Cortex Cingulaire Antérieur
CERQ	Cognitive Emotion Regulation Questionnaire
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CNV	Contingent negative variation
CPF	Cortex PréFrontal
CTET	Continuous Temporal Expectancy Task
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DSM	Diagnostic and Statistical Manual
EEG	ElectroEncephaloGramme
ERS	Emotion Reactivity Scale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
QFS	Questionnaire de Fonctionnement Social
QIDS	Quick Inventory for Depression Scale
RCTQ	Racing and Crowded Thoughts Questionnaire
SART	Sustained Attention to Response Task
SOA	Stimulus Onset Asynchrony
STAXI	State-Trait Anger Expression Inventory
TCC	Thérapie Cognitivo-Comportementale
TCD	Thérapie Comportementale Dialectique
TDAH	Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
WFIRS	Wender Functional Impairment Rating Scale
WHOQOL	World Health Organisation Quality of Life scale
WRAADD	Wender Reihmerr Adult Attention Deficit Disorder Scale
YMRS	Young Mania Rating Scale



# 1. CURRICULUM VITAE

Sébastien Weibel

Date de naissance : le 22 octobre 1980 à Strasbourg

Marié, 3 enfants

Courriel : [sebastien.weibel@chru-strasbourg.fr](mailto:sebastien.weibel@chru-strasbourg.fr)

## 1. Affiliations

- Praticien Hospitalier  
Service de Psychiatrie 2  
Pôle de Psychiatrie, Santé Mentale et Addictologie  
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
1 place de l'Hôpital  
67091 Strasbourg Cedex  
Tel. : 03 88 11 51 57
  
- INSERM u1114  
Neuropsychologie Cognitive et Physiopathologie de la Schizophrénie  
(direction Anne Giersch)  
Clinique de Psychiatrie  
1 place de l'Hôpital  
67091 Strasbourg Cedex

---

## 2. Diplômes obtenus

2018	<b>Formation niveau 2 en Thérapie Comportementale Dialectique</b>	Groupe d'intérêt romand pour la TCD (Genève-Lausanne)
2016-2017	<b>Diplôme Universitaire : Biostatistiques bayésiennes</b>	Université de Strasbourg
2008-2014	<b>Thèse de Sciences</b> Influences non conscientes sur des processus mentaux complexes : Initiation de stratégies et sentiment de contrôle <i>sous la direction de Dr Anne Giersch</i>	Université de Strasbourg
2009	<b>Thèse de médecine</b> Le déficit d'initiation de stratégies dans la schizophrénie : données de neuropsychologie cognitive et application dans le champ de la mémoire épisodique <i>sous la direction de Dr Caroline Huron</i> Mention très honorable avec félicitations du jury	Université de Strasbourg
2007-2008	<b>Master 2 Recherche Neuropsychologie</b> Mémoire : Étude de l'amorçage conscient ou subliminal de stratégies à l'encodage en mémoire épisodique Mention Bien	Université Paul Sabatier Toulouse
2004-2009	<b>DES de Psychiatrie</b> Mémoire : les liens entre trouble bipolaire et schizophrénie, approche clinique et réflexion théorique. Mention Très Bien	Université Louis Pasteur Strasbourg
2004	<b>Examen National Classant</b> Classement national : 10 <sup>e</sup>	
1999-2007	<b>Maîtrise en Sciences Biologiques et Médicales</b> <b>Certificat de Biochimie métabolique et régulation (2007)</b> Mémoire : La kétamine comme modulateur des oscillations gamma dans les systèmes corticothalamocorticaux, direction : Didier Pinault <b>Certificat de Psychobiologie des comportements (2001)</b> Mémoire : modélisation d'un protocole d'inhibition latente dans un but psychopharmacologique direction : Guy Sandner <b>Ethique, déontologie et responsabilité médicale (2000)</b> Mémoire : Le statut éthique et juridique de l'embryon humain direction : Bertrand Ludes	Université Louis Pasteur Strasbourg
1998-2004	<b>Premier et Deuxième Cycle des Études Médicales</b>	Université Louis Pasteur Strasbourg
1998	<b>Baccalauréat S</b> Mention Très Bien	Lycée Robert Schuman Haguenau

### 3. Parcours professionnel

2016- présent	<p><b>Praticien Hospitalier titulaire</b> Service de Psychiatrie 2 - Pr Bertschy Chercheur associé Unité Inserm 1114 - Dr Giersch</p> <p><i>Responsabilité médicale d'une unité psychiatrique d'orientation générale, avec spécialisation dans les troubles de l'humeur</i> <i>Consultations de recours spécialisées pour patients TDAH</i> <i>Consultations de recours spécialisées pour patients Bipolaires</i> <i>Responsable médicale des programmes psychothérapeutiques de groupe (Thérapie Comportementale et Dialectique, Psychoéducation)</i></p>	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
2015-2016	<p><b>Chef de clinique FMH</b> Service des spécialités Psychiatriques - Pr Aubry Unité Troubles de la Régulation Émotionnelle Recherche Unité du Sommeil</p>	Hôpitaux Universitaires de Genève
2013-2015	<p><b>Praticien Hospitalier titulaire</b> Service de Psychiatrie 2 – Pr Bertschy</p> <p><i>Responsabilité médicale d'une unité d'hospitalisation</i> <i>Consultations de recours spécialisées</i> <i>Groupes de Psychoéducation et de soutien émotionnel</i> <i>Responsable médical CUMP Bas-Rhin et coordinateur régional</i> <i>Consultations de liaison en neurologie, spécialité dans maladie de Parkinson (Pr Anheim et Pr Tranchant), bilans préopératoires</i> <i>Consultation de liaison en rhumatologie</i></p>	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
2009-2012	<p><b>Chef de Clinique – Assistant des Hôpitaux</b> Service de Psychiatrie 2 – Pr Bertschy</p>	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
2008–2009	<p><b>Interne DES en Psychiatrie</b></p>	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
2007-2008	<p><b>Année recherche</b> pour la réalisation du Master 2</p>	Unité Inserm 666 Strasbourg
2004–2007	<p><b>Interne DES en Psychiatrie</b> Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Centre Hospitalier d'Erstein, Hôpitaux Civils de Colmar</p>	

---

## 4. Principaux contrats de recherche

2019-	<b>ImAteM-TDA</b> Etude EEG-IRM de l'effet du méthylphénidate sur les symptômes attentionnels chez les patients adultes avec TDAH et les patients avec troubles de l'humeur : une étude contrôlée randomisée versus placebo <i>PHRC interrégional (300 000€)</i>	Investigateur principal
2018-	<b>AttLapse-TDA</b> Etude des mécanismes neuronaux sous-tendant les lapses attentionnels dans le trouble déficitaire de l'attention de l'adulte : vers un meilleur diagnostic clinique <i>Appel à Projet interne Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (55 000€)</i>	Investigateur principal
2017-	<b>EMO-TDA</b> Dysrégulation émotionnelle et cyclothymie chez les patients adultes avec TDAH : suivi de cohorte de patients pris en charge dans deux centres de référence. <i>Appel à Projet interne Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (45 000€)</i>	Investigateur principal
2016-	<b>Methysleep</b> Impact du traitement par méthylphénidate sur le sommeil de patients adultes avec trouble déficit de l'attention-hyperactivité (TDA-H) : une étude polysomnographique randomisée en cross-over. <i>Financement de l'association Impulse (association Suisse pour le TDAH) : 20 000 CHF</i>	Investigateur principal
2016-2020	Self And Time : temps, self et activités mentales spontanées chez les patients souffrant de troubles psychotiques (Fondation pour la Recherche Médicale)	Investigateur associé PI : A Giersch
2015-2017	iAdapt neuromod : Evaluation de la rTMS robotisée dans les dépressions résistantes	Investigateur Associé PI : J Foucher
2014-2016	SUCRE: Structural imagery in depression	Investigateur Associé PI : JL Martinot, Orsay
2014-2017	ACCRA : Etude des capacités d'attention soutenue, des ressources attentionnelles et des mécanismes de contrôle cognitif dans les troubles psychotiques ACCRA	Investigateur Associé PI : A Bonnefond

2014-2017	Functionnal and Neuroanatomic Connectivity in schizophrenia subtypes	Investigateur Associé PI : J Foucher
2013-2016	Les mécanismes psychopathologiques et cognitifs de la tachypsychie dans les troubles de l'humeur	Investigateur Associé PI : G Bertschy
2013-2016	PHRC STICODEP : Essai contrôlé randomisé comparatif de la tDCS vs tDCS placebo dans le traitement en add-on de l'épisode dépressif majeur chez des patients uni- et bipolaires	Investigateur Associé PI : E Haffen, Besançon
2010-2015	FeelinControl : Le sentiment de contrôler sa propre action : Quels mécanismes chez le volontaire sain et dans la pathologie mentale	Investigateur Associé PI : A Giersch

## 5. Montage de projet (projets soumis)

2020	AUTISEMO : La Thérapie Comportementale Dialectique pour le traitement de la Dérégulation Emotionnelle dans les Troubles du Spectre de l'Autisme sans Déficience Intellectuelle : Une étude randomisée contrôlée  Obtention d'une bourse de thèse pour Doha Bemmouna par le fond Neuroglia (2020-2024)	Co-Investigateur
2020	BLAST : Effet de la lumière bleue sur le connectome de l'agressivité dans le cerveau	Co-Investigateur PI : V Laurent-Gydé
2020	SAS : Evaluation d'un programme d'éducation thérapeutique visant la réduction de l'autostigmatisation des maladies mentales APPARA (recherche paramédicale)	Co-Investigateur PI : V Poussardin

---

## 6. Encadrement de la recherche

### Thèse de sciences

- 2019- Emilie Martz Co-encadrement avec Gilles Bertschy  
*Étude des caractéristiques cliniques et neuropsychologiques de la dérégulation émotionnelle chez les adultes présentant un trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)*
- Fin 2020 Doha Bemmouna Co-encadrement avec Luisa Weiner et Odile Rohmer  
*La Thérapie Comportementale Dialectique pour le traitement de la Dérégulation Emotionnelle dans les Troubles du Spectre de l'Autisme sans Déficience Intellectuelle : Une étude randomisée contrôlée.*  
Obtention d'une bourse de thèse par le Fond Neuroglia, début en octobre 2020

### Master 2

- 2018-2019 M2 Neuropsychologie Emilie Martz Co-direction avec Luisa Weiner  
*Caractérisation de la tachypsychie dans le Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) de l'adulte.*
- 2017-2018 M2 Neuropsychologie Amandine Flin Co-direction avec Luisa Weiner  
*TDAH chez l'adulte : quels liens entre symptomatologie clinique et dimensions neuropsychologiques ?*
- 2017-2018 M2 TCC Luza Bustamante Co-direction avec Luisa Weiner  
*Thérapie Comportementale Dialectique dans groupe pluridiagnostique avec troubles de la régulation émotionnelle.*
- 2017-2018 M2 Neuropsychologie Mathieu Chevassus Co-direction avec Luisa Weiner  
*TDAH chez l'adulte : approche neuropsychologique.*

*Obtention de bourses pour financer un Master 2 : Bourse Lilly Fondamental en 2019 et 2020*

### Thèses de médecine

- 2020 Sarah Muller et Floriane Bicego  
*Au-delà de la triade inattention/hyperactivité/impulsivité : analyse des domaines symptomatiques dans le TDAH de l'adulte, à partir de l'analyse factorielle d'un questionnaire.*
- En cours (fin 2020) Marc-André Goltzène  
*Impact du TDAH sur l'activité professionnelle.*
- En cours (fin 2020) Katerine Quéant  
*Suivi à un an d'une cohorte de patients adultes avec TDAH.*
- 2018 Lucile Rochotte  
*Épidémiologie descriptive d'une consultation spécialisée sur le Trouble du Déficit de l'Attention – Hyperactivité de l'adulte au Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg, et analyse de l'évolution des patients à un an.*



### **Mémoire de Diplôme d'Études Spécialisées en Psychiatrie**

2020	Charlotte Adam <i>Prise en charge d'une agitation résistante dans le cadre d'un trouble psychotique aigu.</i>
2019	Alexandre Courbon <i>Le « traitement retard », assurance contre la rechute dans la schizophrénie ? A propos d'une décompensation sous antipsychotique à action prolongée trimestriel.</i>
2018	Lucille Rochotte <i>Idées délirantes dans le Syndrome d'Asperger : réflexion autour d'un cas clinique.</i>
2014	Djamel Radji <i>Trouble bipolaire après une chirurgie d'exérèse d'une tumeur cérébelleuse : réflexion autour d'un cas.</i>
2012	Hélène Boucabeille <i>Une « dysmorphophobie »: Réflexion clinique et théorique, et application thérapeutique.</i>

## **7. Enseignement relatif à la recherche**

### **Master 2 Neuropsychologie Cognitive et Clinique**, Université de Strasbourg

UE Neuropsychologie des troubles psychiatriques.

Cours Troubles de l'humeur et TDAH (4 heures par an)

### **Master 2 Neurosciences cognitives**, Université de Strasbourg

Cours Troubles de l'humeur et sur TDAH (4 heures par an)

Participation au « **Séminaire de Recherche** » du DES de Psychiatrie

2 heures par an

### **Autres enseignements (synthèse) :**

- Cours pour le DES de psychiatrie et le 2<sup>e</sup> cycle des études médicales
- Formation médicale continue
- Responsable scientifique du Diplôme Inter-Universitaire « Le TDAH à tous les âges », Universités de Strasbourg, Lyon et Lille (création 2020-21)
- Co-responsable scientifique (avec Luisa Weiner) de la formation sur la Thérapie Comportementale Dialectique « Comment traiter les troubles de la régulation émotionnelle, l'approche par la TCD » (2 jours), Département de Formation Continue, Université de Strasbourg (création 2020-21)

---

## 8. Comité de lecture de Manuscrits scientifiques

Révision de manuscrit (peer reviewing) pour les revues suivantes

- Journal of Clinical Psychiatry
- Psychiatry and Clinical Neurosciences
- Journal of Affective Disorders
- Scientific Reports
- Acta Psychiatrica Scandinavica
- Translational Psychiatry
- Journal of Psychiatry Research
- Frontiers in Psychology
- Nordic Journal of Psychiatry
- Journal of Dual Diagnosis
- Biomed Research International
- Revista Brasileira de Psiquiatria
- Annals of Psychiatry and Mental Health
- Timing and Time Perception

## 9. Organisation de congrès

Membre du Comité local d'organisation du Congrès Français de Psychiatrie (Strasbourg, 2020)

Membre du Comité local d'organisation du Congrès de Psychiatrie et Neurologie de Langue Française (Strasbourg, 2013)

## 10. Bourses et prix

- |      |                                                                                                                                          |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2019 | Bourse de voyage de l'AFPBN pour l' <b>American Psychiatric Association Research Colloquium for Junior Investigators</b> , San Francisco |
| 2018 | Lauréat de la <b>Bourse de recherche Jean-Marie Warter</b>                                                                               |
| 2007 | Lauréat de l'Année Recherche pour la réalisation du Master 2 au cours de l'internat                                                      |

## 11. Sociétés savantes et Réseaux de recherche

- |              |                                                                                                                                                           |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2018-présent | Membre de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN)<br>Responsable de la section TDAH                         |
| 2018-présent | Vice-Président de l'Association Francophone Pharmaciens et Psychiatres (AF2P)<br>(Promotion et formation pour le conseil expertal en psychopharmacologie) |

2019-présent	Membre de l'American Psychiatric Association (APA)
2014-présent	Coordinateur du réseau Régional pour la Psychoéducation dans le Trouble Bipolaire
2014-présent	Membre de l'Association pour l'Enseignement de la Séméiologie Psychiatrique (AESP)
2005-2007	Président de l'association des internes en psychiatrie de Strasbourg

## 12. Collaborations nationales et internationales

Mes **collaborations locales** comprennent

- équipe « Lumière, rythmes, homéostasie du sommeil et neuropsychiatrie » (INCI, Equipe 9, Patrice Bourgin), dans le cadre de l'impact de la tachypsychie et du TDAH sur le sommeil et les rythmes circadiens
- équipe « Imagerie Multimodale Intégrative en Santé » (Icube, Jack Foucher) UMR CNRS 7357, dans le cadre de la conception du projet ImAteM-TDA et dans le cadre de collaborations sur la dépression résistante et la classification des troubles psychiatriques
- équipe de Fabrice Duval, au CH de Rouffach, dans le cadre d'études sur le TDAH
- Laboratoire de Psychologie des Cognitions (Luisa Weiner et Jean Audusseau), pour les études sur la psychothérapie cognitive et comportementale
- équipe Rythme, « vie et mort de la rétine » (INCI, Virginie Laurent-Gydé) pour un projet sur l'agressivité et la lumière bleue
- les collaborations locorégionales se structurent aussi par le PHRC interrégional ImAteM-TDA pour le recrutement de patients (Nancy, Colmar, Rouffach, Mulhouse).

Au niveau **national**, je collabore notamment pour des projets de recherche clinique sur le TDAH

- Régis Lopez (INSERM U1061 et CHU Montpellier)

Mes **collaborations internationales** comprennent

- Département de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires de Genève (Nader Perroud), pour les travaux sur le TDAH et le Trouble de la personnalité borderline
- Swiss Center for Affective Neuroscience (Tomas Ros) pour le projet Neurofeedback dans le TDAH
- Département de bio-ingénierie médicale de l'Université de Pise (Nicola Vanello), pour l'analyse vocale



## 2. PRODUCTION SCIENTIFIQUE

*En bleu, les articles discutés dans cette HDR, et présentés en annexe.*

### 1. Publications dans journaux à comité de lecture

#### 2020

Baggio S, Bayard S, Cabelguen C, Deseilles M, Gachet M, Kraemer C, Richard-Lepouriel H, Nicastro R, Bioulac S, Sauvaget A, **Weibel S**, Perroud N, Lopez R (2020) Diagnostic Accuracy of the French Version of the Adult Attention Deficit / Hyperactivity Disorder Self-Report Screening Scale for DSM-5 (ASRS-5). Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment (in press)

Foucher J, Gawlik M, Roth JN, de Billy C, Jeanjean LC, Obrecht A, Mainberger O, Clauss JM, Elowe J, **Weibel S**, Schorr B, Cetkovich M, Morra C, Rebok F, Ban TA, Bollmann B, Roser MM, Hanke MS, Jabs BE, Franzek EJ, Berna F, Pfuhlmann B (2020) Wernicke-Kleist-Leonhard phenotypes of endogenous psychoses: a review of their validity. Dialogues in Clinical Neurosciences 22:37–49.

Bertschy G, **Weibel S**, Giersch A, Weiner L (2020) Racing and crowded thoughts in mood disorders: A data-oriented theoretical reappraisal. L'Encephale 46(3):202-208

**Weibel S**, Menard O, Ionita A, Boumendjel M, Cabelguen C, Kraemer C, Micoulaud-Franchi J-A, Bioulac S, Perroud N, Sauvaget A, Carton L, Gachet M, Lopez R (2020) Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. L'Encephale 46:30–40.

Baggio S, Hasler R, Giacomini V, El-Masri H, **Weibel S**, Perroud N, Deiber M-P (2020) Does the Continuous Performance Test Predict ADHD Symptoms Severity and ADHD Presentation in Adults? Journal of Attention Disorders 24(6):840-848.

#### 2019

Euler S, Stalujanis E, Lindenmeyer HJ, Nicastro R, Kramer U, Perroud N, **Weibel S** (2019) Impact of Childhood Maltreatment in Borderline Personality Disorder on Treatment Response to Intensive Dialectical Behavior Therapy. Journal of Personality Disorders 30:1–19.

Rüfenacht E, Euler S, Prada P, Nicastro R, Dieben K, Hasler R, Pham E, Perroud N, **Weibel S** (2019) Emotion dysregulation in adults suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), a comparison with borderline personality disorder (BPD). Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation 6:11.

Weiner L, Flin A, Causin J-B, **Weibel S**, Bertschy G (2019) A case study of suicidality presenting as a restricted interest in autism Spectrum disorder. BMC Psychiatry 19:126.

---

Weiner L, Ossola P, Causin J-B, Desseilles M, Keizer I, Metzger J-Y, Krafes EG, Monteil C, Morali A, Garcia S, Marchesi C, Giersch A, Bertschy G, **Weibel S** (2019) Racing thoughts revisited: A key dimension of activation in bipolar disorder. [Journal of Affective Disorders](#) 255:69–76.

Weiner L, Perroud N, **Weibel S** (2019) Attention deficit hyperactivity disorder and borderline personality disorder in adults: a review of their links and risks. [Neuropsychiatric Disease and Treatment](#) 15:3115–3129.

Micoulaud-Franchi J-A, **Weibel S**, Weiss M, Gachet M, Guichard K, Bioulac S, Philip P, Jaussent I, Dauvilliers Y, Lopez R (2019) Validation of the French Version of the Weiss Functional Impairment Rating Scale-Self-Report in a Large Cohort of Adult Patients With ADHD. [Journal of Attention Disorders](#) 23:1148–1159.

**Weibel S**, Micoulaud-Franchi J-A, Brandejsky L, Lopez R, Prada P, Nicastro R, Ardu S, Dayer A, Lançon C, Perroud N (2019) Psychometric Properties and Factor Structure of the Short Form of the Affective Lability Scale in Adult Patients With ADHD. [Journal of Attention Disorders](#) 23:1079–1089.

Paasche C, **Weibel S**, Wittmann M, Lalanne L (2019) Time perception and impulsivity: A proposed relationship in addictive disorders. [Neuroscience & Biobehavioral Reviews](#) 106:182-201.

**Weibel S**, Lopez R, Micoulaud-Franchi J-A, Bioulac S, Lecendreux M, Bertschy G (2019) Overuse or underuse of methylphenidate in adults in France: commentary on Pauly et al. 2018. [British Journal of Clinical Pharmacology](#) 85(1):273-274.

Micoulaud-Franchi J-A, Coste O, Bioulac S, Guichard K, Monteyrol P-J, Ghorayeb I, Weaver TE, **Weibel S**, Philip P (2019) A French update on the Self-Efficacy Measure for Sleep Apnea (SEMSA) to assess continuous positive airway pressure (CPAP) use. [Sleep Breathing Physiology and Disorders](#) 23(1):217-226.

## **2018**

**Weibel S**, Nicastro R, Prada P, Cole P, Rüfenacht E, Pham E, Dayer A, Perroud N (2018) Screening for attention-deficit/hyperactivity disorder in borderline personality disorder. [Journal of Affective Disorders](#) 226:85–91.

Micoulaud-Franchi J-A, Faugere M, **Weibel S**, Faget C, Lancon C, Richieri R, Cermolacce M (2018) Toward a transdiagnostic tool to evaluate depressive symptoms across mental disorders: validation of the Calgary Depression Rating Scale in patients with major depressive disorder. [Psychiatry Research](#) 268:68–71

Foucher JR, Zhang YF, Roser M, Lamy J, De Sousa PL, **Weibel S**, Vidailhet P, Mainberger O, Berna F (2018) A double dissociation between two psychotic phenotypes: Periodic catatonia and cataphasia. [Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry](#) 86:363–369.

Weiner L, **Weibel S**, Gurgel W de S, Keizer I, Gex-Fabry M, Giersch A, Bertschy G (2018) Measuring racing thoughts in healthy individuals: The Racing and Crowded Thoughts Questionnaire (RCTQ). [Comprehensive Psychiatry](#) 82:37–44.

Nicastro R, Desseilles M, Prada P, **Weibel S**, Perroud N, Gex-Fabry M (2018) Subjective Distress Associated with Adult ADHD: evaluation of a new self-report. ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders 10(1):77-86.

Weiner L, Garcia-Krafes E, Garcia S, Berthomier C, Morali A, Metzger J-Y, **Weibel S**, Javelot H, Bertschy G (2018) IDEM-dépression : caractéristiques et évaluation d'un groupe ouvert combinant psycho-éducation et thérapie cognitivo-comportementale. L'Encéphale 44(2):141-147.

## 2017

Martin B, Franck N, Cermolacce M, Falco A, Benair A, Etienne E, **Weibel S**, Coull JT, Giersch A (2017) Fragile temporal prediction in patients with schizophrenia is related to minimal self disorders. Scientific Reports 7:8278.

Perroud N, Badoud D, **Weibel S**, Nicastro R, Hasler R, Küng A-L, Luyten P, Fonagy P, Dayer A, Aubry J-M, Prada P, Debbané M (2017) Mentalization in adults with attention deficit hyperactivity disorder: Comparison with controls and patients with borderline personality disorder. Psychiatry Research 256:334–341.

Wirth T, **Weibel S**, Montaut S, Bigaut K, Rudolf G, Chelly J, Tranchant C, Anheim M (2017) Severe early-onset impulsive compulsive behavior and psychosis in PLA2G6-related juvenile Parkinson's disease. Parkinsonism and Related Disorders 41:127–129.

**Weibel S**, Jermann F, Weiner L, Nicastro R, Ardu S, Pham E, Hasler R, Dayer A, Prada P, Perroud N (2017) Insomnia in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparison with borderline personality disorder population in a clinical setting and control participants. Comprehensive Psychiatry 76:119–128.

Berna F, Séverac F, Sauleau E-A, Meyer N, **Weibel S** (2017) NMDAR antibodies in first episode psychosis: conclusions too inflammatory given results? Lancet Psychiatry 4:356.

**Weibel S**, Vidal S, Olié E, Hasler R, Torriani C, Prada P, Courtet P, Guillaume S, Perroud N, Huguelet P (2017) Impact of child maltreatment on meaning in life in psychiatric patients. Psychiatry Research 251:204–211.

## 2016

Michel B, Cormerais Q, Rybarczyk-Vigouret M-C, **Weibel S**, Bertschy G, Javelot H, Beck M (2016) Far Away From Cities, More Limited Access to Mood Stabilizers: An Analysis On The Basis of the French Insurance Healthcare Database in Alsace. ARC Journal of Psychiatry 1:9–13.

Cole P, **Weibel S**, Nicastro R, Hasler R, Dayer A, Aubry J-M, Prada P, Perroud N (2016) CBT/DBT skills training for adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Psychiatria Danubina 28:103–107.

Bertschy G, Velten M, **Weibel S** (2016) Major Depression: Does Gender Influence the Risk of Recurrence? A Systematic Review. The European Journal of Psychiatry 30 (1): 7–27.

---

**Weibel S**, Bertschy G (2016) Dépression mixte : quoi de nouveau dans le et DSM 5 : une revue critique. L'Encéphale 42(1):90-8.

### **Avant 2015**

**Weibel S**, Lalanne L, Riegert M, Bertschy G (2015). Efficacy of High-Dose Baclofen for Alcohol Use Disorder and Comorbid Bulimia: A Case Report. Journal of Dual Diagnosis 11(3-4):203-4.

**Weibel S**, Poncelet P, Capobianco A, Dufour A, Brochard R, Delevoye-Turrell Y, Ott L, Giersch A. (2015) Adaptations to supraliminal and subliminal haptic distortions, and relationships with feeling of control. Consciousness and Cognition 7(35),16-29

**Weibel S**, Giersch A, Dehaene S, Huron C (2013) Task Set priming with phonological and semantic tasks. Consciousness and Cognition 22(2), 517 527.

**Weibel S**, Mallaret M, Bennouna-Greene M, Bertschy G. (2012) A case of acute psychosis after buprenorphine withdrawal: abrupt versus progressive discontinuation could make a difference. Journal of Clinical Psychiatry 73(6):e756.

### **Soumis/En révision**

Foerster F, **Weibel S**, Poncelet PE, Capobianco A, Dufour A, Delevoye-Turrell Y, Giersch A. Lost in the noise: Volatility of subliminal haptic feedbacks alters the feeling of control in schizophrenia.

Martz E, Bertschy G, Kraemer C, **Weibel S**, Weiner L. Beyond motor hyperactivity: racing thoughts are an integral symptom of adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder that is associated with cyclothymia and insomnia.

Bicego F, Muller S, Martz E, Costache E, Kraemer C, Bertschy G, Lopez R, Weiner L, **Weibel S**. Beyond the triad inattention/hyperactivity/impulsivity. Analysis of symptomatic domains in adult ADHD, from a factor analysis and a self-reported questionnaire validation.

## **2. Publications dans journaux sans comité de lecture**

Quiles C, Micoulaud-Franchi J-A, **Weibel S** (2016). La sémiologie psychiatrique éclairée par les sciences cognitives. Annales Médico-psychologiques 174:211–215.

Debien V, Dalmas MC, Taquet MC, Maire C, **Weibel S**, Dietemann JL, Goichot B (2015) Le syndrome de lésion réversible du corps calleux (RESLES) : une cause rare d'hallucinations d'origine médicamenteuse. La revue de Médecine Interne décembre 2015

**Weibel S** (2007) Relations entre trouble bipolaire et schizophrénie. Entités distinctes, continuum, unicité ? Les données récentes de la littérature. Revue Française de Psychiatrie et de Psychologie Médicale 9:110.



### 3. Chapitres de livres

Perroud N, **Weibel S**, Aubry JM, Dayer A. (2016) Epigenetics of attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), in: Neuropsychiatric Disorders and Epigenetics, Editors, Yasui, Peedicayil & Grayson

Aubry JM, **Weibel S**, Bertschy G (2014) Les états mixtes, in : Les troubles bipolaires maniaco-dépressifs, sous la direction de M. Bourgeois, C. Gay, C. Henry et M. Masson, Editions : Lavoisier / coll. Médecine-Sciences.

**Weibel S**, Bertschy G (2014) Traitement des états mixtes, in : Pharmacothérapie des troubles bipolaires, sous la direction de Jean-Michel Aubry, François Ferrero et Nicolas Schaad, 2<sup>e</sup> Ed., Médecine & Hygiène.

Giersch A, Lalanne L, Van Assche M, **Weibel S**, Foucher J, Delevoye-Turrell Y, Elliott M (2009) Perception du temps et schizophrénie, Actes Journée Recherche en psychiatrie, Strasbourg.

#### *Livre grand public*

Desseilles M, Perroud N, **Weibel S** (2020) Manuel de l'hyperactivité et du déficit de l'attention : Le TDAH chez l'adulte. Eyrolles.

### 4. Communications

#### *Congrès internationaux*

##### Communications orales

Foucher JR, Robert A, de Billy C, **Weibel S**, Bertschy G, Mainberger O, de Sousa PL (2018) Improved functional brain anomalies after personalized rTMS relative to classical rTMS and tDCS in resistant depression. 3rd European Conference on Brain Stimulation in Psychiatry, Lyon

**Weibel S**, Weiner L, Ossola P, Causin JB, Kraemer C, Bertschy G, (2018) Tachypsychie chez les adultes atteints de TDAH: un symptôme négligé, associé à l'instabilité de l'humeur et à l'insomnie. 5ème Colloque International en Langue Française sur le TDAH, Lausanne

Euler S, Stalujanis E, Lindenmeyer H, Kraemer U, Perroud N, **Weibel S** (2018) Does Childhood Trauma in Borderline Personality Disorder Affect Treatment Response to Dialectical Behavior Therapy? 49th Society of Psychotherapy Research (SPR) International Annual Meeting, Amsterdam

**Weibel S**, Jermann F, Nicastro R, Cole P, Dayer A, Prada P, Aubry JM, Perroud N (2016) Troubles du sommeil dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDA-H) de l'adulte : quelle spécificité ? 4ème Colloque International en Langue Française sur le TDAH, Bruxelles

---

Bacqué MF, Metz C, Nicot C, **Weibel S**, Sarrouge-Bittard FM, Etienne C, Bertschy G (2015) An integrated groups organization with bipolar patients and close relatives: enhancing illness understanding with an innovative psychosocial appliance. 2<sup>nd</sup> European Congress for Social Psychiatry, Geneva

Communications écrites (posters)

Weiner L, **Weibel S** (2019) Dialectical Behavior Therapy in a high-functioning adult with autism spectrum disorder. 9th World Congress of Behavioral and Cognitive Therapies, Berlin June 2019

Chevassus M, Marques-Carneiro E, **Weibel S**, Weiner L, Pham BT, Bonnefond A (2019) Attentional Lapses in Healthy Subjects with Inattentive Traits: An Electrophysiological Approach. ICPS Paris International Convention on Psychological Science

Foucher JR, Robert A, de Billy C, **Weibel S**, Bertschy G, Mainberger O, de Sousa PL (2018) Improved functional brain anomalies after personalized rTMS vs. classical rTMS & tDCS in treatment resistant depression

Baggio S, Hasler R, Giacomini V, El-Masri H, **Weibel S**, Perroud N, Deiber MP (2018) Contribution of the Continuous Performance Test in the evaluation of adult ADHD symptom severity and presentation, SSBP Berne

Kosel M, Gerber F, **Weibel S**, Nicastro R, Perroud N (2018) Prevalence of self-reported autism spectrum disorders (ASD) in adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) IASSID 2018

Flin A, Weiner L, Kraemer C, Bertschy G, **Weibel S** (2018) Les adultes avec TDAH ont-ils des troubles attentionnels ? Résultats d'une étude de cohorte française. 5<sup>ème</sup> Colloque International en Langue Française sur le TDAH, Lausanne 2018

Rochotte L, Weiner L, Kraemer C, Bertschy G, **Weibel S** (2018) Epidémiologie descriptive d'une consultation spécialisée sur le TDA-H de l'adulte au CHRU de Strasbourg, et analyse de l'évolution à un an. 5<sup>ème</sup> Colloque International en Langue Française sur le TDAH, Lausanne 2018

Micoulaud-Franchi JA, **Weibel S**, Gachet M, Guichard K, Bioulac S, Philip P, Weiss MD, Jausent I, Dauvilliers Y, Lopez R (2018) Validation de la version française de l'échelle de retentissement fonctionnel du TDAH de l'adulte (WFIRS-s) dans une cohorte clinique d'adultes souffrant de TDAH. 5<sup>ème</sup> Colloque International en Langue Française sur le TDAH, Lausanne 2018

Weiner L, Ramos-Siegel N, Gurcai G, **Weibel S**, Bertschy G, Bourgin P, Kilic-Huck U (2018) Racing thoughts in insomnia are associated with insomnia severity and mood instability: towards a better characterisation of a key clinical symptom? 24th Congress of the European Sleep Research Society (September 25 - 28, 2018) Basel, Switzerland

Weiner L, Ossola P, Causin JB, Kraemer C, Bertschy G, **Weibel S** (2018) Racing thoughts in adults with ADHD: a neglected symptom associated with mood instability and insomnia, EPA 1- March 2018 Nice

Weiner L, Giersch A, Bertschy G, **Weibel S** (2018) Does Time Speed Up When Thoughts Race? The Experience of Time in Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder. EPA 1- March 2018 Nice

Weiner L, Giersch A, Bertschy G, **Weibel S** (2017) Does Time Speed Up When Thoughts Race? The Experience of Time in Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder. First Conference of the Timing Research Forum 23-25 octobre Strasbourg

Anne Giersch, Brice Martin, Patrick Poncelet, **Sébastien Weibel**, Nicolas Franck, Jenny Coull (2017) Impaired Time Prediction as a Mechanism for Agency and Body Ownership Disorders? 16th International Congress on Schizophrenia Research

**Weibel S**, Vidal S, Halser R, Olié E, Courtet P, Guillaume S, Perroud N, Huguelet P (2016) Child maltreatment alters meaning in life in adult psychiatric patients: an indirect effect mediated by psychopathologic dimension of depression. Congress of International Society for Affective Disorders - ISBD, Amsterdam juillet 2016

Cole P, Kaby V, Blin S, Prada P, **Weibel S**, Nicastro R, Hasler R, Aubry JM, Perroud N (2016) Mise en place d'une thérapie comportementale dialectique (TCD) groupale et individuelle pour des patients souffrants de trouble déficit d'attention-hyperactivité (TDA-H) chez l'adulte. Colloque francophone sur le TDAH, Bruxelles

Poncelet P, **Weibel S**, Delevoye-Turrell Y, Capobianco A, Dufour A, Brochard R, Ott L, Giersch A (2015). Feeling of control in schizophrenia and bipolar disorder after subliminal haptic distortions. Schizophrenia research Congress, Colorado Springs

Poncelet P, **Weibel S**, Capobianco A, Dufour A, Brochard R, Delevoye-Turrell Y, Ott L, Giersch A (2014). Is the feeling of control sensitive to temporal based haptic distortions? A study on adaptive motor mechanisms. Conscious experience of time: its significance and interpretation in neuroscience and philosophy, Berlin

**Weibel S**, Mallaret M, Bennouna-Greene M, Bertschy G (2013) A case of acute psychosis after buprenorphine withdrawal: abrupt versus progressive discontinuation could make a difference. Congress of European Psychiatric Association, Nice.

**Weibel S**, Capa R, Huron C, Giersch A (2012) Exogenous attention modulates unconscious task-set priming. Neurocog 2012: Consciousness and Cognitive control, Bruxelles, 3 et 4 décembre 2012.

**Weibel S**, Giersch A, Dehaene S, Huron C (2010) Unconscious task set priming. Psychonomics Society Meeting, St Louis, Missouri, USA.

### **Congrès nationaux**

#### Communications orales

**Weibel S.** (2020) TDAH de l'adulte : évaluation et traitement. Congrès de l'Encéphale, Paris

**Weibel S**, Weiner L (2019) le modèle et les concepts de la Thérapie Dialectique Comportementale. Congrès Français de Psychiatrie, Nice

**Weibel S**, Bonnefond A (2019) Quand l'attention "décroche" : mécanismes électrophysiologiques des lapses attentionnels, et application au TDAH et aux autres troubles psychiatriques. 7e journées de la FMTS, Strasbourg

---

**Weibel S**, La prise en charge du TDAH de l'adulte vue de Suisse et de France, Congrès Français de Psychiatrie, Nantes

**Weibel S**, La dépression mixte, Journée de l'APHAL, Nancy

**Weibel S**, MA Golzene, Le cas particulier du TDAH chez l'adulte, impact du et sur le travail ? Journée d'information pour les professionnels de la Santé au Travail, Illkirch

**Weibel S**, Le traitement de la dépression bipolaire résistante, Journées Pharmacopsy, Erstein

**Weibel S**, Jermann F, Nicastro R, Cole P, Dayer A, Prada P, Aubry JM, Perroud N (2016) Troubles du sommeil dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDA-H) de l'adulte : quelle spécificité ? Journées de recherche en psychiatrie Vaud-Genève

Cole P, Kaby V, Blin S, Prada P, **Weibel S**, Nicastro R, Hasler R, Aubry JM, Perroud N (2016) Mise en place d'une thérapie comportementale dialectique (TCD) groupale et individuelle pour des patients souffrants de trouble déficit d'attention-hyperactivité (TDA-H) chez l'adulte. Journées de recherche en psychiatrie Vaud-Genève

Debien V, Dalmas MC, Taquet MC, Maire C, **Weibel S**, Dietemann JL, Goichot B (2015) Le syndrome de lésion réversible du corps calleux (RESLES) : une cause rare d'hallucinations d'origine médicamenteuse. 72e Congrès De La Société Nationale Française De Médecine Interne, Tours

**Weibel S**, Bertschy G (2014) : DSM-5 et dépression mixte, CPNLF, Bordeaux

**Weibel S** (2013) : Nouvel usage des IMAO, Apéripsy, Strasbourg

**Weibel S**, Vidailhet P (2008) De la schizophrénie aux troubles bipolaires. 2° Rencontres "Actu santé mentale" sur les troubles bipolaires (Centre Hospitalier d'Erstein).

**Weibel S**, Vidailhet P (2006) (16 nov) : Revue de la littérature sur les relations entre troubles bipolaires et schizophrénie. Colloque de la Société de Psychiatrie de l'Est : L'Humeur en Psychiatrie, Colmar.

#### Communications écrites (posters)

Martz E, Kraemer C, Rochotte L, Bertschy G, **Weibel S**, Weiner L (2019) Approche Neuropsychologique de la Tachypsychie dans le TDAH de l'adulte, Congrès Français de Psychiatrie, Nice

Durpoix A, Bemmouna D, **Weibel S**, Weiner L (2019) Thérapie Comportementale et Dialectique (TCD) Évaluation de la faisabilité et de l'efficacité en milieu hospitalier français. Congrès Français de Psychiatrie, Nice

Jeanjean LC, Mainberger O, de Billy C, Landré L, Blanc F, **Weibel S**, Bertschy G, Foucher JR. (2019) Clinical Features and Treatment Response of an Anergic Chronic Depression: the CADOT Study. Journées de la Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Strasbourg 2019

Rochotte L, Weiner L, Kraemer C, Bertschy G, **Weibel S** (2019) Epidémiologie descriptive d'une consultation spécialisée sur le TDA-H de l'adulte au CHRU de Strasbourg, et analyse de l'évolution à un an. Congrès de l'Encéphale, Paris 2019

Baggio S, Hasler R, Giacomini V, El-Masri H, **Weibel S**, Perroud N, Deiber MP (2018) Contribution of the Continuous Performance Test in the evaluation of adult ADHD symptom severity and presentation. Congrès de la Société Suisse de Psychiatrie Biologique, Berne 5 septembre 2018

Zhang Y, Roser M, Mainberger O, Lamy J, de Sousa P L, Vidailhet P, **Weibel S**, Berna F, Foucher JR (2017) Une double dissociation entre deux phenotypes de psychose : la catatonie periodique et la cataphasie, Congrès Français de Psychiatrie, Lyon

Javelot H, Rochotte L, Eisele D, Choix A, Rangoni F, Causin JB, **Weibel S**, Bertschy G (2016) Recours au monitoring thérapeutique pour les psychotropes : retour sur une évaluation multicentrique. Congrès PIC, Dijon

Weiner L, Li Chen Che M, Bertschy G, **Weibel S** (2016) Les groupes de psychoéducation pour le trouble bipolaire du point de vue du patient : Apports de l'analyse qualitative à la compréhension de ses mécanismes actifs. Congrès Français de Psychiatrie, Montpellier

**Weibel S**, Jermann F, Weiner L, Nicastro R, Pham E, Dayer A, Prada P, Perroud N (2016). Troubles du sommeil dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDA-H) de l'adulte : quelle spécificité ? Congrès de la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil, Strasbourg

Radji D, Weiner L, Foucher J, Bertschy G, **Weibel S** (2014) Trouble bipolaire déclenché par une hydrocéphalie par lésion cérébelleuse. Congrès Français de Psychiatrie, Nantes

**Weibel S**, Bertschy G (2014) Dépression mixte dans le DSM 5 : y a-t-il du nouveau ? Congrès Français de Psychiatrie, Nantes

**Weibel S**, Vidailhet P, Foucher J, Danion JM (2008). Comprendre les relations entre trouble bipolaire et schizophrénie : dichotomie, unicité, continuum, hétérogénéité ? 6<sup>e</sup> Congrès de l'Encéphale, Paris.

### ***Conférences grand public***

**Weibel S**, Giacomini F (2019). L'adolescent TDAH, caractéristiques et accompagnement. Journées de l'Association Typik-Atypik, Strasbourg

**Weibel S** (2018). Tous HyperActifs ? Pint of Science, dans le cadre de la semaine de la science, Strasbourg

**Weibel S** (2017). Quand le petit TDAH devient grand... Conférence Neurex Grand Public, Strasbourg



## 3. RETROSPECTIVE DE LA RECHERCHE

### Objectifs de la recherche passée

---

Mes travaux de recherche ont été menés dans plusieurs champs de la psychiatrie, avec comme point commun les méthodes d'étude des troubles psychiatriques par les sciences cognitives et la neuropsychologie. Cette partie va reprendre les différents domaines dans lesquels mes travaux se sont inscrits, et décrire l'évolution de mes recherches. J'ai commencé mon parcours de recherche avec les interactions entre processus conscients et non conscients dans la perspective de l'étude des mécanismes cognitifs en jeu dans la schizophrénie, puis dans la lignée de ma spécialisation clinique de psychiatre, dans les troubles de l'humeur, le TDAH de l'adulte et ses comorbidités de type dysrégulation émotionnelle.

Lors de ma thèse en neurosciences, j'ai étudié comment des stimuli non conscients influencent des opérations cognitives complexes, habituellement associées à des processus conscients. La conscience est la capacité d'appréhender de manière subjective les phénomènes du monde extérieur et de notre fonctionnement mental (Baars, 1988). Elle est une fonction qui est classiquement associée au maintien des buts à long terme, au sentiment de contrôle de ses propres actions (Dijksterhuis and Aarts, 2010). L'objectif de la thèse a été de mieux comprendre les mécanismes en jeu dans l'intégration de phénomènes non conscients dans la préparation d'une tâche cognitive (task set) et le sentiment de contrôle. Le travail expérimental de la thèse s'est fait chez le sujet sain, mais a été guidé par les questions de recherche de l'équipe de Anne Giersch dans la schizophrénie. La préparation d'une tâche et le sentiment de contrôle semblent altérés dans la schizophrénie (Bullen and Hemsley, 1987; Daprati et al., 1997; Kircher and Leube, 2003), avec une expression symptomatique pouvant être la symptomatologie déficitaire (ex.: difficulté à initier une action) ou le syndrome d'influence (ex.: sentiment d'être influencé par une force extérieure).

Mon activité clinique a guidé ensuite mes intérêts de recherche, et je me suis intéressé à la question du trouble bipolaire et notamment de la problématique des états mixtes, dans une perspective clinique de la meilleure identification des états dépressifs mixtes, c'est-à-dire associant des

---

caractéristiques hypomanes (Bertschy et al., 2007), grâce à l'étude des critères diagnostiques et à l'identification de certains symptômes, et en premier lieu la tachypsychie (sentiment subjectif d'accélération de la pensée).

Enfin, mon expertise clinique s'est portée sur le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) de l'adulte, parce que nombre de ces patients ont des caractéristiques de fluctuations émotionnelles et d'accélération de la pensée qui miment un trouble bipolaire. J'ai ainsi exploré un champ de la psychiatrie encore très peu investi et peu connu par les psychiatres en France. Ma recherche a dès lors visé à décrire des variables psychopathologiques associées au TDAH de l'adulte (troubles du sommeil, labilité émotionnelle), identifier les limites diagnostiques avec des troubles fréquemment associés, notamment à partir de données récoltées et analysées lors de mon séjour post-doctoral aux Hôpitaux Universitaires de Genève.

Je reprendrai ces trois domaines de recherche dans trois parties successives. Les concepts seront introduits progressivement, et je proposerai un résumé des principales publications. Les publications sont reproduites en annexe.



## Partie 1 : Influences non conscientes sur des processus mentaux complexes

---

(travaux issus du doctorat)

### LISTE DES PUBLICATIONS

1. **Weibel S**, Giersch A, Dehaene S, Huron C (2013) Unconscious task set priming with phonological and semantic tasks. *Consciousness and Cognition* 22:517–527.
2. **Weibel S**, Poncelet PE, Delevoeye-Turrell Y, Capobianco A, Dufour A, Brochard R, Ott L, Giersch A (2015) Feeling of control of an action after supra and subliminal haptic distortions. *Consciousness and Cognition* 35:16–29.
3. Foerster F, **Weibel S**, Poncelet PE, Capobianco A, Dufour A, Delevoeye-Turrell Y, Giersch A (en prep.) Lost in the noise: Volatility of subliminal haptic feedbacks alters the feeling of control in schizophrenia

Mon travail de recherche a débuté avec l'utilisation de la méthodologie de la psychologie expérimentale, à laquelle je me suis formé, pour explorer l'hypothèse de l'altération de l'impact des processus non conscients sur des processus conscients dans le domaine de la schizophrénie. L'objectif a été de développer des paradigmes expérimentaux qui permettraient d'être appliqués aux patients.

La schizophrénie est caractérisée d'une part par des symptômes positifs comme le délire ou les hallucinations, présents de manière plus intense lors des phases aiguës de la maladie, dont l'expression la plus caractéristique est le syndrome d'influence, dans lequel le patient a l'impression d'être contrôlé par une force extérieure à lui. D'autre part les patients présentent des symptômes dits négatifs, comme l'émoussement affectif, l'indifférence affective et l'apragmatisme, entraînant notamment un manque d'initiative, une perte de la volonté, un manque de motivation, jusque dans des actes simples de la vie courante. La ligne de recherche de l'unité Inserm (unité 666 puis 1114) dans laquelle j'ai réalisé mon Master 2 puis ma thèse de sciences est l'exploration des troubles cognitifs comme marqueur intermédiaire entre anomalies physiologiques et symptômes cliniques. Les déficits cognitifs jouent un rôle important dans la symptomatologie et ont des conséquences non négligeables sur la vie quotidienne des patients (Keefe and Eesley, 2009). Ils demeurent généralement présents tout au long de la vie du patient, et sont la cause d'un handicap persistant et sévère (Green et al., 2000), qui affecte les capacités de réinsertion et de vie sociale. Dans la ligne de recherche de l'unité, la schizophrénie a notamment été appréhendée comme un trouble impliquant les processus de la conscience. En premier lieu, ce déficit des processus conscients a été étudié dans les troubles de la

---

mémoire, avec l'observation que la mémoire épisodique était spécifiquement altérée alors que la mémoire sémantique était préservée (revue dans Danion et al., 2007), avec une perturbation globale de l'expérience subjective associée à la récupération des souvenirs chez les patients avec schizophrénie. Ce déficit pourrait contribuer à une altération de la conscience de soi, notamment par le biais d'un dysfonctionnement de la mémoire autobiographique (Sass and Parnas, 2003; Berna et al., 2016). Le rôle des mécanismes d'accès à la conscience a également été évoqué avec une préservation de processus automatiques (comme le priming), et des anomalies de l'accès conscient (Dehaene et al., 2003; Del Cul et al., 2006). Enfin, il a été suggéré que c'est l'attribution consciente de l'origine d'une action (attribuer l'action à un autre plutôt qu'à soi, par le biais d'une anomalie de la prédiction) qui pouvait expliquer la survenue de certains symptômes comme le délire d'influence (Daprati et al., 1997; Franck et al., 2001; Jeannerod, 2009a). Les travaux les plus précoces ont suggéré que les patients avaient une prédiction du mouvement préservée dans sa composante automatique, mais altérée quand les processus conscients entrent en jeu (Delevoeye-Turrell et al., 2002; Knoblich et al., 2004). Cependant les études suivantes de l'unité ont suggéré des anomalies de la planification automatique de séquences motrices (Delevoeye-Turrell et al., 2003, 2007). De plus, des études impliquant la perception du temps, ont montré que si les patients présentaient des altérations de la détection consciente d'une asynchronie temporelle, ils avaient aussi une sensibilité anormale à des asynchronies non détectables consciemment (Lalanne et al., 2012b, 2012a). Les études dans le champ de la mémoire des visages ont aussi suggéré, chez les patients souffrant de schizophrénie, des anomalies des processus qui sous-tendent le sentiment de familiarité, qui est basé sur des mécanismes plus automatiques que ceux associés à la mémoire épisodique (Martin et al., 2011; Tiberghien et al., 2015). Ces études posaient la question des processus non conscients dans la schizophrénie.

Au total, nous souhaitons développer des paradigmes expérimentaux pour évaluer le rôle de stimuli non conscients sur les processus cognitifs conscients qui semblent problématiques dans la schizophrénie, comme l'initiation d'un traitement cognitif. Un tel déficit d'initiation pourrait être lié aux troubles de la mémoire épisodique ou aux symptômes négatifs (première étude), ou la capacité de contrôler son action, potentiellement à l'origine de symptômes délirants (seconde étude). La troisième étude a repris le paradigme moteur pour l'appliquer à des patients avec schizophrénie ou trouble bipolaire.

### Publication 1

**Weibel S**, Giersch A, Dehaene S, Huron C.

Unconscious task set priming with phonological and semantic tasks.

*Consciousness and Cognition*, 2013, 22(2), 517-527. IF=3.103 (2013)

Pour mettre en route une stratégie cognitive (par exemple réaliser un traitement sémantique d'un mot pour le mémoriser), il faut transformer un but général en procédures abstraites, et les initier. C'est par la notion de 'task set' (Sakai, 2008) que nous avons opérationnalisé cette notion de stratégie cognitive. Il est possible de répondre plus rapidement à un stimulus quand nous avons une connaissance préalable des caractéristiques de ce stimulus, ou du type de mouvement que nous aurons à faire. Cette facilitation du comportement repose sur la capacité de représenter l'information préalable avant la survenue du stimulus ou du mouvement. Un *set* attentionnel est la définition de la représentation de cette information préalable impliquée dans la sélection du stimulus ou de la réponse pertinente pour la tâche (Corbetta and Shulman, 2002). Un task set est une extension de ce concept, en tant que représentation d'une information concernant la tâche devant être effectuée. Pour optimiser la réalisation de la tâche, le système doit sélectionner les éléments pertinents pour l'exécution de la tâche à venir et faire des liens entre eux. Le task set correspond à la notion d'une mise en place d'un contrôle interne de la configuration mentale (*'internal control settings'*). Au total, un task set est une configuration de processus cognitifs qui sont activement mis en route et maintenus dans le but d'effectuer une tâche cognitive ultérieure (Sakai, 2008). La configuration peut regrouper des dispositions perceptives, cognitives ou de réponse, qui sont prédites comme pertinentes pour la tâche.

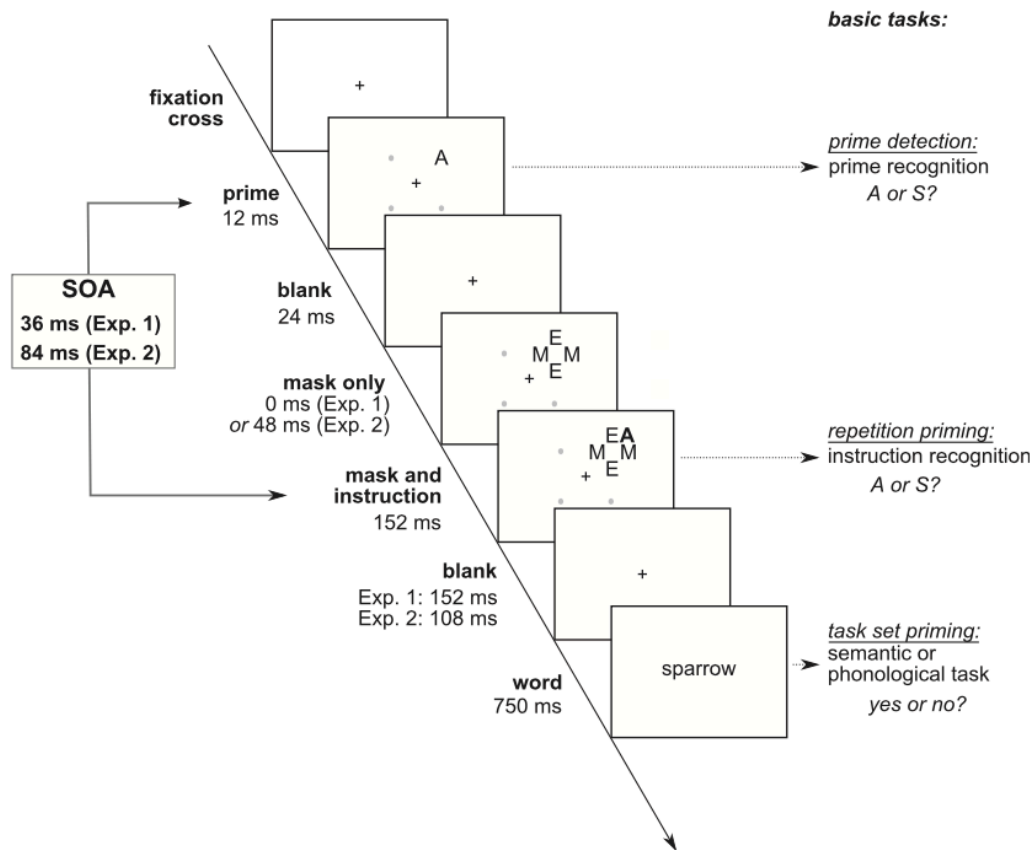
Le task set est un processus de contrôle et est associé à un traitement conscient de l'information. Selon les modèles théoriques de la conscience, la possibilité qu'un stimulus non conscient puisse influencer ce traitement est discuté. Par exemple, dans le modèle de l'espace de travail neuronal global (Baars, 1988; Dehaene and Naccache, 2001), le modèle prévoit qu'il n'est pas possible pour un stimulus non conscient d'influencer lui-même les mécanismes de contrôle descendant. Si un stimulus non conscient modifie le contrôle cognitif qui lui est appliqué, cela implique la formation d'une boucle fermée (ascendante et descendante). Une telle boucle, dans le modèle de l'espace de travail neuronal global, implique une réverbération qui conduit à une 'ignition', et donc une perception consciente. Ainsi, une instruction présentée non consciemment ne devrait pas pouvoir avoir d'influence sur les processus de contrôle. Pourtant, des premières études avaient suggéré que des stimuli subliminaux pouvaient modifier l'initiation d'un task set (Mattler, 2006; Lau and Passingham, 2007; Zhou and Davis,

---

2012). Cependant, il existait dans ces études des limites méthodologiques. Tout d'abord, le masquage, la méthode permettant la diminution de la visibilité du stimulus, était potentiellement insuffisant, et l'effet observé pouvait être attribué à la persistance d'une visibilité consciente. Ensuite, les études utilisaient la méthode d'amorçage, c'est-à-dire qu'un indice subliminal facilitait un traitement cognitif induit par un deuxième stimulus conscient, ce qui se traduit par une réduction du temps de réponse ou une amélioration de l'exactitude des réponses. Or, il était difficile de distinguer quel traitement cognitif était facilité par le stimulus subliminal. Il pouvait s'agir de l'initiation du task set, correspondant à un amorçage de haut niveau (amorçage du task set), mais aussi une facilitation de l'identification de l'indice correspondant alors à un amorçage perceptif, ou de répétition.

Nous souhaitons mettre en place un paradigme permettant de vérifier qu'un stimulus non conscient pouvait influencer l'initiation d'un task set de haut niveau (qui nécessite de se préparer à différents types de traitements lexicaux), et dans quelles circonstances, notamment temporelles, cette modification non consciente du task set pouvait survenir.

Dans notre paradigme, les sujets devaient faire un traitement sémantique ou phonologique sur un mot (Figure 1). Ces deux tâches ont été choisies car elles nécessitaient le choix d'une stratégie cognitive non automatique pour le traitement des mots, et obligeaient à préparer le traitement du mot en amont de l'apparition de celui-ci. La préparation de la tâche était indiquée par une lettre apparaissant préalablement (instruction explicite). Une amorce subliminale (prime subliminal), présenté juste avant l'indice était congruente (identique) ou incongruente à la lettre d'instruction explicite. Les deux expériences différaient par l'intervalle de temps entre le l'indice subliminal et l'instruction explicite consciente (SOA: stimulus onset asynchrony), de 36 ou 84 ms. Les participants effectuaient d'abord la tâche principale "d'amorçage de task set" ("task set priming"), dans laquelle ils devaient porter soit un jugement phonologique (est-ce que le mot est bisyllabique ou non ?), soit un jugement sémantique (est-ce que le mot correspond à un objet animé / inanimé) sur le mot qui apparaissait plus tard, selon l'instruction. Ensuite, dans une tâche contrôle les sujets devaient, avec les mêmes stimulus, identifier la lettre consciente (tâche "d'amorçage de répétition" ou "repetition priming"). La mesure de l'amorçage de répétition était destiné à évaluer son rôle dans la tâche principale. Enfin, la détectabilité de l'indice était vérifiée.



*Figure 1* : Stimuli et procédure des expériences 1 et 2 de Weibel et al. (2013). Les stimuli consistaient en une lettre principale (A ou S, l'amorce), masquée par les quatre lettres suivantes, la lettre d'instruction implicite (A ou S), puis le mot. Le premier stimulus (amorce subliminale) était congruent (conforme) ou incongruent à la lettre d'instruction explicite (consciente). Les deux expériences différaient par l'intervalle de temps entre le l'indice subliminal et l'instruction explicite. Les participants ont effectué trois tâches successives (en trois blocs). Tout d'abord, ils ont effectué la tâche « d'amorçage de task set » ("task set priming"), dans laquelle ils devaient porter soit un jugement phonologique (est-ce que le mot est bisyllabique ou non ?), soit un jugement sémantique (est-ce que le mot correspond à un objet animé / inanimé) sur le mot qui apparaissait plus tard, selon l'instruction explicite. Ensuite, ils ont effectué la tâche « d'amorçage de répétition », dans laquelle ils devaient identifier la lettre consciente ("repetition priming"). Enfin, dans la dernière tâche, évaluant la détectabilité de l'indice, les participants devaient tenter d'identifier l'indice, ("prime detection"). Les deux expériences variaient par l'intervalle entre l'indice subliminal et l'instruction consciente (SOA: stimulus onset asynchrony), intervalle étant de 36 ou 84 ms.

Nous avons fait l'hypothèse que si l'indice subliminal et l'indice conscient étaient congruents (c'est-à-dire indiquaient la même tâche), la préparation du task set serait plus rapide. Notre hypothèse était que l'amorçage de task set nécessitait une durée minimale entre amorce et instruction (SOA), nécessaire pour que le signal induit par l'amorce parvienne aux régions antérieures responsables de la mise en place du task set. L'intervalle entre amorce et instruction pouvait être plus court si l'amorce

servait à faciliter la perception de l'instruction. L'amplitude de chaque type d'amorçage en fonction de la variation du SOA avait ainsi pour but de distinguer l'effet de l'amorce sur le traitement perceptif ou la préparation du task set.

Nous avons montré que les sujets étaient plus rapides quand l'amorce indiquait la même tâche que l'indice conscient, mais seulement quand l'intervalle entre amorce et instruction était assez long, avec un effet de l'ordre de 10 ms ( $F(1, 14) = 9.44, p < .01, \eta^2 = 0.40$ ) (Weibel et al., 2013). La dissociation entre amorçage de répétition et amorçage de task set suggérait que l'effet ne pouvait pas être expliqué par une simple facilitation de l'identification de l'indice (Figure 2).

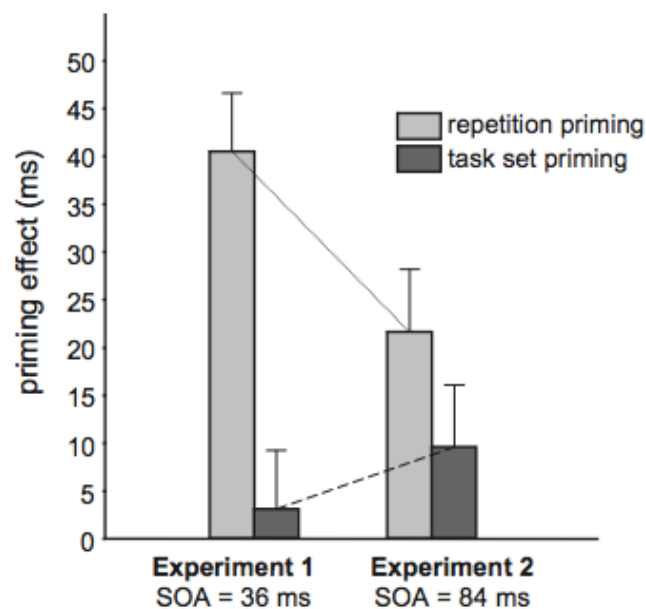


Figure 2 : Comparaison de l'effet d'amorçage (différence des temps de réponse dans la condition incongruente (indice et instruction différente) par rapport à la condition congruente) pour l'amorçage de répétition et l'amorçage de task set entre les expériences 1 (SOA = 36 ms) et 2 (SOA = 84 ms). Quand le SOA passe de 36 ms à 84 ms, l'effet d'amorçage de répétition diminue, tandis que l'amorçage de task set augmente.

La diminution de l'amplitude de l'amorçage de répétition avec l'augmentation de l'intervalle amorce-instruction est un résultat mentionné ailleurs dans la littérature (Schlaghecken and Eimer, 1997; Lingnau and Vorberg, 2005). Le fait que l'amorçage non conscient de task set était présent uniquement à des intervalles longs suggère qu'un temps est nécessaire pour la mise en place de la tâche initiée par l'amorce. Nous proposons que 36 ms après la présentation de l'amorce, le task set

indiqué par l'amorce n'a pas encore été véritablement initié et l'information véhiculée par l'amorce est remplacée par l'instruction consciente.

Au total, nos résultats suggéraient qu'un amorçage non conscient de task set est observable, dans des conditions où le masquage est fort. Mais l'amplitude de l'effet que nous avons observé, bien que significatif et indépendant de l'amorçage de répétition, reste faible, de l'ordre de 15ms. Il est bien moindre que ce qui a été mesuré par Lau et Passingham (2007), qui utilisaient un paradigme de permutation de tâche similaire, avec des temps de réponse du même ordre.

Nous n'avons pas, en utilisant d'autres modifications expérimentales de la tâche, pu rendre l'effet d'amorçage plus robuste ou important en taille tout en gardant l'amorce non consciente (Weibel, 2014). Cette instabilité des effets compromettrait l'application aux patients, justifiant l'utilisation d'un autre paradigme.

---

## Publication 2

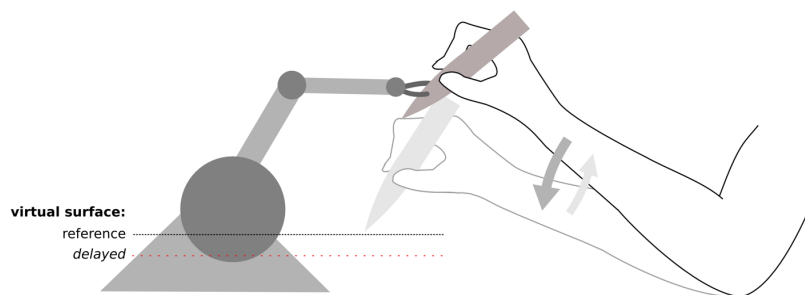
**Weibel S**, Poncelet PE, Delevoeye-Turrell Y, Capobianco A, Dufour A, Brochard R, Ott L, Giersch A.  
Feeling of control of an action after supra and subliminal haptic distortions.  
*Consciousness and Cognition*, 2015, 35, 16–29. IF=2,606 (2015)

Cette étude explorait cette fois l'impact de stimuli non conscients dans une autre modalité sensorielle que la vision. La vision est la modalité sensorielle la plus largement utilisée pour les protocoles de neuropsychologie. Cependant d'autres modalités sensorielles sont importantes pour l'ajustement des comportements, et en particulier la modalité haptique, c'est-à-dire le retour sensoriel qui accompagne nos mouvements. Nous nous sommes appuyés sur l'expertise d'Yvonne Delevoeye-Turrell dans le domaine du contrôle moteur, et nous avons exploré l'impact du retour haptique sur le sentiment de contrôle de l'action (Gallagher, 2000; Jeannerod, 2009b). Le sentiment de contrôle se construit à partir de données issues des différentes phases du mouvement : l'intention, la prédiction motrice, sa réalisation et le retour sensori-moteur (Pacherie, 2008). Selon le modèle de Frith, le sentiment d'être agent de son acte est permis par la similarité entre (i) le retour sensoriel prédit grâce au programme moteur (la copie d'efférence) et (ii) le retour sensoriel réel (Frith et al., 2000; Haggard, 2005). Les patients avec schizophrénie peuvent avoir une perte du sentiment d'être auteur de leur action, avec comme conséquence un syndrome d'influence, c'est-à-dire la conviction pathologique d'une prise de contrôle extérieure sur les actes ou les pensées. Le syndrome d'influence, qui fait partie des troubles dits 'psychotiques', ne survient habituellement que de façon transitoire, durant les phases aiguës. L'hypothèse à la base de l'étude était qu'une altération du sentiment de contrôle pouvait révéler une vulnérabilité aux symptômes psychotiques. Il est possible d'avoir un sentiment de contrôle diminué, sans pour autant avoir des troubles psychotiques, et notamment sans syndrome d'influence (Metcalfe and Greene, 2007). Étudier le sentiment de contrôle permettait donc de comprendre les mécanismes de la vulnérabilité aux symptômes psychotiques chez des patients chroniques sans syndrome d'influence. Or les patients chroniques présentent un certain nombre d'anomalies sensorielles (Shergill et al., 2005; Giersch et al., 2009; Lalanne et al., 2012a, 2012b), qui perturbent le traitement du retour sensoriel, pouvant être ainsi un trait présent même en dehors des phases aiguës de la maladie. Ce traitement est crucial pour pouvoir se rendre compte que « tout se passe comme prévu » et pour avoir un sentiment de contrôle.

L'étude avait ainsi pour objectif d'analyser l'effet d'un décalage temporel haptique (tactile et kinesthésique) sur le sentiment de contrôle de l'action, dans un dispositif de réalité virtuelle.



Nous avons utilisé un dispositif permettant la création d'une surface virtuelle. A chaque essai les sujets devaient toucher une surface avec un stylet. La surface pouvait être déplacée d'un essai à l'autre, décalage pouvant être perçu de manière consciente ou non en fonction de son amplitude (Figure 3). Un tel décalage conduit à une distorsion entre le contact prédit et le retour haptique effectif. La trajectoire motrice était enregistrée en continu, et permettait de s'assurer que les participants anticipent la surface, et ralentissent leur trajectoire en prévision du contact avec cette surface. Nous avons d'abord étudié comment une distorsion unique, consciente ou non consciente, influence les mécanismes d'adaptation et de prédiction de l'action. Dans une deuxième session, nous nous sommes intéressés à l'influence de telles distorsions, et notamment des distorsions subliminales, sur le sentiment (conscient) de contrôler l'action.



*Figure 3* : Représentation du périphérique de réalité virtuelle et des surfaces virtuelles. Le stylet est tenu par la main droite du participant, et le participant doit effectuer une action de pointage avec le coude afin de toucher la surface virtuelle. Dans certains essais, la rétroaction haptique est retardée de 15 ou 65 ms, conduisant à une surface inférieure. Le retard est respectivement inconscient ou conscient.

Nous avons réalisé deux expériences avec deux groupes de sujets différents : une première expérience avec des distorsions supra- et subliminales mélangées, et une seconde comportant uniquement des distorsions subliminales. Ce choix était justifié par le fait que nous nous attendions à ce que les sujets, percevant de fortes distorsions, aient tendance à négliger les distorsions plus limitées. En effet, un sujet a tendance à adapter son jugement et le grain de sa perception à l'étendue des stimuli auxquels il est exposé (Parducci, 1965; Dean et al., 2005). Par exemple, si dans l'expérience, il y a des distorsions aisément perçues, les distorsions subliminales sont comparativement négligeables, et le sujet peut ne pas rapporter en tenir compte.

---

Nous avons ensuite montré qu'une distorsion du retour haptique diminuait le sentiment de contrôle que le sujet avait de son mouvement. De façon assez attendue, le sentiment de contrôle était diminué en cas de distorsions au-dessus du seuil de perception d'un décalage. Mais surtout, nous avons montré que le sentiment de contrôle pouvait aussi diminuer s'il y avait des distorsions subliminales, à condition que ces distorsions soient les seules expérimentées par le sujet.

Nos résultats indiquent que le sentiment de contrôle a plusieurs déterminants. D'une part, il dépend d'une comparaison entre le retour prédit et le retour réel, comme le montre le fait que le sentiment de contrôle baisse en cas de distorsions. Mais il dépend aussi de la perception par les sujets de leur propre adaptation du mouvement. Notamment, si le sujet préparait le contact avec la surface plus tôt, en augmentant la durée de la phase de décélération, au-delà de la valeur qui correspondait à un mouvement stabilisé, il avait tendance à ressentir un contrôle plus important sur son action.

Notre étude a permis de valider l'utilisation du dispositif de réalité virtuelle. Il permet d'analyser l'anticipation motrice, de manipuler le retour haptique et d'en évaluer les effets sur l'adaptation du mouvement et sur le sentiment de contrôle. A notre connaissance, il s'agit de la première fois qu'un dispositif expérimental est utilisé pour réaliser une distorsion subliminale du retour sensoriel dans la modalité haptique. Dans la mesure où cette technique est utilisable pour analyser l'adaptation motrice et le sentiment de contrôle, nous pouvons l'appliquer chez des patients souffrant de schizophrénie.

### *Publication 3*

Foerster F, **Weibel S**, Poncelet PE, Capobianco A, Dufour A, Delevoye-Turrell Y, Giersch A

Lost in the noise: Volatility of subliminal haptic feedbacks alters the feeling of control in schizophrenia

Cette étude utilise chez les patients la méthodologie décrite dans la Publication 2. Si l'article n'est pas encore publié, il est inséré dans cette partie pour garder un ordre logique (manuscrit en annexe). Le dispositif de réalité virtuelle a été utilisé chez des patients avec schizophrénie (N=23), des patients avec trouble bipolaire (N=20) et 22 contrôles appariés, avec les mêmes tâches que dans l'étude précédente.

En résumé les résultats montrent qu'un retard dans le retour haptique de 15 ms (subliminal) affectait le sentiment de contrôle du geste de pointage chez les patients avec schizophrénie, mais pas chez les patients avec trouble bipolaire ni les volontaires sains. Les décalages subliminaux étaient ainsi anormalement conscients chez les patients atteints de schizophrénie. La durée de la décélération des mouvements était corrélée avec la diminution du sentiment de contrôle et la présence d'hallucinations chez les patients avec schizophrénie. De plus, les patients avec schizophrénie adaptaient anormalement leurs mouvements aux décalages subliminaux lorsque les décalages changeaient d'un essai à l'autre, induisant une instabilité élevée dans la séquence motrice. Dans l'ensemble, les résultats sont cohérents avec l'hypothèse selon laquelle les patients réagissent de manière excessive à des erreurs de prédiction négligeables concernant le moment d'apparition du retour haptique.



---

## Partie 2 : Troubles de l'humeur : la mixité de l'humeur et la tachypsychie dans le trouble bipolaire

---

(travaux post doctoraux)

### LISTE DES PUBLICATIONS

4. Aubry J-M, **Weibel S**, Bertschy G (2014) États mixtes : de la dépression mixte à la manie dysphorique. In: Les troubles bipolaires (Bourgeois ML, Henry C, Gay C, Masson M, eds). Paris: Masson Médecine Sciences.
5. **Weibel S**, Bertschy G (2016) Dépression mixte et DSM-5 : mise au point critique. *L'Encéphale* 42:90–98.
6. Weiner L, Ossola P, Causin J-B, Deseilles M, Keizer I, Metzger J-Y, Krafes EG, Monteil C, Morali A, Garcia S, Marchesi C, Giersch A, Bertschy G, **Weibel S** (2019) Racing thoughts revisited: A key dimension of activation in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 255:69–76.

La poursuite de mon activité clinique m'a conduit à m'intéresser plus spécifiquement aux troubles de l'humeur, spécialité du service où j'ai été nommé Chef de Clinique-Assistant des Hôpitaux en 2009. Dans ce cadre, j'ai développé une expertise dans les troubles de l'humeur, notamment le trouble bipolaire et les troubles de l'humeur avec résistance aux traitements, qui sont la majorité de ceux adressés dans un service hospitalier universitaire. Mon intérêt s'est plus spécifiquement porté sur la situation la plus complexe à gérer sur le plan thérapeutique, l'état mixte.

Le concept d'état mixte remonte à des descriptions cliniques anciennes, faites dès l'individualisation de la maladie maniaco-dépressive à la fin du XIXe siècle (Kraepelin, 1899; Weygandt, 1899). Kraepelin et Weygand proposent ainsi un modèle basé sur leurs observations cliniques, suggérant que trois dimensions, l'humeur, la pensée et l'action (que nous qualifierions aujourd'hui plutôt de motivation) varient de manière pathologique. Quand ces trois dimensions sont anormalement activées, de manière conjointe, cela entraîne un tableau clinique de manie, associant de manière classique élation de l'humeur, fuite des idées et augmentation de l'activité dirigée vers un but. A l'inverse quand ces dimensions sont inhibées, l'expression clinique est la dépression avec les symptômes opposés de désespoir, de ralentissement idéique et d'anhédonie. L'observation clinique suggère que ces deux tableaux ne représentent qu'une part de l'expression du trouble bipolaire. En effet, les dimensions pourraient aussi varier de manière indépendante, donnant ainsi un ensemble de tableaux cliniques

---

plus complexes nommés états mixtes, que les auteurs classiques ont précisément décrits (Kraepelin, 1899).

Mes travaux ont d'abord porté sur la question de la définition des états mixtes dans les classifications psychiatriques, puis leur traitement médicamenteux, m'appuyant sur des revues de la littérature. Deuxièmement, m'inscrivant dans la ligne de recherche du service de Pr Bertschy, et en collaboration avec Luisa Weiner, nous avons étudié plus spécifiquement l'accélération de la pensée, nommée tachypsychie. La tachypsychie est en effet un signe potentiellement cardinal de la dépression mixte et pourrait avoir une utilité diagnostique particulière.

#### **Publication 4**

**Weibel S**, Bertschy G.

Dépression mixte et DSM-5 : mise au point critique.

*L'Encéphale*, 2016, 42:90–98.

L'objectif de cette revue de la littérature est de questionner la définition critériologique de la dépression mixte, au regard de la publication du DSM-5 en 2013, nouvelle version de la classification des troubles psychiatriques la plus largement utilisée (American Psychiatric Association, 2013). Le DSM-5 a en effet proposé une nouvelle manière de décrire les états mixtes. Les classifications psychiatriques, jusqu'au DSM-IV, n'envisageaient l'état mixte que comme la survenue concomitante d'un plein syndrome maniaque associé au syndrome dépressif, passant sous silence tout un spectre de troubles de l'humeur, décrit depuis plusieurs décennies, consistant en des formes cliniques d'épisode bipolaire où la symptomatologie maniaque est plus atténuée (Koukopoulos et al., 1992, 2007). La dépression mixte correspond à un syndrome dépressif avec des éléments d'activation psychomotrice, de la lignée hypomaniaque. Les patients avec une dépression mixte sont particulièrement à risque de conduites suicidaires, d'abus de substances, et surtout de résistance thérapeutique. Cependant, cette situation pathologique reste peu identifiée, et peu étudiée malgré sa fréquence élevée, justement à cause de cette difficulté de définition.

La revue met en avant que les critères diagnostiques du DSM-5 manquent de cohérence clinique, sont difficilement applicables, et ne semblent pas permettre d'identifier la majorité des dépressions mixtes.

---

## Publication 5

**Weibel S, Bertschy G**

Traitement des états mixtes.

Dans: Psychopharmacologie des troubles bipolaires (Editeurs : Aubry J-M, Ferrero F, Schaad N).  
Chêne-Bourg: Médecine et Hygiène, 2013.

Ce chapitre de livre a été écrit pour un livre de synthèse sur la thérapeutique pharmacologique. Le but de ce chapitre était de proposer une revue systématique sur la psychopharmacologie de l'état mixte, sachant que l'état mixte est le parent pauvre des classifications et que peu d'études cliniques ont été réalisées dans le domaine.

L'originalité de ce chapitre est de distinguer le traitement des états mixtes en fonction de leur typologie, et plus particulièrement entre état mixte "classique" (symptomatologie maniaque complète) et dépression mixte, correspondant à la présence d'un nombre limité de symptômes hypomaniaques dans le cadre d'une dépression.

Nous suggérons une approche pharmacologique calquée sur le traitement de la manie dans le premier cas, et une approche basée sur les traitements stabilisateurs de l'humeur à valence antidépressive (quetiapine et lamotrigine dans le second), avec une discussion plus approfondie sur la place des antidépresseurs, connus pour être pourvoyeurs de non-réponse au traitement et majorant/déclenchant les symptômes mixtes.



### Publication 6

Weiner L, Ossola P, Causin J-B, Desseilles M, Keizer I, Metzger J-Y, Krafes EG, Monteil C, Morali A, Garcia S, Marchesi C, Giersch A, Bertschy G, **Weibel S**

Racing thoughts revisited: a key dimension of activation in bipolar disorder.

*Journal of Affective Disorders*, 2019, 255: 69-76 (IF=4,084)

Cette étude évalue la tachypsychie, c'est-à-dire l'augmentation de la vitesse et de la quantité de pensées, à l'aide d'un outil de type auto-questionnaire, développé dans le service (Weiner et al., 2018), chez des patients avec trouble bipolaire dans différentes phases du trouble : hypomanie (manie d'intensité légère), dépression, phases avec caractéristiques mixtes et euthymie (humeur stable).

Le questionnaire RCTQ (Racing and Crowded Thoughts Questionnaire) évalue, à travers 34 items, différentes facettes de la tachypsychie, en utilisant des métaphores ou des comparaisons que les participants jugent comme leur correspondant pas du tout à beaucoup à l'aide d'une échelle de Likert.

Dans cette étude transversale, 221 patients bipolaires et 120 témoins ont rempli le questionnaire RCTQ, ainsi que des échelles de rumination et d'anxiété, et ont été évalués sur le plan clinique pour quantifier l'intensité des symptômes maniaques (échelle YMRS – Young Mania Rating Scale) et dépressifs (QIDS16 – Quick Inventory of Depression Scale). L'évaluation des deux polarités de l'humeur a permis de classer les patients en euthymiques, hypomaniaques, dépressifs mixtes (score YMRS entre 2 et 6), dépressifs 'non purs' c'est-à-dire ayant des symptômes d'activation maniaque a minima mais en dessous d'un score d'hypomanie (score YMRS =1 ou =2) et dépressifs 'purs' c'est-à-dire n'ayant aucun signe d'activation hypomaniaque (YMRS=0).

Une analyse factorielle confirmatoire a montré qu'un modèle à trois facteurs était le plus adéquat : hyperactivation des pensées, pénibilité de l'hyperactivation, et excitabilité. Ce modèle avait été identifié dans une étude antérieure à laquelle j'ai participé ; j'y avais réalisé l'analyse statistique (Weiner et al., 2018). Nous avons également proposé une réduction de l'échelle à 13 items pour faciliter son utilisation en clinique.

Dans les modèles de régression multiple, les ruminations n'étaient pas un facteur explicatif de la tachypsychie, suggérant qu'il s'agit de deux dimensions différentes. Par contre les ruminations étaient associées à l'anxiété.

Enfin de manière intéressante, la tachypsychie était spécifiquement plus basse dans les cas de dépression pure, suggérant que la tachypsychie est un signe de mixité présent dès un nombre minimal

---

de symptômes maniaques, pouvant être utile pour identifier ces patients (Koukopoulos et al., 2013; Sani et al., 2018).

## Discussion : mixité et tachypsychie dans le trouble bipolaire

Notre recherche dans le trouble bipolaire a suivi un axe à la fois clinique et psychopathologique. Nous avons mis en exergue, dans la lignée des auteurs classiques, que les différentes phases aiguës du trouble bipolaire correspondent à une palette plus large que les deux pôles de manie et de dépression. Il existe un spectre plus subtil, incluant les états mixtes, et parmi eux différents degrés de manie allant de la dépression mixte à la manie avec symptômes dépressifs.

Les implications pratiques sont importantes. Sur le plan thérapeutique, la dépression mixte nécessite, au vu de la littérature, des approches psychopharmacologiques différentes de l'état mixte classique. Sur le plan diagnostique, la dépression mixte est difficile à diagnostiquer, avec le risque d'ignorer un trouble bipolaire, et la possibilité de proposer un traitement aggravant la symptomatologie et le pronostic. Nous avons vu que l'approche critériologique et catégorielle, portée par les classifications comme le DSM, avait ses limites, car elle ne permet pas d'identifier nombre de dépressions mixtes (Weibel and Bertschy, 2016).

La tachypsychie identifie chez les sujets sains une propension aux traits cyclothymiques (Weiner et al., 2018), distinct des ruminations et de l'anxiété, signant un trait continu et un marqueur de vulnérabilité pour l'instabilité de l'humeur dans sa forme la plus légère. Chez les patients, l'identification de la tachypsychie peut potentiellement être un outil sensible pour identifier des symptômes hypomaniaques d'intensité faible. Notre étude (publication 6) a montré que des patients avec des scores de manie faible, en dessous du seuil habituel de l'hypomanie, présentaient des scores plus élevés à l'échelle RCTQ que chez les patients déprimés sans aucun symptôme hypomaniaque (Weiner et al., 2019b). Cette approche dimensionnelle basée sur la tachypsychie pourrait être un outil sensible pour identifier l'existence d'une mixité dans un épisode de trouble bipolaire (Bertschy et al., 2020). Pour cela, des études spécifiques évaluant la valeur prédictive positive de l'évaluation ce symptôme par le questionnaire sont encore nécessaires.

Les différentes facettes de la tachypsychie ouvrent des pistes quant à la compréhension de ce symptôme dans différentes situations cliniques. La première facette, l'hyperactivation des pensées,

pourrait être lié à ce que d'autres auteurs nomment appellent la «pression idéomotrice» (Braden and Ho, 1981; Keizer et al., 2014), et fait référence à la quantité et à la vitesse accrues des pensées. La seconde, la pénibilité de l'hyperactivation de la pensée, semble se référer aux «pensées emmêlées» (Piguet et al., 2010) dans la mesure où elle est associée à une altération fonctionnelle et à la dysphorie (Kraepelin, 1899; Braden and Ho, 1981; Benazzi, 2007). La troisième, l'hyperexcitabilité de la pensée, est liée au débit involontaire et à la distractibilité, une caractéristique qui est possiblement en lien avec des difficultés attentionnelles. Cette dimension d'hyperexcitabilité, caractérisant une pensée tangentielle, allant d'un thème à l'autre, pourrait aussi être en lien avec la créativité (Desseilles et al., 2012), qui est souvent mise en avant par les patients dans les phases d'hypomanie. L'étape suivante serait de pouvoir évaluer de manière prospective l'évolution des différentes dimensions au cours du temps. Des données longitudinales issues d'un groupe de 12 patients cyclothymiques ayant répondu de manière bihebdomadaire au questionnaire pendant trois mois, acquises dans l'un des bras de l'étude européenne *Psyche* conduite par Pr Bertschy, sont en cours d'analyse.

Il s'avère également que cette caractéristique d'hyperexcitabilité de la pensée, marquée par une pensée divergente et accélérée, est observée chez patients sans trouble bipolaire et plus spécifiquement chez des patients avec TDAH, soulevant les questions du diagnostic différentiel (notamment pour des patients avec TDAH développant un trouble dépressif) et de la comorbidité (vulnérabilité partagée). La partie suivante nous permettra d'aborder ces aspects.



## Partie 3 : Le TDAH chez l'adulte : psychopathologie et frontières cliniques

### LISTE DES PUBLICATIONS

7. **Weibel S**, Menard O, Ionita A, Boumendjel M, Cabelguen C, Kraemer C, Micoulaud-Franchi J-A, Bioulac S, Perroud N, Sauvaget A, Carton L, Gachet M, Lopez R (2020) Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Encephale* 46:30–40.
8. Micoulaud-Franchi J-A, **Weibel S**, Weiss M, Gachet M, Guichard K, Bioulac S, Philip P, Jausseut I, Dauvilliers Y, Lopez R (2019) Validation of the French Version of the Weiss Functional Impairment Rating Scale-Self-Report in a Large Cohort of Adult Patients With ADHD. *Journal of Attention Disorders* 23:1148–1159.
9. **Weibel S**, Jermann F, Weiner L, Nicastro R, Ardu S, Pham E, Hasler R, Dayer A, Prada P, Perroud N (2017) Insomnia in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A comparison with borderline personality disorder population in a clinical setting and control participants. *Comprehensive Psychiatry* 76:119–128.
10. **Weibel S**, Micoulaud-Franchi J-A, Brandejsky L, Lopez R, Prada P, Nicastro R, Ardu S, Dayer A, Lançon C, Perroud N (2019) Psychometric Properties and Factor Structure of the Short Form of the Affective Lability Scale in Adult Patients With ADHD. *Journal of Attention Disorders* 23:1079–1089.
11. Rüfenacht E, Euler S, Prada P, Nicastro R, Dieben K, Hasler R, Pham E, Perroud N, **Weibel S** (2019) Emotion dysregulation in adults suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), a comparison with borderline personality disorder (BPD). *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation* 6:11.
12. **Weibel S**, Nicastro R, Prada P, Cole P, Rüfenacht E, Pham E, Dayer A, Perroud N (2018) Screening for attention-deficit/hyperactivity disorder in borderline personality disorder. *Journal of Affective Disorders* 226:85–91.
13. Weiner L, Perroud N, **Weibel S** (2019) Attention Deficit Hyperactivity Disorder And Borderline Personality Disorder In Adults: A Review Of Their Links And Risks. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 15:3115–3129.
14. Cole P, **Weibel S**, Nicastro R, Hasler R, Dayer A, Aubry J-M, Prada P, Perroud N (2016) CBT/DBT skills training for adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychiatria Danubina* 28:103–107.
15. Euler S, Stalujanis E, Lindenmeyer HJ, Nicastro R, Kramer U, Perroud N, **Weibel S** (2019) Impact of Childhood Maltreatment in Borderline Personality Disorder on Treatment Response to Intensive Dialectical Behavior Therapy. *Journal of Personality Disorders* 30:1–19.

---

Comme mentionné en introduction, dans le cadre de mon activité clinique orientée sur le trouble bipolaire, j'ai été amené à rencontrer de nombreuses reprises des patients qui avaient certaines caractéristiques fréquemment observées dans le trouble bipolaire, comme l'impulsivité, des fluctuations de l'énergie et de l'humeur, une tendance à l'exubérance et la volubilité, une pensée accélérée. Cependant l'évolution des troubles et la réponse aux traitements de ces patients se distinguait de celles observées chez les patients souffrant de troubles bipolaires. En effet, plutôt qu'une évolution par phases caractéristique du trouble bipolaire, je retrouvais des caractéristiques globalement stables dans le temps, avec notamment des symptômes similaires depuis l'enfance (tendance à la colère, à l'incontinence émotionnelle, prise de risques et impulsivité). Une possibilité serait d'interpréter ces traits en termes de tempéraments (de type hyperthymie ou cyclothymie) (Akiskal et al., 1998, 2005), comme une forme atténuée ou une vulnérabilité pour un trouble bipolaire. Cependant, une anamnèse plus poussée me faisait régulièrement retrouver des symptômes d'inattention, des difficultés de concentration, une distractibilité, des problèmes d'organisation, de sévères difficultés de motivation dans les tâches rébarbatives ou demandant un effort, et parfois une hyperactivité depuis l'enfance. Ces symptômes, très évocateurs d'un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité, pouvaient aisément passer inaperçus si des questions spécifiques n'étaient pas posées. Souvent ces patients sont rencontrés à l'occasion d'un épisode dépressif, ce qui oriente vers un trouble de l'humeur, mais leur réactivité thymique préservée, l'absence de ralentissement, voire au contraire une logorrhée, orientait vers un état mixte.

Dans la plupart des cas, le TDAH n'avait pas été diagnostiqué pendant l'enfance, malgré un retentissement potentiellement important (et parfois malgré des consultations médicales ou psychologiques répétées), cela peut-être plus spécifiquement dans un contexte français où ce trouble était très peu identifié ou pris en charge chez l'enfant il y a encore quelques années (Raman et al., 2018). En plus du sous-diagnostic pendant l'enfance, la prise en charge de troubles neuro-développementaux n'est pas dans l'habitude des psychiatres d'adultes, et la formation sur le TDAH de l'adulte était quasi inexistante en France.

### ***Une brève vignette clinique***

*Si une vignette clinique sort quelque peu du champ d'un résumé de travaux de recherches scientifiques, elle me semble utile pour d'une part donner une illustration de la problématique qui est le point central de ma ligne de recherche depuis quelques années et pour les années à venir, et également pour souligner que ma recherche s'ancre dans une approche et une expérience de clinicien.*

*Hermione est une femme de 33 ans, entraîneuse sportive, qui est prise en charge depuis un an pour des troubles de l'humeur, dont les caractéristiques ont conduit à un diagnostic de trouble bipolaire. Elle se dit constamment hyperactive, tendue, avec une activité mentale incessante et épuisante. Plusieurs lignes de traitement pour la dépression bipolaire ont été inefficaces. Enfant, elle était casse-cou, faisait énormément de sport, à la recherche de sensations. Au primaire, aucune difficulté scolaire n'était notée (hormis un ennui facile et une tendance à perturber la classe), certainement car elle avait des facilités en lecture et en mémorisation, et car sa mère institutrice de profession compensait nombre de ses difficultés. Elle présente un premier épisode dépressif lors de sa première année à l'université, épisode qui s'avère finalement être un syndrome d'épuisement, car Hermione, très investie dans ses études et motivée pour réussir, devait utiliser des stratégies de compensation de ses difficultés d'attention et d'organisation de son travail particulièrement coûteuses cognitivement, au point de la priver de sommeil et d'un minimum de détente. Lors de l'entretien, le questionnement sur des symptômes spécifiques du TDAH de l'adulte lui fait identifier un fonctionnement tellement habituel pour elle qu'elle pensait qu'il était normal. En entretien, l'hyperactivité motrice était évidente, ainsi que la distractibilité. Il est ainsi possible de relire comme des conséquences de ce TDAH toute une série de symptômes ou de moyens de compensation : vérifications pseudo-obsessionnelles, consommation de sucre pour gérer sa tension, difficultés de gestion des émotions...*

J'ai ainsi développé un intérêt clinique pour le TDAH de l'adulte, avec la mise en place progressive au niveau du CHU de Strasbourg d'une consultation spécialisée, et la création à un niveau national d'une collaboration entre les spécialistes de ce trouble, avec une perspective de diffusion des connaissances et de collaborations de recherche.

Parallèlement, j'ai décidé de réaliser une année de mobilité au Centre hospitalier Universitaire de Genève, dans le programme Troubles de la Régulation des Émotions dirigé par Dr Nader Perroud, qui propose une prise en charge spécialisée pour patients avec troubles de la régulation émotionnelle, et plus spécifiquement le TDAH de l'adulte et le trouble de la personnalité borderline. Le service a une activité de recherche orientée sur l'étiologie des troubles de la régulation émotionnelle et leurs approches psychothérapeutiques. Cette mobilité m'a permis de renforcer mon expertise clinique et de débiter une ligne de recherche centrée sur la dysrégulation émotionnelle. Si mes travaux sur le TDAH sont principalement cliniques, ils m'ont aussi permis d'acquérir une compétence dans l'évaluation des approches thérapeutiques non médicamenteuses, qui, pour des raisons historiques, est insuffisamment développée en France.

---

Mes travaux se déclinent en 3 axes : 1/ la description clinique et la validation d'outils d'évaluation du TDAH, 2/ L'étude des liens entre troubles de la régulation émotionnelle et TDAH, 3/ le développement et l'évaluation d'approches centrées sur le traitement de la dysrégulation émotionnelle.



## 3.1 Le TDAH de l'adulte : présentation clinique et comorbidités

### Publication 7

**Weibel S**, Menard O, Ionita A, Boumendjel M, Cabelguen C, Kraemer C, Micoulaud-Franchi J-A, Bioulac S, Perroud N, Sauvaget A, Carton L, Gachet M, Lopez R.

Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults.

*L'Encéphale*, 2020, 46:30–40 (Epub 2019) (IF=0.865)

Cet article a eu pour but de décrire de manière didactique et synthétique la présentation clinique, les méthodes de diagnostic et les principes de prise en charge du TDAH de l'adulte. Il a été publié dans une revue largement lue par les psychiatres francophones, en deux langues, afin de proposer une synthèse pragmatique pour ces cliniciens, dans un contexte où le TDAH est encore très peu connu. Il reprend les données importantes de la littérature et les recommandations de pratique clinique internationales. Ce manuscrit correspond aussi à l'aboutissement de la création d'un groupe de travail francophone qui vise à promouvoir la reconnaissance et la prise en charge du TDAH chez l'adulte. Dans ce travail, en tant que premier auteur, j'ai coordonné le travail d'écriture et mis en cohérence les différentes parties. Je le présente ici aussi dans le but de proposer au sein du manuscrit d'HDR un aperçu synthétique du TDAH de l'adulte.

Le TDAH est défini comme un trouble du neuro-développement, caractérisé par un mode persistant de déficit d'attention, d'hyperactivité et d'impulsivité, avec un début avant l'âge de 12 ans. Ce trouble a été décrit chez des enfants, depuis plusieurs siècles, avec une mise en exergue initiale de la dimension d'hyperkinésie. C'est secondairement, dans les années 1960, que la compréhension des mécanismes physiopathologiques a permis de déterminer que le trouble de l'attention était central dans le trouble. En effet, ce changement s'appuie notamment sur la découverte de l'effet paradoxal de psychotropes psychostimulants, ayant des propriétés d'augmentation de la vigilance et de l'attention, amélioraient la symptomatologie hyperactive et impulsive, tout en améliorant les capacités attentionnelles (Conners and Eisenberg, 1963; Lange et al., 2010). Le TDAH a longtemps été une problématique de l'enfant et de l'adolescent, avec une prévalence estimée à 5 %. Mais à partir des années 1980, une attention particulière a été portée sur la persistance des troubles à l'âge adulte (Wood et al., 1976; Wender et al., 1981). Le TDAH de l'adulte a été intégré dans les classifications depuis le DSM-5 seulement (2013).

---

Le TDAH est désormais reconnu comme un trouble impactant les adultes (Thapar and Cooper, 2016). S'il est un des troubles les plus fréquents en psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent avec une prévalence en population française estimée entre 3% et 5% chez l'enfant d'âge scolaire (Lecendreau et al., 2011), le trouble persiste à l'âge adulte dans plus de 60 % des cas (Faraone et al., 2003). Cela correspond à une prévalence estimée à 3% en population adulte.

Les adultes avec TDAH présentent des symptômes dans plusieurs domaines. Ils décrivent une expérience interne d'agitation, avec une incapacité à se détendre, ou une tendance à parler à tout-va. L'hyperactivité peut aussi se manifester dans des conditions où il est requis de rester assis (à table, en réunion, au cinéma), ou par le fait d'être en action tout le temps. L'impulsivité peut se manifester par une impatience problématique, une tendance à agir sans réfléchir, des dépenses déraisonnables, des changements d'emploi ou de relations de manière impulsive, des comportements à risque. Si les symptômes d'hyperactivité et l'impulsivité diminuent avec l'âge, les symptômes d'inattention persistent tout au long de la vie (Biederman et al., 2000) et sont au cœur des plaintes des patients, notamment parce qu'ils entraînent des perturbations dans le domaine familial, professionnel et social. L'inattention se manifeste par une distractibilité majeure, le fait d'être désorganisé, à avoir de la peine à terminer les choses commencées, être facilement en retard, être extrêmement vite ennuyé, avec un besoin de changement permanent. Les patients ont des difficultés à persévérer vers un but, et une sensibilité exacerbée au stress. De plus, les patients ont très souvent des variations de leur humeur, avec "des hauts et des bas" fréquents, et des explosions de colère.

Le diagnostic est souvent difficile, car d'une part les symptômes ont une présentation différente de chez l'enfant (moins d'hyperactivité externalisée, plus d'hyperactivité interne, plus de troubles de la régulation émotionnelle). D'autre part, les comorbidités, c'est-à-dire la présence chez un même patient de troubles associés, sont extrêmement fréquentes (plus de 75% des patients) : troubles anxieux, troubles de l'humeur, troubles de la personnalité (notamment borderline et antisociale), troubles liés à l'usage de substances, troubles du sommeil (Kessler et al., 2006; Thapar and Cooper, 2016). Des situations psychosociales comme l'épuisement professionnel (burn-out) sont souvent un mode de décompensation du TDAH de l'adulte non identifié. Ainsi, le TDAH peut être à la fois un facteur précipitant ou de chronicisation de ces troubles psychiatriques, et ces derniers peuvent rendre le diagnostic plus difficile.

Les patients adultes répondent bien aux approches thérapeutiques spécifiques pour le TDAH. Il y a d'une part les traitements dits psychostimulants et au premier plan le méthylphénidate (Cunill et al., 2016), et d'autre part des approches psychothérapeutiques cognitivo-comportementales ou centrées sur

les émotions (Safren et al., 2005; Cole et al., 2016). Les stratégies thérapeutiques sont détaillées dans cette revue de la littérature, selon les différentes situations cliniques, notamment de comorbidité.

### Publication 8

Micoulaud-Franchi J-A, **Weibel S**, Weiss M, Gachet M, Guichard K, Bioulac S, Philip P, Jausse I, Dauvilliers Y, Lopez R

Validation of the French Version of the Weiss Functional Impairment Rating Scale-Self-Report in a Large Cohort of Adult Patients With ADHD.

*Journal of Attention Disorders*, 2019, 23:1148–1159 (Epub 2018). (IF=3.668)

Le TDAH retentit de façon majeure sur le fonctionnement scolaire, professionnel, relationnel et familial des enfants comme des adultes. Les études à long terme montrent que, par rapport à la population générale, les sujets TDAH abandonnent davantage l'école, accèdent moins aux études supérieures, perdent plus facilement leur travail, ont des relations familiales plus instables, commettent plus d'actes antisociaux et ont un risque plus élevé d'usage de tabac ou d'abus d'alcool et de drogue, ont plus d'accidents de la circulation (Biederman and Faraone, 2006; Doshi et al., 2012; Lichtenstein et al., 2012; Chang et al., 2014). Le défaut de prise en charge adaptée de cette pathologie peut avoir des conséquences sévères sur la vie entière des sujets et un coût important pour la société.

Bien que les principaux symptômes du TDAH sont fortement associés à une déficience fonctionnelle (Kessler et al., 2006; Stern et al., 2017), ils ne peuvent pas expliquer à eux seuls toutes les déficiences fonctionnelles observées (Able et al., 2007). Les comorbidités, et les conséquences des difficultés accumulées sur le long cours, comme le handicap lié à la présence de symptômes pendant l'enfance peuvent aussi avoir un impact sur le fonctionnement. Les interventions thérapeutiques doivent aussi avoir un impact sur divers aspects du fonctionnement lié au TDAH (Brod et al., 2005), nécessitant également des outils de mesure adéquats.

L'objectif de ce papier était de déterminer la validité d'un auto-questionnaire visant à mesurer le handicap fonctionnel dans le TDAH. 363 patients adultes avec TDAH (évalués selon les critères du DSM-5) ont rempli le questionnaire WFIRS-S, qui est une échelle d'auto-évaluation conçue pour évaluer les déficiences fonctionnelles liées au TDAH dans divers sous-domaines pertinents pour les

---

adolescents et les adultes (CADDRA, 2011; Canu et al., 2016), et qui sont susceptibles de représenter des cibles pour le traitement.

Les propriétés psychométriques de la version française du WFIRS-S ont été testées, notamment la validité de construction avec une analyse factorielle confirmatoire, la validité structurale interne avec le coefficient alpha de Cronbach, la validité externe par corrélation avec le Beck Depression Inventory – II (BDI-II) et l'EuroQol questionnaire à cinq dimensions (EQ-5D). L'analyse factorielle confirmatoire a révélé des bonnes propriétés psychométriques (RMSEA = 0,061, IC à 90% = [0,058, 0,063]; CFI = 0,67, alpha de Cronbach = 0,91).

L'étude a montré une forte corrélation entre les symptômes d'inattention et les difficultés de fonctionnement, notamment au niveau professionnel. Les symptômes d'hyperactivité/impulsivité étaient moins liés au handicap fonctionnel.

L'étude a montré dans une large population de patients diagnostiqués de manière adéquate et structurée que la version française du WFIRS-S est un auto-questionnaire psychométriquement acceptable pour l'évaluation multi-domaine des déficiences fonctionnelles chez les adultes atteints de TDAH, à des fins de recherche et de clinique.

## Publication 9

**Weibel S**, Jermann F, Weiner L, Nicastro R, Ardu S, Pham E, Hasler R, Dayer A, Prada P, Perroud N (2017)

Insomnia in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A comparison with borderline personality disorder population in a clinical setting and control participants.

*Comprehensive Psychiatry*, 2017, 76:119–128. (IF=2,128)

Le sommeil est très fréquemment perturbé chez les patients avec TDAH. Les problèmes de sommeil, constituent un problème majeur dans le TDAH chez l'enfant, et persistent jusqu'à l'adolescence et à l'âge adulte. Plusieurs méta-analyses, utilisant des mesures subjectives et objectives, ont montré la présence de troubles du sommeil chez les enfants atteints de TDAH (Sadeh et al., 2006; Cortese et al., 2009; Sedky et al., 2014). Les troubles du sommeil ont également été retrouvés avec une prévalence très élevée chez les adultes avec TDAH, allant jusqu'à 80 % des patients (Dodson and Zhang, 1999; Yoon et al., 2012). Cependant le lien entre trouble du sommeil et les fréquentes comorbidités reste mal connu. Or les troubles de l'humeur et les troubles anxieux, particulièrement fréquents, sont connus pour perturber le sommeil. Plus particulièrement, le trouble de la personnalité borderline<sup>1</sup>, est fréquemment comorbide avec le TDAH et partage certaines caractéristiques cliniques et une fréquence élevée de syndromes dépressifs (Trull et al., 2010; Weiner et al., 2019c).

Cette étude avait pour but de confirmer la fréquence des troubles subjectifs du sommeil dans une population clinique de patients adultes avec TDAH, non sélectionnée, pour estimer le poids des comorbidités dans ces plaintes de sommeil. Nous avons comparé la fréquence des troubles du sommeil avec une population de patients avec trouble de la personnalité borderline et des patients avec les deux diagnostics, en utilisant des modèles avec ajustement pour différents types de symptômes, notamment dépressifs, afin de comprendre l'impact respectif de chaque trouble sur le sommeil.

Nous avons observé que les personnes atteintes de TDAH et de trouble de la personnalité borderline ont des scores de qualité du sommeil inférieurs à ceux des sujets témoins. Les groupes cliniques ne différaient pas en termes de qualité du sommeil, bien que l'insomnie soit plus sévère chez les patients avec trouble de la personnalité borderline. Les scores de dépression expliquaient la plupart des symptômes liés au sommeil, mais en contrôlant l'intensité de la dépression, les personnes atteintes de TDAH ont encore montré une latence de sommeil plus importante. Les symptômes inattentifs

---

<sup>1</sup> voir publication 12

---

étaient associés à la somnolence, tandis que les symptômes hyperactifs / impulsifs étaient associés à l'insomnie et à une baisse de l'efficacité du sommeil.

Ainsi, nous avons montré que les symptômes liés au sommeil associés au TDAH s'expliquent en partie par des facteurs non spécifiques, en particulier les symptômes de dépression, et par des facteurs spécifiques au trouble.

Lors de mon séjour post-doctoral, j'ai également conçu une étude (étude METHY-SLEEP) visant à identifier les marqueurs polysomnographiques associés aux modifications du sommeil induites par le méthylphénidate, qui est utilisé comme traitement pour les patients avec TDAH. Le traitement par méthylphénidate a un effet éveillant et peut conduire à une diminution du sommeil, mais présente paradoxalement une efficacité positive sur la qualité ressentie du sommeil chez ces patients. Nous avons observé les effets du traitement par méthylphénidate sur le sommeil en comparant les résultats de polysomnographies réalisées avec et sans traitement, selon un design en cross-over. Notre hypothèse était que les patients, pendant la période durant laquelle ils bénéficient d'un traitement ont une amélioration de leur sommeil, sur des critères subjectifs et des de marqueurs neurophysiologiques objectifs associés à la qualité du sommeil (macro-architecture du sommeil et spindles). Le recrutement a été plus complexe que prévu, notamment du fait de la prévalence importante des apnées obstructives du sommeil qui étaient fréquemment retrouvées lors d'un premier enregistrement polysomnographique, sans signe d'appel clinique, et qui étaient un critère d'exclusion. Le recrutement est en passe d'être terminé.

## 3.2 TDAH, régulation émotionnelle et trouble de la personnalité borderline

La seconde partie de ma recherche sur le TDAH s'est plus spécifiquement centrée sur la dysrégulation émotionnelle et la comorbidité avec le trouble de la personnalité borderline.

### Publication 10

**Weibel S**, Micoulaud-Franchi J-A, Brandejsky L, Lopez R, Prada P, Nicastro R, Ardu S, Dayer A, Lançon C, Perroud N.

Psychometric Properties and Factor Structure of the Short Form of the Affective Lability Scale in Adult Patients With ADHD.

*Journal of Attention Disorders*, 2019, 23:1079–1089 (Epub 2017) (IF=3,668)

De plus en plus, les difficultés de régulation émotionnelle sont au centre de leur présentation du TDAH et l'adulte<sup>2</sup>. En effet plusieurs études cliniques et méta-analyses ont montré que les difficultés émotionnelles sont particulièrement fréquentes chez les patients TDAH, enfants comme adultes, à côté des symptômes attentionnels, d'hyperactivité et d'impulsivité qui constituent les critères diagnostic du trouble (Reimherr et al., 2010; Skirrow and Asherson, 2013; Shaw et al., 2014; Beheshti et al., 2020). Le niveau de dysrégulation émotionnelle semble être un des facteurs principaux contribuant à la sévérité du TDAH (Mörstedt et al., 2016; Helfer et al., 2018).

Si les outils de diagnostic utilisent largement les critères classiques du TDAH, il existe peu d'outils cliniques, et notamment en français, ayant montré leur utilité clinique et leur validité dans la mesure de la régulation émotionnelle chez les patients adultes avec TDAH.

Dans cette étude nous avons utilisé l'échelle ALS (Affective Lability Scale), qui est une échelle qui a été initialement développée pour des études en population générale, mais ensuite utilisée dans des populations cliniques. Nous avons utilisé une version abrégée, adaptée d'une échelle pour adolescents pour s'assurer de sa bonne compréhensibilité et son acceptabilité chez les patients. Nous avons pu

---

<sup>2</sup> Une présentation théorique de la régulation des émotions est faite dans la partie Projets de recherche, Axe 1.

---

vérifier ses propriétés psychométriques dans une population clinique multicentrique de 187 patients avec TDAH, avec une population contrôle de 48 sujets sains.

Nous avons retrouvé une structure en trois facteurs conformément au modèle théorique ayant conduit à la construction de l'échelle. Les patients avaient des scores nettement plus élevés dans les trois dimensions de labilité, avec une taille d'effet de 1,45 (g de Hedges), ce qui est tout aussi important que la taille d'effet retrouvée pour des populations de patients avec trouble bipolaire (Richard-Lepouriel et al., 2016).

Ainsi, l'échelle ALS peut être utilisée pour mesurer la labilité affective qui est la composante expérientielle des fluctuations émotionnelles.

### **Publication 11**

Rüfenacht E, Euler S, Prada P, Nicastro R, Dieben K, Hasler R, Pham E, Perroud N, **Weibel S**

Emotion dysregulation in adults suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), a comparison with borderline personality disorder (BPD).

*Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation, 2019, 6:11.*

La dysrégulation émotionnelle est caractéristique d'un autre trouble psychiatrique, le trouble de la personnalité borderline (TPB), au point que ce trouble est parfois défini par cet aspect émotionnel. Le TPB est caractérisé par une persistance au long cours d'une instabilité émotionnelle, affective, relationnelle, avec une impulsivité et des perturbations de l'image de soi, conduisant à des actes impulsifs et auto-dommageables, notamment des actes suicidaires et para-suicidaires (Leichsenring et al., 2011). C'est une pathologie fréquente, débutant à l'adolescence ou chez le jeune adulte, qui concerne entre 2 et 6 % de la population générale (Lenzenweger et al., 2007), et jusqu'à 20 % des patients pris en charge en service de psychiatrie (Ellison et al., 2018). Le trouble est très souvent comorbide avec d'autres troubles psychiatriques (troubles de l'humeur, troubles addictifs, troubles du déficit de l'attention, troubles de stress post-traumatique, boulimie...) (Grant et al., 2008).

Dans cette étude, nous avons comparé, chez des patients avec TDAH persistant chez l'adulte et des patients avec TPB, les caractéristiques de la dysrégulation émotionnelle auto-rapportée et l'utilisation de stratégies cognitives de régulation émotionnelle. Nous avons identifié un sous-groupe de patients



avec comorbidité TDAH-TPB pour comprendre comment la co-occurrence des deux troubles impactait la régulation émotionnelle.

Un large échantillon de patients, comprenant 279 patients avec TDAH, 70 avec TPB et 60 avec une comorbidité entre les deux troubles, ont été évalués à l'aide de plusieurs échelles. L'échelle Emotion Reactivity Scale (ERS) évalue la tendance à avoir des émotions, plus intenses, plus réactives ou plus durables. Le questionnaire Cognitive Emotional Regulation Questionnaire (CERQ) évalue les différentes stratégies de régulation émotionnelles utilisées spontanément par les personnes. Il distingue des stratégies cognitives adaptatives, comme la mise en perspective, la réévaluation positive, l'acceptation ou le recentrage sur la planification, de stratégies cognitives non fonctionnelles, comme blâmer autrui ou soi-même, ruminer, ou s'attendre à une catastrophe. Chez les patients les compétences d'empathie et le niveau de dépression ont également été évalués. Les patients atteints de TDAH, de TPB et de troubles comorbides ont été comparés entre eux et avec des échantillons de témoins extraits de données déjà publiées.

Les patients atteints de TDAH, bien que présentant une dysrégulation émotionnelle plus élevée que les échantillons provenant de la population générale, avaient moins de dysrégulation émotionnelle, un meilleur contrôle de leurs émotions avec une utilisation plus élevée des stratégies cognitives adaptatives et une utilisation moindre des stratégies non adaptatives que les patients TPB. Cependant, les sujets TDAH avaient des difficultés similaires aux sujets BPD sur le plan de la perception de leurs propres émotions et de celles des autres. La dysrégulation émotionnelle est associée aux scores de dépression (considérés comme un marqueur de la souffrance ressentie) dans tous les groupes et est positivement associée à la symptomatologie du TDAH. De manière importante, les patients présentant à la fois un TDAH et un TPB avaient les scores les plus élevés de dysrégulation émotionnelle.

---

## Publication 12

**Weibel S**, Nicastro R, Prada P, Cole P, Rüfenacht E, Pham E, Dayer A, Perroud N

Screening for attention-deficit/hyperactivity disorder in borderline personality disorder.

*Journal of Affective Disorders*, 2018, 226:85–91. (IF=4,084)

Dans la perspective d'aider le clinicien à identifier le TDAH persistant à l'âge adulte chez les patients avec TPB, il est crucial de savoir quels sont les bons outils de dépistage. En effet, les outils peuvent avoir des propriétés psychométriques différentes en fonction de la population où ils sont utilisés.

L'étude a évalué les propriétés diagnostiques d'un outil de dépistage très largement utilisé, l'ASRS v1.1, qui a été proposé par l'OMS pour un screening du TDAH chez l'adulte (Kessler et al., 2007). Par contre il n'a pas encore été évalué dans une population de patients avec un TPB.

Dans notre étude, 317 sujets avec BPD ont été systématiquement évalués pour la présence d'un TDAH comorbide persistant à l'âge adulte. Un sous-groupe de ces patients ont également rempli l'échelle WURS-25, qui évalue les symptômes pendant l'enfance, mais sur des critères cliniques moins spécifiques (Ward, 1993). Nous avons trouvé une prévalence du TDAH chez l'adulte de 32,4%, ce qui correspond aux études déjà publiées (Fossati et al., 2002; Philipsen et al., 2008). La valeur prédictive positive globale de l'ASRS-v1.1 était de 38,5%, la valeur prédictive négative 77,0%, la sensibilité 72,8% et la spécificité 43,9%, ce qui suggère que l'ASRS-v1.1 n'est pas un outil de dépistage suffisamment sensible ou spécifique pour identifier les cas possibles de TDAH dans une population de BPD, avec un nombre élevé de faux positifs. La combinaison des échelles WURS-25 et ASRS-v1.1 améliorait la sensibilité à 81,8% et la spécificité à 59,6%, ce qui montre que les symptômes pendant l'enfance sont cruciaux à évaluer.

Le diagnostic reste complexe et nécessite une connaissance clinique des deux troubles, mais des outils de dépistage peuvent être un outil utile en vue de proposer des thérapeutiques adaptées aux situations où les deux troubles sont présents (Prada et al., 2015).

### Publication 13

Weiner L, Perroud N, **Weibel S**

Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Borderline Personality Disorder in adults: A review of their links and risks.

*Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2019, 15:3115–3129. (IF=2,228)

Nos études rapportées plus haut (Rüfenacht et al., 2019; Weibel et al., 2019) ont confirmé, dans le TDAH de l'adulte, une prévalence importante de la dysrégulation émotionnelle, à la fois sur le versant des émotions ressenties, de l'impact sur les affects et leur labilité, mais aussi sur les difficultés à utiliser des stratégies cognitives adaptées pour les réguler.

Dans cette revue de la littérature, nous faisons une synthèse des liens entre le TDAH chez l'adulte et le TPB. De manière importante, le TDAH de l'adulte et le TPB ne font pas que partager les caractéristiques de dysrégulation émotionnelle. Il existe en plus une forte comorbidité entre les deux troubles. Cette comorbidité a été identifiée comme fréquente depuis plus d'une décennie, d'abord en identifiant chez les personnes avec TPB de manière fréquente un TDAH pendant l'enfance (Philipsen et al., 2008), mais aussi en identifiant la persistance d'un TDAH à l'âge adulte chez de nombreux patient avec TBP.

L'examen de la littérature suggère en effet que l'ensemble des études épidémiologiques va dans le sens d'une association fréquente. Aujourd'hui, nous considérons qu'en utilisant des stratégies diagnostiques adaptées, qu'entre 18 et 34 % des adultes avec TDAH ont un TPB (Jacob et al., 2007; Speranza et al., 2011; Bernardi et al., 2012). De même, entre 16 et 38 % des patients avec TPB ont un TDAH comorbide (Philipsen et al., 2008; Ferrer et al., 2010; Weibel et al., 2018).

Plusieurs caractéristiques cliniques sont partagées, et au premier plan les problèmes de régulation émotionnelle et l'impulsivité. Cependant il ne semble pas que la comorbidité soit un artéfact lié à des critères diagnostiques similaires (van Dijk et al., 2011; Carlotta et al., 2013). Les facteurs étiologiques associent à la fois des facteurs génétiques partagés, mais aussi l'impact à long terme de maltraitances et négligences émotionnelles dans l'émergence et le maintien des deux troubles (Distel et al., 2011; Kuja-Halkola et al., 2018).

Notre revue souligne l'importance de dépasser la conception simpliste de deux troubles aux mécanismes étiologiques quelque peu opposés, le TPB déterminé par des facteurs environnementaux,

---

et le TDAH comme un trouble essentiellement biologique. Le TPB a été beaucoup conceptualisé comme un trouble de nature psychologique, lié à un contexte de difficultés environnementales, avec au premier plan des traumatismes notamment émotionnels, et avec comme perspectives thérapeutiques une approche psychothérapique. A l'opposé, le TDAH a été conceptualisé comme un trouble neurodéveloppemental, ancré dans la biologie cérébrale, avec un traitement essentiellement médicamenteux et rééducatif, mené spécifiquement par les psychiatres ou neuropédiatres.

Les données scientifiques suggèrent au contraire une interaction plus complexe avec une intrication de facteurs biologiques et environnementaux, communs aux deux troubles pour certains d'entre eux.

### 3.3 Evaluation de l'approche psychothérapique de la dysrégulation émotionnelle par la thérapie dialectique comportementale

Lors de mon travail clinique, j'ai été confronté à la question de proposer une approche thérapeutique pour les difficultés de régulation émotionnelle chez les patients présentant ce type de symptômes. L'option d'une approche psychothérapique s'est imposée, devant l'efficacité limitée des médicaments. Dans le TDAH de l'adulte, la dysrégulation émotionnelle répond beaucoup plus partiellement aux traitements médicamenteux que les symptômes attentionnels, hyperactifs et impulsifs, avec selon une méta-analyse un effet faible à modéré ( $SMD=0,34$ ) (Lenzi et al., 2018), alors que la taille d'effet est autour de 0.8 pour les symptômes classiques. De même, dans le TPB, les médicaments ont une efficacité limitée sur les symptômes centraux et le traitement psychothérapique est l'option recommandée en première ligne (National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2009; Lieb et al., 2010).

J'ai eu l'opportunité lors de mon séjour post-doctoral de me former à l'approche psychothérapique qui a été le plus validée dans le TPB, la thérapie comportementale et dialectique (TCD). Cette thérapie, implémentée par Linehan dans les années 1990 initialement pour des patients hautement suicidaires, est la thérapie dont les preuves scientifiques sont les plus solides dans le TPB (Linehan et al., 1993, 2015; McMMain et al., 2009; Kliem et al., 2010; Stoffers et al., 2012). Je détaillerai dans l'Axe 3.3 de la partie Projets les fondements de cette thérapie, qui associe un fondement de Thérapie Cognitivo-Comportementale avec des approches d'acceptation issues de la philosophie Zen et du mindfulness. En effet, certains de mes projets de recherche s'inspirent de cette thérapie.

Lors de mon séjour post-doctoral, une première publication a été produite, décrivant l'adaptation de la TCD à des patients avec TDAH (Cole et al., 2016). A mon retour à Strasbourg après ma mobilité, j'ai mis en place avec Luisa Weiner, psychologue spécialisée en thérapie cognitivo-comportementale, un programme clinique inspiré de la TCD. Ce programme clinique est associé à des actions de formation et de dissémination de compétences, mais est aussi destiné à amorcer un programme de recherche.

Une seconde étude est basée sur les données accumulées dans le service où j'ai travaillé à Genève. J'ai coordonné l'exploitation de la base de données pour répondre à la question de l'impact de la maltraitance infantile sur l'efficacité de la thérapie, et réalisé les analyses statistiques avec une approche bayésienne, pertinente pour la question posée, à laquelle je me suis formé à mon retour à Strasbourg.

---

## Publication 14

Cole P, **Weibel S**, Nicastro R, Hasler R, Dayer A, Aubry J-M, Prada P, Perroud N.  
CBT/DBT skills training for adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).  
*Psychiatria Danubina*, 2016, 28:103–107. (IF= 0.683)

Bien que les traitements stimulants soient efficaces dans le TDAH chez l'adulte, certains patients ont une faible réponse aux interventions pharmacologiques et certains symptômes comme la dysrégulation émotionnelle sont plus généralement moins sensibles aux traitements pharmacologiques (Lenzi et al., 2018). Il existe plusieurs études ayant montré l'intérêt de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) sur les symptômes centraux du TDAH (inattention, fonctions exécutives, impulsivité et hyperactivité) (Jensen et al., 2016), mais cette approche n'a pas montré de bénéfice dans les fréquentes difficultés de régulation émotionnelle. Plusieurs programmes inspirés de la TCD ont été développés dans le TDAH de l'adulte avec des études observationnelles ou des études ouvertes (Hesslinger et al., 2002; Philipsen et al., 2007; Hirvikoski et al., 2011; Fleming et al., 2015). Aucun programme n'avait été développé jusque-là intégrant les éléments de la TCC et de la TCD pour viser une efficacité sur les différents domaines symptomatiques du TDAH. De plus, le programme visait spécifiquement des patients mauvais répondeurs au traitement.

Le programme d'une durée de 12 mois incluait des sessions de groupe hebdomadaires de 2 heures, dans lesquelles des tâches à domicile étaient revues et partagées, et les compétences enseignées selon les principes de la TCD. Aux modules de la TCD classiques (pleine conscience, tolérance à la détresse, régulation des émotions, efficacité interpersonnelle) étaient rajoutés un module sur l'attention/organisation et un module sur l'impulsivité/hyperactivité.

L'étude, à visée exploratoire, a été menée en ouvert, incluant 49 patients atteints de TDAH mauvais répondeurs au traitement (faibles ou non répondeurs ou avec effets secondaires sous traitement empêchant sa poursuite). Un groupe de 13 patients en liste d'attente a été utilisé en contrôle. La sévérité du TDAH (ASRS v1.1), la sévérité de la dépression (BDI-II), le désespoir (BHS), les capacités de pleine conscience (KIMS), la colère expression et contrôle (STAXI), l'impulsivité (BIS-11), la qualité de vie (WHOQOL-BREF) et le fonctionnement social (QFS) ont été évalués tous les trois mois.

Le taux d'attrition dans le groupe traitement était faible (14,3%). Des améliorations significatives ont été observées dans la plupart des dimensions évaluées, et notamment en termes d'intensité de la dépression ( $p < 0,001$ ) avec une taille d'effet importante, et une taille d'effet modérée pour les symptômes de TDAH et les compétences de pleine conscience. Les témoins avaient une tendance à

l'aggravation, mais la différence entre les deux groupes était non significative, probablement du fait d'un échantillon trop faible.

Cette étude a des limites évidentes en termes de design (groupe contrôle non randomisé et de faible effectif) mais montre la faisabilité et l'adhésion à ce type de traitement psychothérapique (maintien sous traitement important). Ces résultats suggèrent que l'apprentissage structuré de compétences en groupe est prometteur chez des patients adultes avec TDAH qui répondent partiellement ou pas du tout à la pharmacothérapie.

### **Publication 15**

Euler S, Stalujanis E, Lindenmeyer HJ, Nicastro R, Kramer U, Perroud N, **Weibel S**

Impact of childhood maltreatment in borderline personality disorder on treatment response to intensive dialectical behaviour therapy.

*Journal of Personality Disorders*, 2019, 1-19, Dec 30 (IF=2,970)

La maltraitance infantile, comprenant les abus émotionnels, physiques et sexuels et la négligence émotionnelle et physique, est fortement associée à la gravité des troubles psychiatriques (Teicher and Samson, 2013). Plus spécifiquement, la maltraitance infantile est associée, de manière non spécifique, à une difficulté à donner un sens à sa vie<sup>3</sup>, comme je l'ai étudié dans une étude transversale concernant différents troubles psychiatriques, troubles psychotique, trouble bipolaire, anorexie et TPB (Weibel et al., 2017). Cette étude montrait par ailleurs que l'association négative entre maltraitance infantile et capacité à donner un sens à sa vie était médiée par les symptômes internalisés comme la dépression et l'anxiété.

Il existe un rôle important de la maltraitance infantile dans le développement du TPB (Johnson et al., 1999; Battle et al., 2004), mais aussi dans le maintien du TDAH à l'âge adulte (Cheung et al., 2015; Caye et al., 2016b; Roy et al., 2017). Ainsi, une hypothèse serait que la maltraitance infantile impacte

---

<sup>3</sup> La capacité à donner un sens à sa vie, dans une perspective existentialiste, désigne les raisons qui nous font trouver acceptable, voir utile, de vivre (Yalom, 1980). Elle se détermine particulièrement par la congruence entre les valeurs et les moyens donnés par le contexte social pour les appliquer (Battista and Almond, 1973). C'est un facteur crucial dans la perspective d'un rétablissement psychique.

---

de manière plus particulière les capacités de régulation émotionnelle, quel que soit le trouble psychiatrique, correspondant à un facteur non spécifique induisant une morbidité psychiatrique (Caspi et al., 2014; Caspi and Moffitt, 2018).

Or si l'approche thérapeutique que nous utilisons est centrée sur la dysrégulation émotionnelle, il est important de connaître l'impact de la maltraitance infantile sur la réponse au traitement. Cependant, les connaissances sur l'impact de la maltraitance infantile sur la réponse au traitement sont rares.

Dans cette étude, nous avons cherché à savoir si la maltraitance infantile auto-rapportée ou l'un de ses sous-types affectait l'efficacité de la psychothérapie, en termes de rétention en traitement, et d'efficacité (diminution des symptômes dépressifs et l'impulsivité). L'évaluation de la maltraitance infantile s'appuyait sur le questionnaire CTQ, largement utilisé et validé pour une évaluation rétrospective, et permettant également de distinguer différents types d'abus et de négligences (Bernstein et al., 2003; Paquette et al., 2004).

L'étude a été menée chez 333 patients atteints de TPB. Les patients bénéficiaient de la thérapie comportementale dialectique, dans sa version intensive (TCD-I). Cette version de la DBT propose un programme d'apprentissage de compétences intensif sur 4 semaines et est utilisé depuis plus de 15 ans aux Hôpitaux Universitaires de Genève (McQuillan et al., 2005; Perroud et al., 2010).

Les données ont été analysées avec des régressions linéaires et logistiques et des modèles mixtes linéaires, en utilisant une approche bayésienne. Les analyses bayésiennes ont été choisies en raison des caractéristiques naturalistique et exploratoire de notre étude. Les analyses bayésiennes permettent d'estimer la magnitude et l'incertitude des paramètres, mieux qu'une approche en tout ou rien caractéristique des statistiques fréquentistes (avec tests d'hypothèse nulle) (Kruschke and Liddell, 2018).

Nos données suggéraient que les patients ayant un abus émotionnel durant l'enfance avaient un taux d'abandon de thérapie plus élevé, alors qu'il était plus faible chez les patients qui ont signalé une négligence émotionnelle durant l'enfance. La négligence émotionnelle prédisait une plus grande diminution des symptômes dépressifs, et la maltraitance infantile globale prédisait une plus grande diminution de l'impulsivité grâce au traitement psychothérapeutique. Nous avons conclu que le fait d'avoir subi une maltraitance infantile pendant l'enfance chez les patients atteints de TPB n'impactait pas le bénéfice que pouvait apporter la TCD-I dans des domaines de symptômes spécifiques. Néanmoins, l'impact des antécédents d'abus émotionnels sur l'abandon de thérapie doit être pris en compte.



## Conclusion de la recherche passée

---

Mes recherches passées ont porté sur des situations de troubles psychiatriques où les frontières sont encore incertaines, et où les chevauchements diagnostiques sont fréquents. Mon parcours m'a conduit à m'intéresser plus particulièrement au TDAH de l'adulte, avec un intérêt particulier pour ses liens avec les troubles de l'humeur et de la régulation des émotions. Cette problématique clinique est particulièrement pertinente, dans un contexte sociétal où l'attention est malmenée par la capture permanente et les sollicitations de notre environnement. Le TDAH de l'adulte est ainsi une problématique clinique émergente.

J'ai contribué à montrer que le TDAH de l'adulte avait une présentation complexe, associant de troubles de la régulation émotionnelle, des troubles du sommeil spécifiques et un retentissement fonctionnel important. Mes recherches se sont portées sur les outils d'évaluation et des approches thérapeutiques de la dysrégulation émotionnelle.

Plusieurs questions restent en suspens :

- La caractérisation clinique de la dysrégulation émotionnelle reste encore mal spécifiée, et notamment en termes de sous-types cliniques et de mécanismes (psychopathologiques et neuropsychologiques). Le lien entre dysrégulation émotionnelle et d'autres facteurs mérite également d'être exploré. Une meilleure connaissance des mécanismes et des profils permettrait d'ajuster les traitements.
- Le diagnostic du TDAH reste à ce jour totalement clinique. Si des efforts de recherche ont déjà été menés pour identifier des biotypes, ils sont à ce jour insuffisants. Un meilleur diagnostic pourrait passer par la spécification des mécanismes électrophysiologiques des troubles dans différentes populations, cliniques et non cliniques (traits inattentifs sans diagnostic de TDAH).
- La prise en charge des patients avec TDAH comorbide (trouble de l'humeur, trouble de la personnalité) reste encore mal définie. Notamment, il existe peu de données sur lesquelles s'appuyer pour optimiser le traitement des symptômes inattentifs en cas de comorbidité (le traitement est généralement moins efficace en présence de comorbidité) ou de la dysrégulation émotionnelle.



## **4. PROJETS DE RECHERCHE**

### **AXE 1 : Symptomatologie et retentissement fonctionnel du TDAH chez l'adulte : Approche clinique, psychopathologique et neuropsychologique**

---

Le TDAH est défini par des critères cliniques comportementaux, intégrés soit dans la dimension de l'inattention, soit dans celle de l'hyperactivité/impulsivité. Or si ce choix de symptômes a été fait dans les classifications internationales pour des raisons de spécificité, cette symptomatologie ne résume pas l'expression du trouble (Weibel et al., 2020). Les patients décrivent toute une lignée d'autres symptômes, et ceux-ci ont un impact sur le retentissement fonctionnel.

Nous nous intéressons plus particulièrement à la problématique de la dysrégulation émotionnelle, du fait de sa fréquence, de la difficulté de sa prise en charge et du fait de la comorbidité très fréquente entre TDAH, trouble bipolaire et trouble de la personnalité borderline, troubles tous caractérisés par une difficulté de régulation des émotions. La difficulté à réguler les émotions, ou dysrégulation émotionnelle, est un symptôme fréquent dans les troubles psychiatriques et neuro-développementaux, tels que le trouble bipolaire, le trouble de personnalité borderline et le TDAH (Broome et al., 2015; Weiner et al., 2019c).

#### **Émotions, dysrégulation émotionnelle et TDAH**

Les émotions sont des phénomènes psychophysiologiques qui ont comme caractéristique d'être déclenchés par un stimulus, qui peut être externe, comme une perception, ou interne, comme une pensée (Gross, 2015). Les émotions se caractérisent par une cascade de réactions, comprenant des phénomènes physiologiques périphériques et centraux (par exemple l'activation du système sympathique), des réactions comportementales (expressions faciales, postures, modalités d'expression verbale, fuite ou attaque, etc.), un ressenti subjectif plus ou moins complexe avec une

---

valence (plaisir ou aversion), et enfin l'évocation de phénomènes conscients comme des sentiments ou des pensées (Mauss et al., 2005).

Selon une perspective fonctionnaliste, les émotions sont une composante essentielle dans l'ajustement fin, rapide et flexible de notre comportement à un environnement rapidement changeant (Levenson, 1999). Elles permettent d'orienter l'attention sur les principales caractéristiques de l'environnement, d'en optimiser le traitement sensoriel, d'ajuster la prise de décision, de préparer des réponses comportementales, de faciliter les interactions sociales et ou encore d'améliorer la mémoire épisodique. Cependant, les émotions peuvent aussi avoir une action délétère, par leur intensité, leur déclenchement trop rapide, leur durée, ou encore lorsqu'elles sont inadaptées à une situation. La dysrégulation émotionnelle correspond à une fréquence élevée, chez un individu, de situations où les émotions conduisent à des comportements non souhaités ou dysfonctionnels.

La régulation émotionnelle est définie comme le processus au travers duquel les individus influencent l'intensité, la durée, le type et l'expression de leurs émotions (Gross, 1998). Un processus de régulation émotionnelle peut aussi être réalisé par un autre individu, et particulièrement chez les enfants. La régulation des émotions peut intervenir à un ou plusieurs moments du processus de génération des émotions, au niveau de la réponse comportementale, mais aussi avant la survenue de l'émotion. Elle peut atténuer, intensifier ou simplement maintenir les émotions, selon les buts implicites ou explicites d'un individu. Le modèle de Gross propose, de manière analytique, l'existence de différentes familles de processus de régulation émotionnelle, intervenant aux différents moments du développement d'une émotion et de la réponse émotionnelle (Gross, 2015) (Figure 4). La stratégie la plus en amont est en lien avec la situation, c'est-à-dire le stimulus déclencheur de l'émotion (externe ou interne) et par exemple une personne peut s'éloigner d'une situation générant une émotion négative. La situation peut également être modifiée, intervenant avant le déclenchement de l'émotion. Ensuite, l'attention portée à la situation peut moduler la réponse émotionnelle, soit en maintenant l'attention sur un stimulus déclenchant une émotion positive, ou à l'inverse en l'éloignant d'une situation aversive, ce qui correspond à une stratégie de distraction. La famille suivante correspond aux changements cognitifs, c'est-à-dire la modification de l'évaluation de la situation ou de la réaction émotionnelle. Par exemple la stratégie de réévaluation cognitive, est facilement illustrée par les maximes comme « voir le bon côté des choses ». Enfin, la modulation de la réponse, se produit tardivement dans le processus, après que l'émotion ait déjà déclenché une réponse dans ses différents registres expérientiel, comportemental et neurobiologique. Par exemple, les techniques de relaxation par respiration profonde, ou encore la diminution de l'expression faciale de l'émotion,

peuvent être utilisés pour diminuer les aspects expérientiels et physiologiques des émotions négatives.

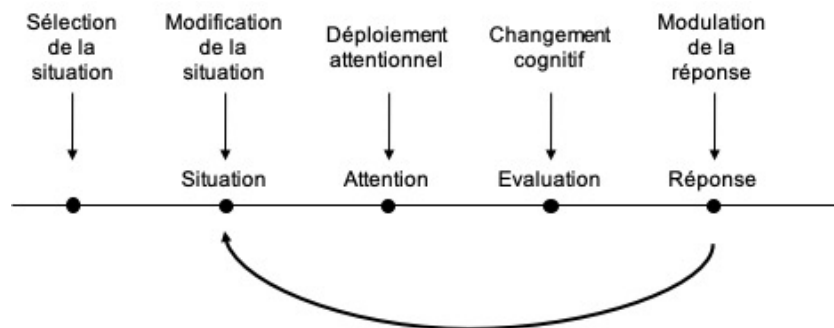


Figure 4 : Modèle de Gross de la régulation émotionnelle. Les familles de régulation émotionnelle sont classées selon leur moment dans la séquence du processus émotionnel (adapté d'après Gross, 2015)

Il existe un continuum allant d'une régulation explicite, consciente, avec effort et contrôlée à une régulation implicite, inconsciente, sans effort et automatique (Gyurak et al., 2011; Ochsner et al., 2012; Gyurak and Etkin, 2014).

Les distinctions entre processus de régulation émotionnelle proposés par ce modèle sont utiles pour décrire les mécanismes cérébraux impliqués, les possibles dysfonctions conduisant à une dysrégulation émotionnelle, mais aussi pour cibler des approches thérapeutiques de la dysrégulation émotionnelle (pour ce dernier point, voir l'axe 3.1).

Les mécanismes de la régulation émotionnelle impliquent de multiples circuits cérébraux. Les processus contrôlés de régulation émotionnelle, comme la réévaluation cognitive, impliquent les réseaux du contrôle cognitif et des fonctions exécutives, comprenant le cortex préfrontal (CPF) dorsomédian, dorsolatéral et ventrolatéral ainsi que le lobe pariétal postérieur (Buhle et al., 2014). Ces régions frontales sont aussi impliquées dans les formes non émotionnelles de contrôle cognitif : le CPF dorsolatéral est impliqué dans la manipulation des informations en mémoire de travail (Wager and Smith, 2003), le CPF ventrolatéral dans la sélection et l'inhibition des évaluations (Simmonds et al., 2008). Le CPF dorsomédian a un rôle dans les processus sémantiques et autoréflexifs permettant d'évaluer la signification affective des stimuli ou de percevoir son propre état affectif (Crosson et al., 2002; Cato et al., 2004; Amodio and Frith, 2006). Les processus de réévaluation plus automatiques impliquent le cortex cingulaire antérieur, comme cela l'a été largement étudié dans une tâche de

---

Stroop émotionnel<sup>4</sup>. Le cortex cingulaire antérieur régule notamment l'allocation attentionnelle, le monitoring des performances et la détection d'erreurs (Egner et al., 2008; Etkin et al., 2011). Le cortex cingulaire antérieur ventral (subgénual) ainsi que les boucles entre le cortex orbitofrontal et le striatum antérieur sont impliquées dans l'anticipation d'une réponse émotionnelle (Nitschke et al., 2009; Straube et al., 2009).

Quand les réseaux cérébraux impliqués dans les processus de régulation émotionnelle sont activés dans une situation émotionnelle, il est généralement observé une activation réduite dans les régions liées à la réactivité émotionnelle (amygdale et insula). Cela suggère que l'engagement des circuits liés au contrôle atténue la réactivité dans ces régions critiques de la réactivité émotionnelle (Banks et al., 2007; Wager et al., 2008) (Figure 5). Les processus de génération de la réponse émotionnelle et de la régulation des émotions sont en fait intimement intriqués. Par exemple, l'identification de la nature de l'émotion est nécessaire pour une réévaluation cognitive (Ochsner et al., 2009).

Il a été montré dans différents contextes cliniques que la dysrégulation émotionnelle est associée à un dysfonctionnement dans un ou plusieurs des processus de génération des émotions ou de leur régulation, impliquant à la fois les processus descendants « top-down » et ascendants « bottom-up » (Johnstone and Walter, 2014). Si le trouble de la personnalité borderline est considéré comme le modèle de la dysrégulation émotionnelle sévère, des anomalies des circuits impliqués dans la régulation des émotions ont aussi été retrouvées dans la dépression, le trouble bipolaire ou les troubles anxieux. L'incidence élevée de comorbidités à travers les troubles émotionnels suggère qu'il existe possiblement des mécanismes communs de dysrégulation émotionnelle.

---

<sup>4</sup> La tâche de Stroop émotionnel est l'analogie émotionnel du paradigme classique de Stroop. Le conflit est créé par la présentation simultanée d'images à valence émotionnelles (visages) et de mots d'émotions dont la lecture est automatisée. Le temps de réponse pour identifier l'émotion sur l'image est plus long quand le mot est incongruent avec l'image. Il existe aussi une régulation proactive implicite quand un essai incongruent précède un autre essai incongruent : le coût d'incongruence est alors diminué. Cela se produit en dehors de la prise de conscience (Etkin et al., 2010).

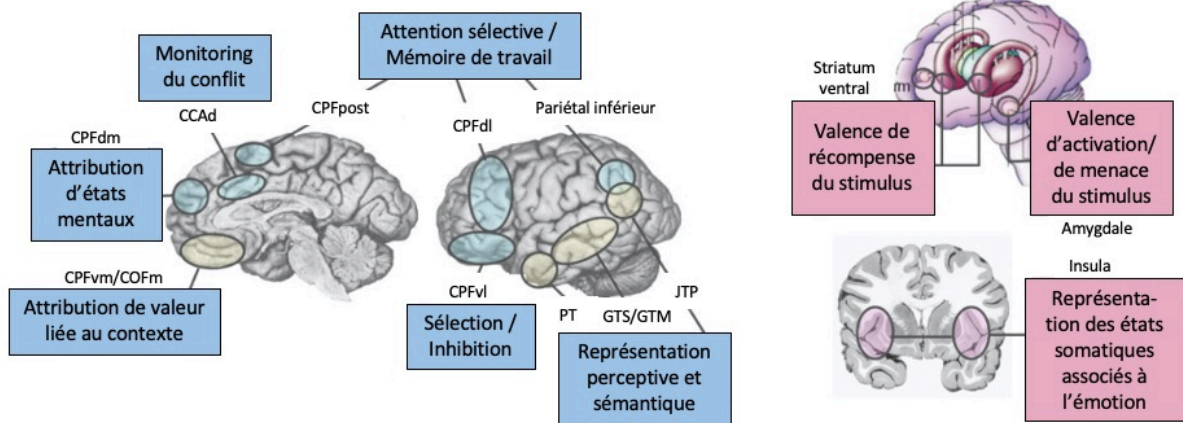


Figure 5 : Les systèmes neuronaux impliqués dans les processus de régulation émotionnelle (gauche) et dans la génération de des réponses émotionnelles (droite) (adapté d'après Ochsner et al., 2012).

CCAAd: cortex cingulaire antérieur dorsal; COFm: cortex orbitofrontal médial; CFPdl: CPF dorsolatéral; CPFdm: CPF dorsomédial; CPFpost: CPF postérieur; CPFvl: CPF ventrolatéral; CPFvm: CPF ventromédial; GTS/GTM: gyrus temporal supérieur/moyen; JTP: jonction temporopariétale; PT: pôle temporal.

Dans le TDAH, la littérature suggère une combinaison entre une réactivité émotionnelle élevée pour des émotions à valence positive et négative, ainsi que d'une incapacité à réguler les réponses intenses liées aux émotions (Shaw et al., 2014). Il faut noter que les études ont été bien plus largement menées chez l'enfant.

Dans le TDAH, il existe une hétérogénéité des dysfonctions neuropsychologiques (Sonuga-Barke, 2002; Fair et al., 2012; Coghill et al., 2014) et des dysfonctions des réseaux cérébraux (Cortese et al., 2012). Plusieurs modèles ont suggéré que la symptomatologie, dans ses différentes composantes, pouvait dépendre d'une voie finale commune (Sonuga-Barke, 2003; Durston et al., 2011; Stevens et al., 2018). Ainsi, la dysrégulation émotionnelle, fréquemment observée dans le TDAH, pourrait être expliquée par différents mécanismes cognitifs et cérébraux. Le fait que la dysrégulation émotionnelle soit liée à des mécanismes spécifiques du TDAH, ou des anomalies supplémentaires des systèmes émotionnels n'est pas tranché (Shaw et al., 2014; Petrovic and Castellanos, 2016).

Plusieurs dysfonctions observées dans le TDAH peuvent conduire à une dérégulation émotionnelle. Tout d'abord, un déficit des processus exécutifs et de mémoire de travail (Castellanos et al., 2006; Cortese et al., 2012), pourrait entraîner des difficultés à utiliser des stratégies métacognitives de réévaluation et les processus d'inhibition, se traduisant par des difficultés à mettre en contexte une situation, et à inhiber une réponse à un stimulus émotionnel. Ensuite, des spécificités dans les

---

processus attentionnel top-down, avec comme corollaire le vagabondage mental excessif est un mécanisme cognitif candidat, liés à un déficit de désactivation du réseau dit du mode par défaut (Konrad and Eickhoff, 2010). Il a été suggéré que le vagabondage mental favorise une humeur dysphorique transitoire (Killingsworth and Gilbert, 2010).

Des anomalies des mécanismes plus automatiques de l'attention, comme l'orientation attentionnelle qui permet de distinguer les stimuli émotionnels saillants à traiter, peut jouer un rôle. Chez les personnes avec TDAH, il existe des anomalies de l'orientation et du traitement précoce de stimuli émotionnels avec valence négative (Williams et al., 2008), pouvant se traduire cliniquement par une distractibilité émotionnelle. Les anomalies du processus de traitement de la récompense, avec une aversion pour une récompense retardée (Sonuga-Barke et al., 2003; Sagvolden et al., 2005), pourrait entraîner une sensibilité exacerbée à la frustration. D'autres études suggèrent aussi des difficultés spécifiques liées à l'identification des émotions (Bisch et al., 2016).

Enfin, dans une perspective développementale et diachronique, un adulte avec TDAH a souvent eu un fonctionnement particulier pendant son enfance, pouvant avoir un impact sur les capacités de régulation émotionnelle. Les maltraitances sont plus fréquentes, mais aussi un stress plus important du fait des difficultés scolaires et familiales, et des difficultés à s'accorder sur le plan émotionnel (Capusan et al., 2016; Golm et al., 2020). Les enfants qui ont subi des conflits intenses ont par exemple une hypersensibilité aux signaux de menace, ce qui contribue à leur difficulté à gérer les émotions négatives lorsque des événements stressants se produisent (Thompson and Calkins, 1996; Thompson, 2011). Même à l'âge adulte, l'expression exacerbée des émotions conduit à la perpétuation de schémas cognitifs dysfonctionnels. Par exemple, avoir des réactions émotionnelles extrêmes augmente les chances d'une invalidation par l'entourage, poussant en retour à une surexpression émotionnelle (Fruzzetti et al., 2005). De la même façon, les patients avec TDAH ont plus fréquemment un mode de vie pouvant altérer la régulation émotionnelle, et au premier plan un sommeil de mauvaise qualité et des rythmes circadiens instables (Banks et al., 2016; Helfer et al., 2018).

### **Projets de recherche**

L'objectif général de de l'Axe 1 de notre recherche est de préciser les profils de dysrégulation émotionnelle chez les patients adultes avec TDAH, et de les mettre en lien avec les profils de dysfonctionnement cognitif, et d'évaluer leur évolution dans le temps.



L'approche est d'une part clinique, à partir de l'étude d'une cohorte de patients pris en charge au CHU de Strasbourg, visant à mieux décrire les patients adultes avec TDAH, afin mieux connaître les différentes dimensions symptomatiques, les profils de comorbidités, et le retentissement dans la vie quotidienne. Nous souhaitons proposer au clinicien des outils efficaces pour évaluer ces patients. D'autre part, nous avons une approche plus fondamentale, pour comprendre comment les profils de dysrégulation émotionnelle sont associés à des profils neuropsychologiques et chronobiologique.

Ces objectifs seront déclinés ci-dessous, en suivant les différents projets de recherches mis en place. Tout d'abord, nous nous appuyons sur une démarche de recherche clinique observationnelle avec une collecte systématique de données réalisée dans le cadre de la consultation spécialisée pour le TDAH de l'adulte que j'ai mise en place et que j'anime depuis 2016, avec la constitution d'une cohorte de plus de 500 patients. Les données issues de cette cohorte permettent d'analyser les caractéristiques cliniques des patients, de réaliser des évaluations sur des situations de comorbidités particulières, d'évaluer plusieurs outils de dépistage ou d'évaluation clinique, et de réaliser un suivi naturalistique de l'évolution des patients dans le contexte français, où le TDAH est encore très peu reconnu.

Ensuite, je conduis une étude prospective de cohorte de patients bénéficiant d'une évaluation complète neuropsychologique et actimétrique, avec un suivi sur un an. Le recrutement est actuellement en cours, avec un financement assuré par un Appel à Projet Interne des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (étude EMO-TDA).

Enfin, pour mieux évaluer la dimension du retentissement du TDAH pour les patients dans leur vie quotidienne, une étude sur le retentissement du TDAH dans le milieu professionnel a débuté en collaboration avec l'équipe de Pathologie Professionnelle des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (étude WORK-TDA).

### **1.1. Suivi de cohorte des patients évalués pour un TDAH de l'adulte au CHU de Strasbourg**

Tous les patients évalués pour un TDAH de l'adulte au CHU de Strasbourg bénéficient d'une évaluation clinique standardisée, qui permet de récolter des données au cours du temps. La consultation est reconnue à un niveau national, et reçoit un nombre important de patients. Au total, plus de 500 patients ont été évalués en 3 ans et demi. Plusieurs études sont en cours, utilisant les données de cette base. Elles permettront d'une part de mieux comprendre le profil des patients consultant pour un TDAH de l'adulte, dans un contexte où ce diagnostic est encore rarement fait. Dans le cadre d'une

---

thèse de médecine (Lucile Rochotte, non publiée) nous avons étudié les caractéristiques cliniques des 150 premiers patients de la cohorte, avec une étude préliminaire du maintien sous traitement à un an. Ce travail se poursuit actuellement pour étendre le nombre de sujets suivis à un an. Cette cohorte permet aussi de repérer de manière systématique certaines comorbidités. Nous avons un intérêt particulier pour les patients avec symptômes du spectre de l'autisme. Les patients sont dépistés à partir d'un questionnaire court et ensuite potentiellement réévalués par un clinicien spécialisé. Une collaboration est en cours avec Pr Perroud aux Hôpitaux Universitaires de Genève.

D'autre part, la cohorte permet d'accumuler des données cliniques pour valider des outils pour la recherche et la clinique. Par exemple, nous étudions la validité d'un auto-questionnaire de symptômes du TDAH, le WRAADDS (Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale). Cet auto-questionnaire comportant 30 items évalue un panel plus large de symptômes caractéristiques du TDAH que ceux proposés dans le DSM et les autres échelles d'évaluation symptomatiques (comme l'ASRS). L'outil nous permettra d'une part à déterminer les différentes dimensions symptomatiques et notamment les dimensions de dysrégulation émotionnelle chez les patients à l'aide d'une analyse factorielle. D'autre part nous souhaitons valider l'utilisation de cet outil dans une perspective clinique, pour offrir un moyen rapide et fiable d'évaluer le degré et le mode d'expression de la dysrégulation émotionnelle chez les patients adultes avec TDAH. Nos premiers résultats suggèrent l'existence de 4 dimensions symptomatiques (inattention et désorganisation / hyperactivité et impatience / impulsivité et explosivité émotionnelle / labilité émotionnelle). En utilisant une population contrôle en population non-clinique nous avons trouvé que l'outil a une meilleure sensibilité et spécificité que l'ASRS, l'échelle de dépistage la plus couramment utilisée (Bicego, Muller et al., en préparation).

D'autres questionnaires sont évalués chez les patients TDAH à partir des données de cette cohorte. par exemple, nous étudions la tachypsychie (accélération du cours de la pensée) ainsi que ses différentes composantes (Weiner et al., 2018; Bertschy et al., 2020) chez les patients TDAH à partir du questionnaire RCTQ (Racing and Crowded Thoughts Questionnaire). Nous trouvons que les scores de tachypsychie sont particulièrement élevés chez les patients TDAH, plus importants que chez les patients en hypomanie où le symptôme de tachypsychie est pourtant un symptôme caractéristique (Figure 6). La tachypsychie constitue ainsi un symptôme central du TDAH chez l'adulte (Martz et al., soumis).

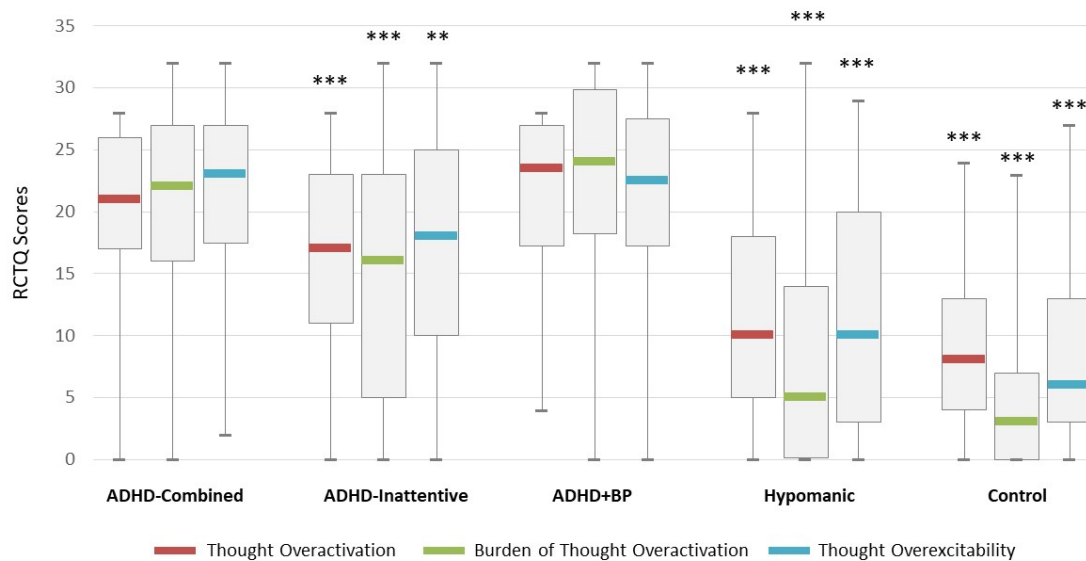


Figure 6 : Scores (diagrammes en boîtes indiquant la médiane et les quartile) des sous-échelles RCTQ dans les différents groupes cliniques : TDAH forme combinée, TDAH forme inattentive, comorbidité TDAH-trouble bipolaire, patients bipolaires en phase hypomaniaque et contrôles (\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ , \*\*\* $p < .001$ ).

D'autres questionnaires sont utilisables pour répondre à des questions précises ou dans la perspective de valider certains instruments notamment en collaboration avec d'autres centres prenant en charge des patients TDAH adultes, sur le modèle de collaborations passées (Micoulaud-Franchi et al., 2018, 2019; Weibel et al., 2019).

Au total, cette cohorte est un outil permettant de récolter une quantité importante de données, et de répondre aux questions que nous avons déjà (par exemple : quel est le profil des patients que nous recevons en consultation), mais aussi pour des questions futures. De plus c'est une manière de promouvoir le diagnostic et la prise en charge du TDAH de l'adulte, dans un contexte français où ce trouble est très peu identifié, et où un travail d'information, de formation des professionnels et de conseil auprès des instances est indispensable.

---

## 1.2. Etude EMO-TDA : dysrégulation émotionnelle dans le TDAH Association entre caractéristiques cliniques, neuropsychologiques et actimétriques

*L'étude EMO-TDA a obtenu un financement d'un Appel à Projet internes Jeunes Chercheur des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.*

La dysrégulation émotionnelle, caractérisée par une perturbation dans l'intensité et la réactivité émotionnelle, fait partie des symptômes-clés du TDAH chez les adultes, avec une prévalence estimée à 70% des patients (Reimherr et al., 2005). Dans le TDAH, la dysrégulation émotionnelle serait associée à une symptomatologie et des répercussions fonctionnelles plus sévères (Shaw et al., 2014).

Si la présence d'une dysrégulation émotionnelle chez les patients adultes avec TDAH est aujourd'hui établie, les caractéristiques cliniques de la dysrégulation émotionnelle restent encore mal définies. Plus particulièrement, il semble que les patients peuvent être concernés par différents aspects de dysrégulation émotionnelle : impulsivité, labilité et intensité émotionnelle exacerbée, cyclothymie, traits de personnalité borderline (Philipsen et al., 2009; Landaas et al., 2012; Corbisiero et al., 2013; Prada et al., 2014; Weibel et al., 2019). Ces dimensions ont été étudiées séparément et le lien entre elles est peu clair. Les différents profils de dysrégulation émotionnelle et leurs corrélats cliniques (âge, comorbidités) ne sont pas bien connus, alors que notre expérience clinique suggère la présence de plusieurs profils. Par exemple, certains patients semblent présenter des traits de personnalité borderline au premier plan (Storebø and Simonsen, 2014), alors que d'autres présentent plus clairement un tempérament cyclothymique (Landaas et al., 2012). Enfin, l'accélération du flux de pensées, qui est également décrit chez les personnes créatives ou avec haut potentiel intellectuel, pourrait être associé à plus de dysrégulation émotionnelle, comme cela a déjà été suggéré dans d'autres contextes cliniques (Vellante et al., 2011; Desseilles et al., 2012).

Ensuite, le lien entre anomalies neuropsychologiques et dysrégulation émotionnelle a été évalué dans peu d'études, et uniquement chez l'enfant (Banaschewski et al., 2012; Van Cauwenberge et al., 2015). Nous souhaiterions étudier le lien entre profil neuropsychologique et profil de dysrégulation émotionnelle.

Les rythmes circadiens et les troubles du sommeil ont aussi un impact déterminant sur l'humeur (Banks et al., 2016). Or les patients avec TDAH présentent régulièrement des troubles du rythme circadien et les troubles du sommeil, dont notamment une instabilité des rythmes circadiens (Snitselaar et al., 2013). Ainsi, il est pertinent de se demander s'il existe un lien entre dysrégulation émotionnelle et instabilité des rythmes circadiens.

Enfin, la plupart des études ont une approche transversale, et très peu de données existent sur la description des caractéristiques de dysrégulation émotionnelle et le profil neuropsychologique de manière prospective. La stabilité de ces traits de dysrégulation émotionnelle dans le temps est mal connue. Les approches thérapeutiques qui permettent de moduler la dysrégulation émotionnelle dans le TDAH de l'adulte sont encore mal établies. Nous souhaiterions observer si la dysrégulation émotionnelle évolue dans le temps et en fonction de la prise ou non de traitement. La présence de ces traits de dysrégulation émotionnelle pourrait aussi être un facteur d'efficacité du traitement et d'observance du traitement.

Le but de l'étude, dont le recrutement est en cours, est d'investiguer les différentes facettes de la dysrégulation émotionnelle dans le TDAH de l'adulte, sa stabilité dans le temps, et ses caractéristiques cliniques et neuropsychologiques. Le projet comporte trois volets :

**1. Identification des patterns de dysrégulation émotionnelle dans le TDAH.** Nous réaliserons des analyses de cluster à partir des données des questionnaires évaluant différents aspects de la dysrégulation émotionnelle, et évaluerons le lien avec les autres dimensions cliniques, et la stabilité dans le temps à un an. Nous faisons l'hypothèse qu'il existe plusieurs profils de patients avec TDAH, avec pour certains une composante de dysrégulation émotionnelle au premier plan.

Nous faisons par ailleurs l'hypothèse qu'une amélioration de la dysrégulation émotionnelle sera corrélée au maintien de la thérapeutique et qu'après un diagnostic et une prise en charge spécifique, une amélioration du fonctionnement et de la qualité de vie après un an pourra être observée.

**2. Identification des corrélats neuropsychologiques de la dysrégulation émotionnelle.** Les patients recrutés dans le cadre de l'étude de cohorte bénéficieront d'une évaluation neuropsychologique exhaustive, comportant des tâches attentionnelles, mnésiques et exécutives, dont des tâches de fluence verbale.

Comme mentionné plus haut, certains aspects de la dysrégulation émotionnelle pourraient être liés à des processus exécutifs et de contrôle cognitif (comme la possibilité d'utiliser des stratégies de régulation par réévaluation cognitive, ou la difficulté d'inhiber une réponse automatique). Or nous ne savons pas si le degré de dysrégulation émotionnelle, ou la capacité à utiliser des stratégies de régulation émotionnelle est associée à une baisse de performance dans ces tests neuropsychologiques.

Une alternative serait que la dysrégulation émotionnelle, ou du moins une de ses facettes ne soit pas associée à ces déficits, suggérant alors que des mécanismes bottom-up, d'activation émotionnelle

---

sont en jeu. Un point important sera de savoir si la balance entre les deux dimensions dépend de la présence de comorbidités ou du degré d'adversité pendant l'enfance.

Nous utiliserons des méthodes statistiques d'analyse en cluster et des modèles d'équations structurelles pour explorer les liens entre les composantes.

### **3. Liens entre sommeil, activité et dysrégulation émotionnelle.**

L'actimétrie mesure l'activité de manière continue sur plusieurs semaines. C'est une mesure objective de la rythmicité circadienne, et plus spécifiquement de sa stabilité. Nous faisons l'hypothèse que le degré d'instabilité des rythmes circadiens, mesuré par actimétrie, ainsi que la variabilité de l'activité quotidienne et la qualité du sommeil, seront corrélées au degré de dysrégulation émotionnelle. L'évaluation de l'association entre instabilité circadienne et dysrégulation émotionnelle après un an permettra d'avoir une information sur le lien causal entre les deux dimensions.

L'étude EMO-TDA comportera aussi une étude ancillaire s'intéressant plus spécifiquement aux **spécificités des particularités langagières et prosodiques, en comparaison avec le trouble bipolaire**, dans la suite des travaux réalisés dans l'équipe de recherche (Luisa Weiner, Nadège Doignon-Camus, Anne Giersch) sur les caractéristiques prosodiques dans le trouble bipolaire (Weiner et al., 2019a). Étant données les similitudes sur le plan clinique, neuropsychologique, et particulièrement de la dysrégulation émotionnelle, entre TDAH de l'adulte et trouble bipolaire (par ex.: Richard-Lepouriel et al., 2016), nous comparerons les performances des patients avec TDAH à celle de patients avec trouble bipolaire à des tâches de fluence verbale. Nous nous intéresserons à la manière dont les mesures sémantiques, exécutives et prosodiques – véhiculant de l'information émotionnelle (Vanello et al., 2012; Guidi et al., 2015) –, impliqués dans les performances à ces tâches, permettent de distinguer les population de patients bipolaires, avec TDAH, et les patients avec le double diagnostic.

Pour réaliser l'étude EMO-TDA, j'encadre en tant que co-directeur (direction assurée par Pr Bertschy) une étudiante en thèse (Mme Emilie Martz), qui après avoir réalisé un Master 2 de Neuropsychologie avec un stage dans l'unité Inserm, a obtenu une bourse de l'Ecole Doctorale en 2019. Nous avons par ailleurs un financement obtenu par un Appel à Projet interne des Hôpitaux universitaires de Strasbourg qui permet de financer du temps de neuropsychologue et les moyens matériels nécessaires au déroulement de l'étude.

### 1.3. Etude WORK-TDA : étude prospective du retentissement du TDAH dans le milieu professionnel

*L'étude WORK-TDA que je coordonne est réalisée en collaboration avec le Service de Pathologie Professionnelle des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Pr Maria Gonzales).*

La question du retentissement du trouble est cruciale dans le TDAH. En effet, si le TDAH est conceptualisé comme un trouble avec un continuum entre normalité et formes pathologiques extrêmes (Posner et al., 2020), comme pour nombre de troubles psychiatriques, c'est le critère de retentissement sur la vie quotidienne qui permet de poser un diagnostic. De plus, c'est ce critère qui va permettre de cibler l'utilité d'un traitement plus qu'une réduction des symptômes (Coghill et al., 2017). Nous avons déjà participé à une étude visant à valider un outil d'évaluation du retentissement du TDAH (Micoulaud-Franchi et al., 2019). Nous souhaitons caractériser de manière plus précise le retentissement professionnel.

Il est établi que le TDAH retentit de façon majeure sur le fonctionnement scolaire et professionnel, relationnel et familial des enfants comme des adultes. Les études à long terme montrent que, par rapport à la population générale, les sujets TDAH abandonnent davantage l'école, accèdent moins aux études supérieures, perdent plus facilement leur travail (Biederman and Faraone, 2006; Doshi et al., 2012). Le défaut de prise en charge adaptée de cette pathologie peut avoir des conséquences sévères sur la vie entière des sujets et un coût important pour la société. L'impact global du TDAH sur le parcours professionnel a été bien évalué, et le lien entre déficit exécutif et retentissement professionnel établi (Barkley and Murphy, 2010). Mais peu d'études s'attachent à décrire précisément quelles sont ces difficultés professionnelles, et elles ne tiennent pas compte des conditions réelles de travail, très variables d'une profession à une autre, mais également au sein d'une même profession selon les tâches auxquelles sont confrontés les individus.

Dans un contexte professionnel marqué par des risques psychosociaux omniprésents, une attention toute particulière est à porter à la prévention du risque d'épuisement professionnel. Cette prévention est facilitée, voir conditionnée par une bonne connaissance des difficultés rencontrées par des patients fragilisés par leur pathologie.

Le but de l'étude sera de décrire les difficultés professionnelles rencontrées par les patients adultes ayant un TDAH en situation d'emploi, avec une approche qualitative, et avec une analyse quantitative des domaines professionnels affectés. L'évaluation des difficultés professionnelles se poursuivra 1 an après le diagnostic chez ces patients, par une évaluation de suivi. Nous chercherons à évaluer

---

l'évolution des difficultés en fonction notamment de l'introduction d'adaptations et de l'observance du traitement.

Nous visons ainsi à améliorer la compréhension de la pathologie dans le contexte professionnel, pour une meilleure prise en charge par le psychiatre et une meilleure prévention des risques professionnels par le médecin du travail.



## AXE 2 : Mécanismes cognitifs dans le TDAH de l'adulte : Dysfonction de l'attention soutenue dans une perspective dimensionnelle, des traits inattentifs au TDAH

---

*L'étude AttLapse-TDA a obtenu le prix Jeune Chercheur Jean-Marie Warter et un financement par appel à projet interne des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Elle a été conçue en collaboration avec Anne Bonnefond (Université de Strasbourg-Inserm U1114).*

*Le recrutement a déjà été réalisé pour les sujets avec traits inattentifs et est en cours pour les patients avec TDAH.*

Le diagnostic de TDAH chez l'adulte est complexe. Le TDAH est actuellement diagnostiqué uniquement grâce à des critères cliniques. L'évaluation demande une expérience clinique importante, du fait de la variabilité de l'expression des symptômes. Les symptômes s'expriment en fonction du contexte, des facteurs protecteurs (compensation par un tiers, haut potentiel intellectuel) pouvant masquer certains symptômes, ou à l'inverse un environnement très sollicitant (exigences, niveau de stress important) pouvant exacerber certaines dimensions. De plus, l'existence d'un continuum de gravité de symptômes et les comorbidités (psychiatriques, somnologiques ou addictives) complexifient l'expression.

Il n'existe actuellement ni biomarqueur, ni test neuropsychologique suffisamment sensible et spécifique pour poser un diagnostic (Kooij et al., 2019). Même si les difficultés attentionnelles sont au cœur des plaintes des patients (difficultés de concentration, forte distractibilité, vagabondage de la pensée excessif), les évaluations neuropsychologiques et particulièrement l'évaluation des fonctions attentionnelles manquent de sensibilité et de spécificité diagnostique (Kooij et al., 2019). De plus, la corrélation entre l'intensité des anomalies neuropsychologiques (par exemple un déficit d'attention soutenue) et les difficultés subjectives (par exemple difficultés à se concentrer sur une tâche quotidienne) sont relativement faibles (Barkley and Murphy, 2010; Fuermaier et al., 2015). Les tests neuropsychologiques sont ainsi insuffisants pour prédire l'ampleur du handicap fonctionnel (Kooij et al., 2019).

Les troubles de l'attention soutenue, *i.e.* la capacité à maintenir efficacement son attention sur une tâche, sont pourtant centraux chez les patients avec TDAH. Ils peuvent induire de multiples problèmes : difficultés de concentration, erreurs d'étourderie, distraction, etc. Les symptômes d'inattention se manifestent par la survenue de *lapses* attentionnels, qui correspondent à des

---

moments transitoires de désengagement de l'attention. Les lapses attentionnels sont associés chez les patients à une plus grande propension au vagabondage mental (Franklin et al., 2014; Seli et al., 2015). Les lapses attentionnels pourraient ainsi aussi avoir un rôle explicatif, via le vagabondage mental, au trop plein de pensées ou tachypsychie, domaine que nous étudions (voir Axe 1, Martz et al., soumis).

### **L'attention soutenue**

L'attention soutenue est la faculté qui nous permet d'engager et de maintenir dans le temps de manière efficace notre activité cognitive sur une tâche. Le modèle de Posner et Peterson définit trois sous-systèmes d'attention: *l'orientation* vers les événements sensoriels, la *détection* des signaux pour un traitement focalisé conscient, et *l'alerte*, à la fois tonique (sur des intervalles de temps longs) et phasique (pendant de brèves périodes) (Posner and Petersen, 1990). Dans les modèles plus récents, le système de détection a été remplacé par le système d'*attention exécutive*, qui comprend toujours le déclenchement d'une attention focalisée lors de la détection de la cible, mais inclut désormais également d'autres fonctions telles que le monitoring et la résolution du conflit (Fortenbaugh et al., 2017).

L'attention soutenue repose sur la convergence d'un ensemble de processus ascendants (bottom-up) et descendants (top-down) (Sarter et al., 2001). Ils impliquent la coordination de multiples régions corticales (cortex préfrontal dorso-médial, latéral moyen and ventrolatéral, l'insula antérieure, sillon intra-pariétal et jonction temporo-pariétale) localisées essentiellement mais non exclusivement dans l'hémisphère droit et des structures sous-corticales (vermis, thalamus, putamen, tronc cérébral) (Langner and Eickhoff, 2013).

D'un point de vue cognitif, la réalisation d'une tâche d'attention soutenue va dépendre d'une part de processus de *vigilance*, qui sont classiquement testés avec des tâches longues et monotones de détection de stimuli rares. Après une durée habituellement d'une quinzaine de minutes, la diminution du nombre de détections correctes ou l'augmentation du temps de réaction signe la baisse de la vigilance (Davies and Parasuraman, 1982).

Or, le fait d'avoir une tâche coûteuse cognitivement n'implique pas toujours une baisse plus rapide de la vigilance (Esterman et al., 2016). Ainsi, l'attention soutenue va aussi reposer sur l'activation de mécanismes de *contrôle cognitif* (ou contrôle attentionnel) qui organisent et ajustent les processus de traitement de l'information, en fonction de la nature des stimuli à traiter ou des réponses à fournir,

et aussi en fonction des buts et des stratégies développées par le sujet. Ces processus de contrôle vont ajuster les opérations cognitives dans le but de maintenir ou d'améliorer les performances dans toute la tâche, et par exemple par le maintien en mémoire de travail des objectifs de la tâche, la détection du conflit, le monitoring des performances, l'inhibition des réponses automatiques ou du vagabondage mental (Fortenbaugh et al., 2017). Pour évaluer le contrôle cognitif, on utilise des tâches de performance continue où il s'agit par exemple de répondre à l'apparition de stimuli non-cibles très fréquents et d'inhiber la réponse lors de l'apparition des stimuli cibles rares. Par exemple, la SART (Sustained Attention to Response Task : Robertson et al., 1997) est une tâche d'inhibition classiquement utilisée comme tâche d'attention soutenue (tâche de Go/No-Go) (décrite dans la présentation du projet). La SART est particulièrement sensible aux défaillances d'attention soutenue et est proche des situations du quotidien, dans lesquelles une activité routinière ou répétitive doit être brutalement stoppée (Robertson et al., 1997; Dockree et al., 2004, 2006). Les mécanismes de contrôle cognitif se distinguent en deux groupes sur la base de leur dynamique temporelle dans le modèle « Dual Mechanisms of Control », le mode proactif et le mode réactif (Braver, 2012). Le contrôle proactif correspondrait à un contrôle cognitif activé de façon soutenue, indépendamment de la survenue d'évènements critiques, pour permettre de réaliser les objectifs de la tâche avec les meilleures performances possibles. Le contrôle réactif, quant à lui, serait plus transitoire, consécutif à l'apparition d'un évènement critique, comme l'activation des mécanismes de monitoring après la survenue d'une erreur (Braver, 2012). En situation d'attention soutenue, l'utilisation conjointe de ces deux modes de contrôle va être nécessaire au maintien de bonnes performances : le mode proactif pour anticiper et prévenir les interférences, le mode réactif pour les détecter et les résoudre (Aron, 2011). Ces spécificités en termes de dynamique temporelle se répercutent sur la quantité de ressources attentionnelles mobilisées par chacun de ces modes : le mode proactif opérant de façon continue est bien plus consommateur en ressources que ne l'est le mode réactif.

Ainsi, il existe deux théories principales expliquant la baisse de l'attention soutenue. D'une part, la baisse des ressources attentionnelles, en lien avec la baisse de la vigilance (Helton et al., 2005) et le désengagement du contrôle cognitif d'autre part (Robertson et al., 1997; Smallwood et al., 2004).

Pour associer ces deux aspects, et prendre en compte les fluctuations au cours d'une tâche de l'attention soutenue, la théorie du contrôle des ressources propose qu'il existe un biais pour l'orientation des ressources attentionnelles vers un état par défaut, le vagabondage mental (Thomson et al., 2015). Le contrôle cognitif fluctue au cours du temps, avec des périodes où le sujet est dans la tâche et d'autres hors de la tâche (vagabondage mental). Le modèle propose que lors des baisses de vigilance, bien que les ressources attentionnelles ne diminuent pas avec le temps, le contrôle exécutif

---

de l'attention vers les objectifs de la tâche diminue, alors que de plus en plus de ressources attentionnelles sont consacrées au vagabondage mental. Cela a pu être montré notamment par des expériences d'attention soutenue durant lesquelles, au cours de la tâche, par 'experience sampling', il était régulièrement demandé aux sujets quel était leur état mental (dans ou hors de la tâche) (Christoff et al., 2009). La motivation intrinsèque, ainsi que la manipulation de la récompense associée à la tâche, ont un rôle sur les performances, via l'allocation des ressources attentionnelles (Esterman et al., 2014). Au final, ce modèle prédit que les régions associées au réseau de contrôle attentionnel et les régions de réseau par défaut devraient fluctuer, en parallèle des fluctuations de performance d'attention soutenue, et de manière anti-corrélée (Clayton et al., 2015; Fortenbaugh et al., 2017).

### **Attention Soutenue et TDAH**

Si l'attention soutenue semble cliniquement pertinente à étudier dans le TDAH, il n'existe que des corrélations marginales entre les résultats des tests neuropsychologiques standard d'une part, et les symptômes subjectifs du TDAH ou le retentissement fonctionnel d'autre part (Fuermaier et al., 2018). Cela peut s'expliquer par un manque de validité écologique de certains tests neuropsychologiques. Chez les personnes avec TDAH, les difficultés attentionnelles surviennent fréquemment quand la tâche est coûteuse en ressources et peu motivante. En effet, beaucoup de patients n'ont que peu de difficultés à se concentrer dans des situations particulièrement stimulantes comme un jeu vidéo ou la lecture d'un roman policier. Ainsi les tâches d'attention soutenue impliquant un contrôle exécutif semblent avoir bien plus de validité écologique pour comprendre les difficultés d'attention chez les patients (Tucha et al., 2017).

De plus, le paramètre le plus reproductible dans une tâche d'attention soutenue pour distinguer les patients avec TDAH des témoins est la variabilité intra-individuelle dans les temps de réponses (Tamm et al., 2012; Fuermaier et al., 2018). Les patients présentent ainsi de manière plus fréquente des réponses bien plus lentes que la moyenne, correspondant aux *lapses* attentionnels (Castellanos et al., 2005; Gmehlin et al., 2016). Ainsi pour mieux comprendre les mécanismes du déficit de l'attention, il est particulièrement utile de s'intéresser à ces moments où les performances baissent, à savoir les *lapses* attentionnels. Les *lapses* attentionnels sont ainsi un marqueur cognitif qui pourrait permettre de mieux comprendre certains aspects cliniques et du retentissement dans la vie quotidienne du TDAH, et pourraient être considérés comme un marqueur endophénotypique du TDAH.

Toutefois, notre connaissance des mécanismes cognitifs et neuronaux qui sous-tendent la survenue des *lapses* dans le TDAH est encore assez limitée. L'essentiel des études menées jusqu'ici sont des

études d'imagerie fonctionnelle, dans lesquelles un intérêt tout particulier a été porté à l'hypothèse d'un dysfonctionnement du réseau par défaut dans le TDAH (Sonuga-Barke and Castellanos, 2007; Castellanos and Proal, 2012). Ce dysfonctionnement pourrait notamment conduire à une plus forte propension au vagabondage d'esprit (c'est-à-dire au déplacement des ressources attentionnelles vers des activités non liées à la tâche en cours, comme des pensées ou des rêveries) et/ou à une plus grande distractibilité (c'est-à-dire au déplacement des ressources vers des éléments de l'environnement, sans lien avec la tâche en cours). Les données dont nous disposons à l'heure actuelle sont toutefois assez contradictoires puisqu'elles mettent en évidence soit une hypoactivation (Castellanos et al., 2008; Sato et al., 2012), soit au contraire une hyperactivation du réseau par défaut chez les patients TDAH (Tian et al., 2006; Fassbender et al., 2009).

Dans notre projet de recherche, nous allons utiliser l'approche en EEG, car la résolution temporelle de l'IRMf est basse et qu'elle ne permet pas d'explorer les lapses qui eux surviennent sur des moments très brefs.

### **Projet de recherche**

Les différences neurophysiologiques des lapses chez le patient avec TDAH et les sujets sains (qui expérimentent aussi des lapses) ne sont pas connues et notamment la description fine de l'enchaînement entre attention fonctionnelle et distraction nous manque. Non seulement les études ont essentiellement été faites en IRMf, donc avec une faible résolution temporelle, mais les rares études en EEG n'explorent l'activité électrophysiologique que sur une fenêtre très courte avant l'erreur (1-2 secondes).

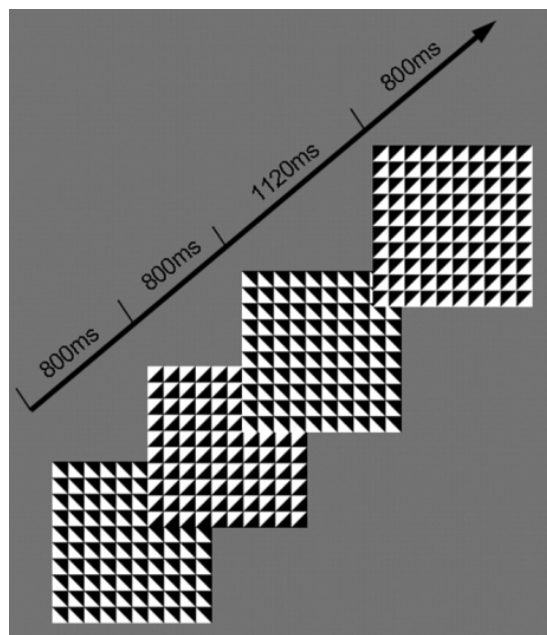
Le but de notre étude est ainsi d'étudier, à l'aide de l'EEG, les précurseurs électrophysiologiques des lapses attentionnels dans trois groupes : des sujets sains, chez les patients adultes avec TDAH, et enfin des sujets recrutés en population générale ayant un pattern de symptômes attentionnels élevés (c'est-à-dire des sujets non cliniques, ne consultant pas pour leurs difficultés, mais ayant un score élevé à une échelle de dépistage du TDAH, l'ASRS). Contrairement à une approche catégorielle, une approche dimensionnelle quantifie les symptômes du TDAH, tels que l'impulsivité ou l'inattention de manière continue, comme ces traits semblent distribués au sein de la population (Das et al., 2012). Cependant, si les symptômes semblent se situer sur un registre continu de sévérité, nous ne savons pas si les personnes avec une situation nécessitant une prise en charge se situe à l'extrême de la répartition ou présentent des anomalies spécifiques. Notre but est de trouver un marqueur électrophysiologique qui

---

pourrait distinguer ces trois populations, ou être un marqueur quantitatif lié à la sévérité des symptômes.

Pour analyser les prédicteurs des lapses attentionnels, nous allons nous appuyer sur une méthodologie qui a été validée dans le laboratoire, utilisant une tâche d'attention soutenue entraînant un nombre suffisamment important de lapses attentionnels, la CTET (Continuous Temporal Expectancy Task).

La CTET (Continuous Temporal Expectancy Task) (O'Connell et al., 2009) est une tâche de discrimination très demandeuse en attention soutenue. Elle consiste en la présentation sur un écran d'ordinateur d'un pattern visuel ressemblant à un damier qui change d'orientation à des intervalles de temps réguliers. Dans cette tâche le sujet doit répondre (appui sur un bouton réponse) à l'apparition des stimuli cibles rares qui ont une durée plus longue (1120 ms) que les stimuli non-cibles (800 ms) (Figure 7). Pour pouvoir identifier les stimuli cibles, le sujet doit surveiller ce pattern visuel en continu. La CTET engendre de fréquents lapses attentionnels, qui se traduisent par la survenue d'omissions (stimuli cibles non détectés). Les sujets réaliseront 10 blocs (chaque bloc a une durée d'environ 3 minutes) de la CTET avec une pause entre chaque bloc.



*Figure 7* : La CTET - Le pattern visuel est un carré de 8 cm<sup>2</sup>, divisé en une grille de 10 × 10 carrés identiques (0.8 mm<sup>2</sup>). Chaque carré est composé de deux triangles isocèles : un triangle blanc et un triangle noir. Le changement d'orientation du pattern se fait à 90°, de façon aléatoire (dans le sens des aiguilles d'une montre ou dans le sens opposé), ce qui donne lieu à 4 patterns distincts. Chaque bloc est composé de 225 essais soit une durée totale d'environ 3 minutes ; le nombre de stimuli cibles varie entre 18 et 22 par bloc.

Chez les sujets sains, des changements EEG, et notamment une activité augmentée en pariéto-occipital dans la bande de fréquences des alphas (8-14Hz), ont été observés jusqu'à 20 secondes avant la survenue d'un lapse (O'Connell et al., 2009). L'analyse des potentiels évoqués par les stimuli présentés juste avant la survenue du stimulus cible à détecter, révèle que l'amplitude de la P300 sur les 5 essais qui précèdent la cible à détecter est significativement plus faible avant une omission (lapse) qu'avant une détection correcte (Figure 8).

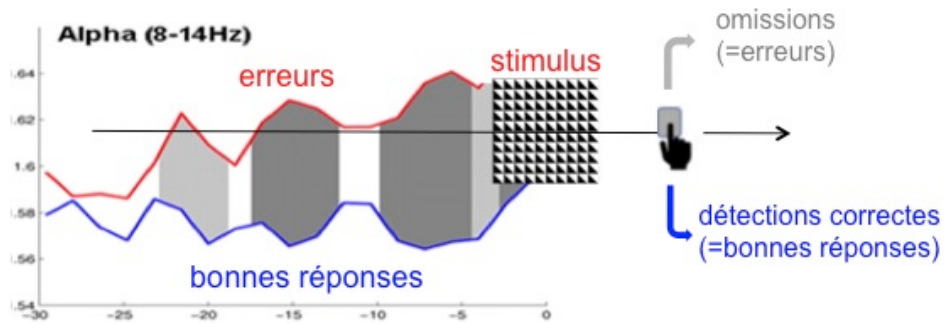


Figure 8 : Dans le cas d'une erreur (absence de réponse), correspondant à un lapse attentionnel, les auteurs ont observé une augmentation progressive de la puissance du rythme alpha jusqu'à 20 secondes avant l'erreur (courbe rouge). Adapté d'après O'Connell et al. (2009).

Les sujets réaliseront également une tâche d'attention soutenue classique, la SART (Sustained Attention to Response Task, Robertson et al., 1997). La SART est une tâche d'inhibition (tâche de Go/No-Go). Elle consiste en la présentation successive et aléatoire sur un écran d'ordinateur des chiffres de 1 à 9. Dans cette tâche le sujet doit répondre, en appuyant sur un bouton réponse, à l'apparition de tous les chiffres (stimuli non-cibles très fréquents), à l'exception du chiffre « 3 ». A l'apparition du chiffre « 3 » (stimulus cible rare), le sujet doit donc inhiber sa réponse (Figure 9). Les erreurs d'inhibition, dites erreurs de commission, apparaissent généralement très rapidement, dès les 5 premières minutes de tâche. Cette tâche permet d'évaluer la capacité des sujets à inhiber une réponse bien apprise à de rares occasions. La SART est particulièrement sensible aux défaillances d'attention soutenue et est proche des situations du quotidien, dans lesquelles une activité routinière ou répétitive doit être brutalement stoppée (Robertson et al., 1997; Dockree et al., 2004, 2006). Un autre avantage de cette tâche est lié aux réponses fréquentes collectées qui permettent d'affiner les analyses des fluctuations attentionnelles (via l'analyse de la variabilité du temps de réaction notamment). Les sujets réaliseront la SART pendant 30 minutes.

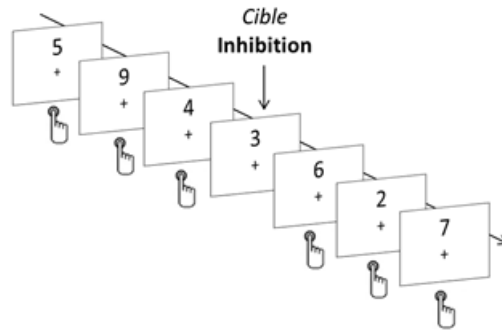


Figure 9. La SART - Le temps de présentation du stimulus est de 150 msec. L'intervalle inter-stimuli est de durée variable : 1500, 1700, 1900, 2100, 2300 ou 2500 msec. Tous les chiffres sont présentés avec une probabilité égale (1/9).

Les participants évalueront subjectivement au cours de la tâche leur état attentionnel (échelle allant de « très concentré sur la tâche » à « pas concentré du tout »), la nature de la déconcentration (vagabondage intentionnel, vagabondage non intentionnel, distraction liée à l'environnement), la motivation et la fatigue.

Ils bénéficieront préalablement d'une évaluation neuropsychologique standardisée (attention soutenue, attention divisée, inhibition, attention sélective et switching attentionnel) ainsi que de questionnaires sur leurs symptômes habituels et leur tendance à avoir un vagabondage mental (Mind-Wandering Questionnaire (MWQ : Mrazek et al., 2013), Daydreaming Frequency Scale (DFS : Stawarczyk et al., 2012) et Racing and Crowded Thoughts Questionnaire (RCTQ : Weiner et al., 2018)).

Les deux tâches permettront d'évaluer avec l'EEG le moment où survient la démobilisation attentionnelle qui précède un lapse d'attention soutenue chez les patients avec TDAH, par comparaison de l'amplitude spectrale dans la bande alpha (8-14 Hz) à l'EEG quantitatif pendant la période jusqu'à 20 secondes avant les essais réussis vs. les essais avec lapse attentionnel lors des tâches d'attention soutenue, chez les sujets TDAH et les témoins appariés.

D'autre part, nous pourrions analyser les mécanismes de contrôle cognitif altérés lors des lapses chez les patients et les sujets avec traits inattentifs avec l'analyse du décours temporel des marqueurs électrophysiologiques (EEG) avant un lapse attentionnel vs. un essai réussi : amplitude des potentiels évoqués (CNV, P3a) et amplitude spectrale thêta.

Nous faisons l'hypothèse que les patients TDAH ont des périodes de bon fonctionnement attentionnel plus courtes par rapport au sujet sain (environ 20 secondes chez le sujet sain). Le corrélat électrophysiologique serait une augmentation moins précoce des alphas avant le lapse attentionnel (O'Connell et al., 2009). Il existe une incertitude chez les sujets avec traits inattentifs, devant l'absence



d'études à notre connaissance. Nous faisons cependant l'hypothèse que si les performances neuropsychologiques aux tests standard de ces sujets avec traits inattentifs sont dans les normes, ils présentent des anomalies intermédiaires par rapport aux patients, expliquant leur ressenti subjectif d'inattention (compensé en temps habituel).

Ensuite nous faisons l'hypothèse que certains mécanismes de contrôle cognitif seraient plus particulièrement impactés chez le TDAH, comme le monitoring, la préparation attentionnelle, qui seront mesurés par le biais de marqueurs en potentiels évoqués (respectivement composants P3a, CNV) ou encore un contrôle top-down général, évalué par l'amplitude spectrale dans la bande des thêtas.

Nous faisons l'hypothèse que ces anomalies sont en lien avec un ressenti subjectif de ces lapses, sous la forme d'un vagabondage de pensées (facteur trait évalué par des questionnaires et facteur état évalué par des questions au cours de la tâche).

Au total, une meilleure compréhension des mécanismes des lapses attentionnels permettrait d'améliorer le diagnostic, de trouver un bon marqueur physiologique des difficultés rencontrées au quotidien. Une meilleure compréhension des mécanismes des lapses attentionnels pourrait avoir des implications thérapeutiques. L'approche thérapeutique actuellement la plus efficace dans le TDAH est l'utilisation de médicaments psychostimulants (Faraone and Glatt, 2010; Surman et al., 2013, voir aussi Axe 3), mais cette approche présente des limites (tolérance des traitements, choix des patients). Les approches de rééducation ciblant les processus cognitifs attentionnels et de mémoire de travail pourraient être pertinentes, mais les données cliniques et les méta-analyses suggèrent que leur efficacité est modeste chez l'enfant (Cortese et al., 2015; Liu et al., 2017). Chez l'adulte, les études sont récentes et peu nombreuses, et il n'y a pas eu de preuve d'une généralisation de l'amélioration au-delà du domaine cognitif entraîné (Mawjee et al., 2015; Dentz et al., 2017; Liu et al., 2017). Il serait ainsi utile de développer des approches plus ciblées, en lien avec les données physiologiques, et par exemple le neurofeedback (Voir Axe 3.1). Une meilleure connaissance des mécanismes neurophysiologique serait utile en vue du développement de nouvelles thérapeutiques.



## **AXE 3 :            Approches thérapeutiques dans le TDAH et ses comorbidités**

---

Le TDAH est un trouble pour lequel il existe des options thérapeutiques dont l'efficacité a été démontrée. L'approche pharmacologique vise une augmentation de la neurotransmission dopaminergique et noradrénergique. Le traitement le plus couramment utilisé est le méthylphénidate, un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Les données sur son efficacité sont robustes, avec des effets importants à court terme et une bonne tolérance (Cunill et al., 2016; Cortese et al., 2018). Le maintien d'un bénéfice à long terme est plus difficile à montrer et reste discuté (Fredriksen and Peleikis, 2016; Matthijssen et al., 2019). Chez l'adulte, l'approche pharmacologique est celle qui est recommandée en première intention, à l'opposé de l'enfant où la plupart des recommandations proposent une approche non-pharmacologique en première intention (Kooij et al., 2019).

L'autre approche principale est l'approche psychologique, centrée sur le développement de mécanismes de compensation et la correction des comportements et cognitions dysfonctionnelles. La Thérapie Comportementale et Cognitive (TCC), dans différents développements ou modalités, a montré son efficacité dans le TDAH de l'adulte sur la réduction des symptômes et dans une certaine mesure dans l'amélioration du fonctionnement dans la vie quotidienne et la qualité de vie (Safren et al., 2005; Weiss et al., 2012; Jensen et al., 2016; Lopez et al., 2018). Cependant, il semble que l'effet de la psychothérapie soit surtout notable chez les patients bénéficiant déjà d'un traitement pharmacologique (Philipsen et al., 2015).

D'autres approches thérapeutiques non pharmacologiques bénéficient d'un niveau de preuve moindre. Il s'agit d'une part de techniques rééducatives soit basées sur l'entraînement d'une fonction cognitive déficitaire (remédiation cognitive, par exemple : Dentz et al., 2017), ou basée sur un enregistrement physiologique avec l'EEG, nommé neurofeedback (Arns et al., 2017; Schönenberg et al., 2017). Enfin d'autres approches psychothérapeutiques sont en cours de développement, par exemple basées sur le mindfulness (Nicastro et al., 2015).

Il existe des limites dans ces approches thérapeutiques. D'une part, il existe des problèmes de tolérance, avec par exemple des effets indésirables liés aux traitements, des contre-indications. L'accès à certaines thérapeutiques peut être un facteur limitant, par manque de thérapeutes ou un investissement cognitif et personnel trop élevé pour certains patients.

---

L'autre type de limite est lié au profil des patients inclus dans ces études, comparativement aux patients reçus en situation clinique réelle. Je rappelle que 70 à 80% des patients adultes avec TDAH présentent une comorbidité (Sobanski, 2006), et ces patients ne sont souvent pas inclus dans les études d'efficacité. Ainsi, certains aspects cliniques peuvent justifier une approche spécifique dans le cas de certaines comorbidités, et par exemple un traitement centré sur la régulation émotionnelle est crucial dans le cadre d'une comorbidité avec un trouble de la personnalité borderline. L'expression du TDAH peut également varier en fonction de la comorbidité sous-jacente. Par exemple, en cas de trouble de l'humeur associé, un TDAH ayant été bien compensé jusque-là peut devenir plus handicapant après un épisode dépressif. Enfin, les traitements ciblent essentiellement les symptômes d'inattention et d'hyperactivité, et par exemple les symptômes de dysrégulation émotionnelle sont moins bien adressés par les traitements pharmacologiques, avec une taille d'effet moindre (Lenzi et al., 2018).

Ainsi, notre 3e axe de recherche cible les approches thérapeutiques du TDAH chez l'adulte et des troubles apparentés, en cherchant à progresser sur ces différentes questions :

- Quels sont les mécanismes sous-jacents des traitements (pharmacologiques ou non-pharmacologiques) chez les patients avec TDAH avec ou sans comorbidités (étude 1, 2 et 3) ?
- Les traitements ont-ils un intérêt dans une perspective transnosographique, à savoir au-delà d'une catégorie diagnostique ? Le traitement psychostimulant par méthylphénidate a-t-il un effet sur l'attention quel que soit le mécanisme sous-jacent (étude 2) ? Une approche psychothérapique de la régulation émotionnelle, non spécifique du diagnostic, peut-elle apporter un bénéfice (étude 3) ?
- Quelles approches sont pertinentes pour cibler des symptômes sur lesquels les traitements classiques ont une efficacité limitée (étude 1 et 3), et par exemple le neurofeedback ou la thérapie comportementale dialectique pourraient-ils être utiles ?

*Dans l'Axe 3, je vais décrire trois projets successivement :*

- *Étude 1* : Neurofeedback par désynchronisation alpha dans les lapses attentionnels du TDAH
- *Étude 2* : Mécanismes cérébraux de l'effet du Méthylphénidate sur les fonctions attentionnelles chez les patients avec TDAH et TDAH secondaire à un trouble de l'humeur.
- *Étude 3* : Approche psychothérapique par la Thérapie Comportementale Dialectique des troubles de la régulation émotionnelle chez les patients avec TDAH et troubles associés.

### 3.1 Neurofeedback par désynchronisation alpha dans le TDAH

*Le projet a été développé en collaboration avec Nader Perroud, Professeur de Psychiatrie aux Hôpitaux Universitaires de Genève, expert dans le TDAH de l'adulte, et Thomas Ros, chercheur spécialisé dans le neurofeedback au Centre Interfacultaire des Sciences affectives (CISA-Swiss Center for Affective Sciences). La recherche de financement est en cours.*

L'étude AttLapse-TDA (Axe 2) vise à étudier les marqueurs neurophysiologiques des lapses attentionnels, considérés comme un marqueur endophénotypique du TDAH. Les lapses attentionnels correspondent à des moments transitoires de désengagement de l'attention et qui vont se manifester sur le plan comportemental par la survenue d'erreurs ou de longs temps de réaction (Castellanos et al., 2005; Gmehlin et al., 2016). Dans cette étude, nous étudions les précurseurs électrophysiologiques des lapses chez les patients avec TDAH, avec l'hypothèse de retrouver des mécanismes de contrôle cognitifs déficitaires (P300 et une CNV d'amplitude réduites) et une augmentation de l'activité alpha en pariéto-occipital, qui est interprétée comme un désengagement attentionnel de manière plus fréquente et plus précoce.

Si ces données sont encore en cours d'acquisition et d'analyse, nous savons déjà que les adultes atteints de TDAH présentent, sur le plan électrophysiologique, un excès de puissance des rythmes de basse fréquence (rythmes alpha et thêta) (Koehler et al., 2009; Woltering et al., 2012; Poil et al., 2014). L'augmentation du rythme alpha chez les patients TDAH est cohérente avec les données rapportées plus haut, comme une anomalie de l'orientation attentionnelle sur le stimulus pertinent, notamment lors d'une tâche attentionnelle visuelle. Certains auteurs suggèrent aussi que la puissance plus élevée du rythme thêta (plus lent que l'alpha : 4-7 Hz) reflète la contamination dans la bande thêta d'un rythme alpha de fréquence décélérée (Lansbergen et al., 2011).

Une explication mécanistique du lien entre l'augmentation alpha/thêta et le dysfonctionnement de l'attention provient de travaux selon lesquels les oscillations à basse fréquence sont associées à une excitabilité plus faible (Romei et al., 2008) et à une décharge neuronale diminuée du cortex sensoriel (Haegens et al., 2011), faisant obstruction au stimuli de l'environnement externe (Jensen and Mazaheri, 2010; Macdonald et al., 2011). Autrement dit, un rythme alpha élevé est le marqueur d'un état attentionnel orienté vers les stimuli internes (vagabondage mental, repos...), et d'un état attentionnel orienté vers les stimuli externes quand il est bas (attention soutenue...) (Figure 10).

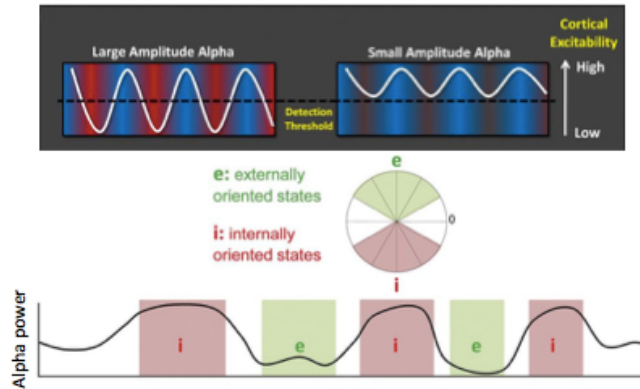


Figure 10 : Représentation schématique du lien entre puissance alpha et état attentionnel. Une puissance alpha élevée est associée à une excitabilité corticale moindre et associée à des états attentionnels orientés vers des stimuli internes.

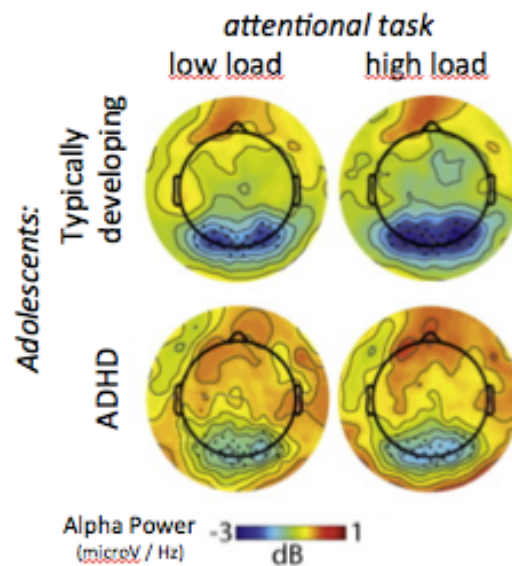


Figure 11 : Illustration de l'absence de diminution de la puissance alpha dans une tâche attentionnelle avec haute charge chez des adolescent avec TDAH (d'après Lenartowicz et al., 2018)

Ceci est corroboré par les observations selon lesquelles les signatures EEG liées à la tâche chez les patients TDAH sont marquées par un l'excès de puissance des rythmes basse fréquence thêta/alpha (Missonnier et al., 2013; Hasler et al., 2016; Lenartowicz et al., 2018) (Figure 11). Les patients avec une plus faible suppression de puissance spectrale au cours de tâche sont ceux qui présentent plus d'erreurs. Inversement, il a été démontré que les psychostimulants diminuaient ces rythmes de basse fréquence chez les adultes en bonne santé (Dockree et al., 2017) et ceux atteints de TDAH, corrigeant ainsi une signature EEG du TDAH (Bresnahan et al., 2006; Janssen et al., 2016).

Pour le moment, il n'existe pas de traitement validé qui se base sur ces mécanismes physiopathologiques. En effet, à l'heure actuelle, l'approche thérapeutique la plus efficace et la plus utilisée est l'utilisation de médicaments psychostimulants, avec ses limites mentionnées plus haut. Une alternative thérapeutique est un entraînement cérébral guidé par la réponse EEG, plus communément appelé neurofeedback, qui serait une approche plus ciblée sur les données électrophysiologiques.

Le neurofeedback est un type de biofeedback (entraînement dirigé par la visualisation par le sujet d'une réponse physiologique) qui utilise l'activité cérébrale mesurée par le biais de l'électroencéphalographie (EEG), délivrée au sujet selon une modalité en "closed-loop" (rétroaction), pour qu'il entraîne ses capacités d'auto-régulation de la fonction cérébrale. Cette approche thérapeutique vise à améliorer plusieurs caractéristiques cliniques telles que l'attention, l'impulsivité, la régulation des émotions (Coben and Evans, 2010). Des sessions répétées sont nécessaires pour induire une plasticité cérébrale et pour que le participant modifie durablement les oscillations de son réseau (Sitaram et al., 2017). Le neurofeedback est donc une méthode pour entraîner le sujet à des états neurocognitifs spécifiques (Ros et al., 2014). Pour ce faire, le signal enregistré par des électrodes placées sur le cuir chevelu est traité en temps réel, et un paramètre d'intérêt EEG est retranscrit sous forme symbolique (par exemple sous la forme d'un jeu vidéo, comme un vaisseau spatial qui bouge et augmente sa vitesse lorsque le patient exécute correctement la tâche) (Figure 12). Le sujet est "récompensé" par un feedback positif quand il parvient à modifier le paramètre dans le sens attendu. Ainsi, ce conditionnement permet au sujet de modifier cette composante EEG (Ros et al., 2014). Le neurofeedback pourrait représenter une nouvelle voie thérapeutique pertinente pour traiter les difficultés attentionnelles de ces patients. Il existe différentes modalités de neurofeedback, en fonction du paramètre EEG que l'on cherche à modifier chez les patients. La modalité la plus commune de neurofeedback (modulation du ratio thêta/beta) semble avoir un effet clinique chez l'enfant, notamment sur la composante attentionnelle, avec une taille d'effet légère à modérée (Arns et al., 2009; Micoulaud-Franchi et al., 2014). Cependant, les résultats sont pour le moment décevants chez les adultes avec TDAH, avec un essai randomisé négatif avec ce protocole (Schönenberg et al., 2017).

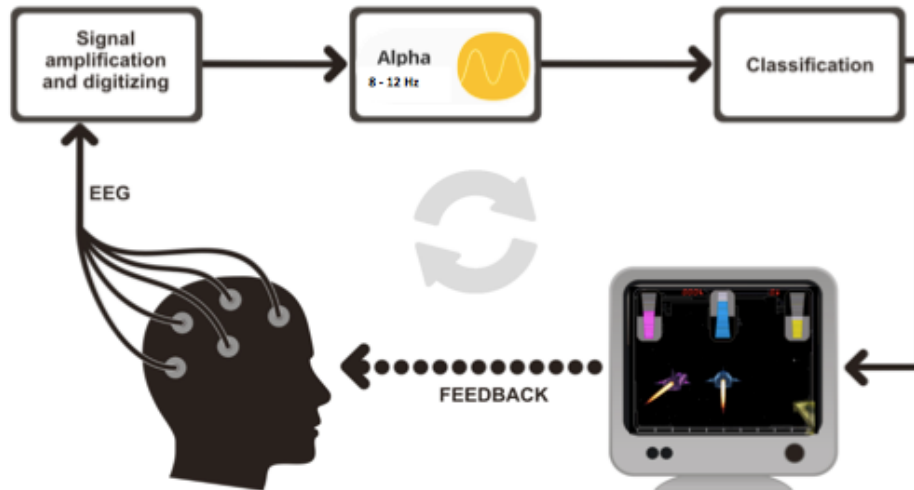


Figure 12 : Le principe du neurofeedback : contrôler l'activité cérébrale par une boucle fermée de rétrocontrôle. Les paramètres du signal EEG sont extraits en temps réel (par exemple le rythme alpha), et présentés de manière visuelle symbolique (par exemple un jeu vidéo).

Il existe une modalité de neurofeedback qui repose sur le rythme alpha de l'EEG, qui semble impliqué dans les lapses attentionnels, avec une perspective intéressante pour moduler la détection sensorielle et l'attention (Ergenoglu et al., 2004; Macdonald et al., 2011). Cette technique est nommée "neurofeedback par désynchronisation alpha", a été étudiée par l'équipe partenaire d CISA à Genève (Ros et al., 2013, 2017; Kluetsch et al., 2014). Les sujets sont entraînés à diminuer leur rythme alpha pendant la séance, avec comme conséquence un rebond du rythme alpha au repos après la séance. Les études menées chez le sujet sain ont montré qu'il était possible d'entraîner les sujets à modifier certains patterns d'activation, ces modifications conduisant à des améliorations des capacités attentionnelles (Ros et al., 2013) et de l'éveil (Kluetsch et al., 2014). De manière intéressante l'étude menée par l'équipe partenaire de ce projet de recherche a permis de démontrer qu'après avoir appris à des sujets à réguler le rythme alpha via une session unique de neurofeedback, le vagabondage d'esprit diminuait et les temps de réponse étaient raccourcis (Ros et al., 2013). En ciblant spécifiquement les mécanismes sous-tendant les difficultés attentionnelles des patients TDAH, à savoir les difficultés de régulation du rythme alpha, le neurofeedback pourrait donc s'avérer être une approche tout à fait prometteuse pour moduler le symptôme d'inattention des patients adultes avec TDAH. Du fait de l'incertitude sur les mécanismes à l'œuvre dans ce traitement, une exploration fine des mécanismes neurophysiologique dans la population cible est nécessaire.



À la lumière des preuves montrant que l'attention peut être modifiée avec une seule session de neurofeedback par régulation alpha, nous aimerions déterminer si ces effets se stabilisent à long terme après plusieurs séances quotidiennes d'entraînement à domicile. Cette approche de neurofeedback à domicile par un appareillage portatif est également une avancée, car pour le moment, la plupart des procédures de neurofeedback nécessitent un déplacement pluri-hebdomadaire, diminuant l'acceptabilité.

Cette étude serait ainsi le versant thérapeutique des résultats de l'étude AttLapse-TDA. Elle vise d'abord à tester l'efficacité d'un apprentissage d'une diminution du rythme alpha chez des patients TDAH. Ensuite elle vise à déterminer si cet apprentissage se stabilise à long-terme, après plusieurs sessions d'entraînement quotidien à domicile, avec une attention particulière sur les anomalies observées lors des lapses attentionnels.

L'étude se fera de manière multicentrique, à Strasbourg et Genève et mettra en œuvre la procédure de neurofeedback basée sur la régulation alpha chez des patients avec TDAH. Le groupe de sujets inclus sera constitué de 25 patients adultes avec TDAH, non traités par médicament psychostimulant (diagnostic de TDAH selon les critères du DSM-5). Ils seront recrutés à la fois aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et aux Hôpitaux universitaires de Genève. Le protocole de neurofeedback a été conçu par le CISA, et des données préliminaires (traitement en séance unique chez 20 patients TDAH) ont montré une normalisation de la puissance alpha post-NFB, corrélée de manière significative avec des réductions spécifiques de l'impulsivité (erreurs de commission) dans une tâche d'attention soutenue de type SART.

Il y aura deux sessions expérimentales en laboratoire réalisées à 6 semaines d'intervalle. Elles permettront d'obtenir une ligne de base du fonctionnement cognitif et de déterminer la réponse individuelle à une session unique de neurofeedback (attention soutenue et notamment la fréquence des lapses attentionnels). La ligne de base sera évaluée par la CTET et la SART. Suivra un entraînement au neurofeedback (30 minutes) pendant lequel le rythme alpha de chaque sujet sera mesuré on-line. Le sujet recevra un feedback positif à chaque diminution d'amplitude de ce rythme. Un calcul de seuil sera effectué pour chaque sujet à partir de l'amplitude moyenne de l'alpha enregistrée pendant la période de repos. Enfin, la session s'achèvera à nouveau par une CTET et une SART. Aux deux temps des variables cliniques et de retentissement fonctionnel seront évaluées.

---

Entre ces deux sessions en laboratoire, pendant les 6 semaines d'intervalle, chaque sujet effectuera, à domicile, 30 sessions d'entraînement au neurofeedback (30 minutes chacune, soit une fréquence de 5 sessions par semaine).

Conformément à nos données préliminaires (voir ci-dessus), nous nous attendons à ce que l'alpha-NFB (i) normalise la puissance du rythme alpha en fonction des valeurs de la population normale et (ii) que le degré de normalisation soit un facteur prédictif de l'amélioration individuelle du comportement et du fonctionnement cognitif.

L'étude pourrait être le point de départ au développement de traitements neurocognitifs. Elle est conçue comme une étude de faisabilité avec une approche mécanistique (comprendre les mécanismes en jeu dans le traitement) pour développer une étude clinique à plus large échelle dans un second temps. L'approche en neurofeedback pourrait aussi permettre de traiter les troubles de l'attention dans des situations cliniques très souvent comorbides au TDAH (trouble bipolaire, trouble de la personnalité borderline) ou dans des troubles où le déficit d'attention est fréquent en l'absence de TDAH induisant un handicap supplémentaire : dépression, trouble de la personnalité borderline, schizophrénie. Notre étude qui proposera une étude spécifique des mécanismes attentionnels en jeu pourrait être la première étape de la validation de ce type de traitement dans ces situations.

## 3.2 Mécanismes cérébraux de l'effet du Méthylphénidate sur les fonctions attentionnelles chez les patients avec TDAH pur et TDAH secondaire à un trouble de l'humeur

*L'étude ImAteM-TDA, a obtenu un financement par PHRC-InterRégional (Programme Hospitalier de Recherche Clinique). Elle été conçue en collaboration avec Jack Foucher (laboratoire iCube et Hôpitaux Universitaires de Strasbourg), Eduardo Carneiro-Marques (Inserm U1114) et Anne Bonnefond (Université de Strasbourg, Inserm U1114).*

### 3.2.1. TDAH neurodéveloppemental et TDAH secondaire à un trouble de l'humeur

Dans notre pratique clinique, grâce au nombre conséquent de patients évalués dans notre cohorte et notre expérience clinique à la fois dans le TDAH et les troubles de l'humeur, nous nous sommes rendu compte que chez l'adulte, le diagnostic de TDAH est posé dans deux situations principales :

1/ TDAH "pur" : ce sont des patients dont les difficultés attentionnelles ayant un retentissement dans la vie quotidienne, ont toujours existé. Si le TDAH n'a pas été diagnostiqué pendant l'enfance ou l'adolescence, c'est que le trouble était méconnu par défaut d'accès à une évaluation clinique spécialisée ou non pris en compte par les professionnels consultés, ou bien du fait que les symptômes étaient suffisamment bien compensés (par exemple environnement compensant les difficultés ou particulièrement tolérant, ou facteurs protecteurs comme un haut niveau intellectuel). Dans les cas de diagnostic tardif, les symptômes de TDAH deviennent souvent problématiques pour des raisons de changement de contexte (passage à l'université, poste à responsabilités, charges familiales...).

2/ TDAH "secondaire" : ce sont des patients ayant présenté des troubles de l'humeur (trouble bipolaire ou trouble dépressif majeur) qui, malgré une rémission thymique, présentent toujours des difficultés attentionnelles. Dans ces cas, de manière rétrospective, il est possible de retrouver certains symptômes attribuables à un TDAH infra-syndromique, secondairement accentué du fait des troubles de l'humeur. Parfois les symptômes de TDAH pendant l'enfance sont absents, mais la symptomatologie attentionnelle actuelle est similaire à celle observée chez les patients adultes avec TDAH.

Ce deuxième groupe pourrait correspondre au concept récemment développé de "adult-onset ADHD". Bien que les classifications actuelles exigent un début des symptômes avant l'âge de 12 ans, plusieurs études longitudinales prolongées récentes ont pu démontrer qu'un nombre non négligeable de jeunes adultes chez qui un TDAH a été diagnostiqué à l'âge de 18-19 ans n'avaient pas ce diagnostic

---

durant l'enfance (Moffitt et al., 2015; Agnew-Blais et al., 2016; Caye et al., 2016a), plaidant ainsi en faveur de l'existence de formes jeunes adultes de novo, et mettant en cause l'hypothèse neuro-développementale jusque-là dominante. La validité d'un tel syndrome d'apparition tardive reste largement débattue (Lopez et al., 2017), et dans ces cas secondaires, des problématiques de type troubles de l'humeur sont alors plus fréquentes (Caye et al., 2016a; Sibley et al., 2017). Ainsi, ces cas pourraient correspondre à des situations de TDAH "syndromique", mais où manque la présence de signes pendant l'enfance.

Ainsi nous définissons deux situations de troubles du déficit de l'attention, pertinents pour notre étude :

1/ Le TDAH de l'adulte "pur" (abréviation TDAH-P), qui suit exactement les critères du DSM-5 à savoir : a/ la présence d'un nombre suffisant de symptômes caractéristiques d'inattention et/ou hyperactivité/impulsivité ; b/ la présence de symptômes pendant l'enfance ; c/ un retentissement significatif sur la vie quotidienne.

2/ Le trouble de l'attention suite à des troubles de l'humeur (abréviation TDAH-TH), défini par : a/ la présence d'un nombre suffisant de symptômes caractéristiques d'inattention et/ou hyperactivité/impulsivité ; b/ une symptomatologie qui est apparue ou s'est significativement majorée dans la suite de troubles de l'humeur ; c/ l'absence ou un caractère minime de symptômes caractéristiques pendant l'enfance, l'adolescence, jusqu'au moment où les troubles de l'humeur ont débuté ; d/ un retentissement sur la vie quotidienne devenu significatif suite au trouble de l'humeur.

Plus spécifiquement, nous nous interrogeons sur la pertinence du traitement par psychostimulant dans les deux formes de TDAH, pour plusieurs raisons. 1/ D'une part, il est difficile de savoir quelle approche thérapeutique est la plus pertinente dans les formes "secondaires". 2/ Ensuite, la présence de symptômes résiduels dans un trouble de l'humeur, et notamment les symptômes cognitifs, aggrave le pronostic notamment en termes de rémission fonctionnelle (par exemple possibilité de reprendre une activité professionnelle), ou en termes de risque de rechute du trouble de l'humeur. Les troubles de l'humeur, quand leur évolution est persistante et récidivante, ont un coût important pour les personnes et pour la société, avec 20 % des patients présentant une évolution chronique et 1,5 % de prévalence de symptômes dépressifs chroniques (Demyttenaere et al., 2004). L'enjeu du traitement de ces symptômes attentionnels est important. 3/ Enfin, comprendre les mécanismes du traitement par méthylphénidate dans chacune des formes peut être un moyen de comprendre les mécanismes sous-jacents du trouble.

### 3.2.2. Traitement du TDAH et de la comorbidité troubles de l'humeur par le méthylphénidate

Le traitement du TDAH, chez l'enfant comme chez l'adulte, est basé sur la combinaison d'une approche pharmacologique et d'une approche psycho-sociale (psychothérapie, adaptation de l'environnement, rééducation). Au niveau psychopharmacologique, le traitement le plus utilisé est le méthylphénidate. Le méthylphénidate est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine, et vise à réduire les symptômes attentionnels, l'hyperactivité et l'impulsivité.

Le méthylphénidate a une action rapide, dès une première prise. A des doses thérapeutiques, chez l'homme, le méthylphénidate bloque 60 à 70 % des transporteurs dopaminergiques, particulièrement au niveau du striatum (Volkow et al., 1998) et 70 à 80 % des transporteurs noradrénergiques, notamment au niveau frontal (Hannestad et al., 2010), conduisant ainsi à des concentrations plus élevées de catécholamines extracellulaires dans la fente synaptique. La durée d'occupation des transporteurs correspond strictement à la durée d'efficacité clinique de 4 h (Spencer et al., 2006). Le traitement entraîne un effet clinique perceptible dès une première prise, avec des effets mesurables sur le plan des performances cognitives (Turner et al., 2005) et au niveau de l'imagerie cérébrale (Rubia et al., 2014).

Les études cliniques réalisées chez l'enfant et l'adolescent sont nombreuses. Elles montrent que le méthylphénidate est supérieur au placebo pour réduire les symptômes du TDAH, particulièrement à court terme (taille d'effet à 0.77) (Storebø et al., 2015), mais avec une incertitude sur le long terme (Molina et al., 2009; Maia et al., 2017). Chez l'adulte, les données sont moins nombreuses mais plusieurs essais randomisés contrôlés et méta-analyses ont montré qu'un traitement pharmacologique est plus efficace qu'un placebo pour réduire les symptômes du TDAH (Koesters et al., 2009; Faraone and Glatt, 2010; Castells et al., 2011; Cunill et al., 2016). Le bénéfice semble se maintenir sur des durées de six mois de traitement (Rösler et al., 2009). Ainsi, la prise en charge pharmacologique est recommandée par la plupart des recommandations cliniques et son utilisation s'est généralisée (CADDRA, 2011; Seixas et al., 2012; Kooij et al., 2019).

Cependant, il existe une certaine hétérogénéité des résultats en fonction des études (Cunill et al., 2016). Notamment, les études cliniques dans le TDAH de l'adulte se font sur des patients avec peu ou pas de comorbidités, limitant l'applicabilité des résultats en pratique courante (Koesters et al., 2009). De plus les études ont été réalisées exclusivement chez les patients qui répondent strictement aux critères du DSM (IV puis 5), qui correspondent à la catégorie TDAH-P. Ainsi, il y a très peu de données chez les patients développant des troubles attentionnels chez les patients avec troubles de l'humeur, et notamment chez les patients TDAH-TH.

---

Les psychostimulants sont de façon plus générale insuffisamment étudiés en association ou en monothérapie chez les adultes présentant des troubles de l'humeur. Or leur utilisation est assez fréquente en pratique courante, notamment en Amérique du Nord (Olfson et al., 2014).

La justification de la prescription de psychostimulants chez les adultes présentant des troubles de l'humeur est empirique, dans la mesure où les personnes atteintes de trouble dépressif majeur se plaignent souvent de symptômes identifiés comme cibles du traitement psychostimulant (fatigue, apathie, difficultés cognitives) (Rizvi et al., 2014). Une méta-analyse indique que s'il existe un effet du méthylphénidate par rapport au placebo sur les symptômes dépressifs dans la dépression en add-on des traitements conventionnels, la plupart des études publiées présentent des limites méthodologiques importantes (ex. : échantillons hétérogènes, association de traitements) (McIntyre et al., 2017). Cependant, les psychostimulants n'ont pas été étudiés dans le cadre plus restreint où la cible thérapeutique principale serait les fonctions cognitives, et particulièrement l'attention (McIntyre et al., 2017). De façon générale, il n'y a pas d'approche pro-cognitive validée dans les troubles attentionnels faisant suite aux troubles de l'humeur (Hsu et al., 2018).

Enfin, dans notre expérience clinique, il semble que le méthylphénidate donne de moins bonnes réponses, avec un effet moins net, quand il existe de manière comorbide un trouble de l'humeur. En l'absence de données plus précises, il est difficile de dire si cette moindre réponse clinique est liée au phénomène général de moins bonne réponse dans toute situation clinique de comorbidité (attribuable à un trouble globalement plus sévère) ou si le méthylphénidate a une action physiopathologique différente en cas de comorbidité.

Ainsi, des données sont nécessaires pour valider une approche thérapeutique par le méthylphénidate des troubles de l'attention en cas de trouble de l'humeur.

Un obstacle important limite la réalisation de ces études. En effet, en cas de patients avec comorbidité, il existe une plus forte hétérogénéité des patients, ce qui limite les possibilités de montrer un effet clinique. Je propose de résoudre cette difficulté en me basant sur des marqueurs biologiques de l'effet du traitement.

### **3.2.3. Effets cérébraux du méthylphénidate**

Le méthylphénidate a un effet clinique rapide, dans l'heure qui suit la prise, qui se maintient avec la répétition des prises. Cela suggère que l'effet thérapeutique est observable au niveau cérébral dès une prise unique. Cette propriété permet la réalisation d'études de pharmacologie après une prise unique.

Les études en imagerie cérébrale fonctionnelle montrent que le méthylphénidate, après une administration aiguë, augmente chez les patients TDAH l'activité de plusieurs régions cérébrales lors de tâches cognitives de type inhibition ou attention soutenue : cortex frontal inférieur droit, insula, striatum (Rubia et al., 2009, 2011, méta-analyse dans 2014). Cette augmentation d'activation des régions frontales dans une tâche d'inhibition a aussi été montrée chez le sujet sain (Nandam et al., 2014; Schmidt et al., 2017). De manière intéressante, ces patterns d'activations tendent à réverser les anomalies cérébrales habituellement observées dans le TDAH, à savoir une hypoactivation du réseau fronto-pariétal (Cortese et al., 2012).

Ces effets du méthylphénidate sont observés dans des protocoles où le sujet doit réaliser une tâche cognitive comme une tâche d'attention soutenue ou d'inhibition, connue pour être déficitaire dans le trouble. L'effet observé, qui se base sur l'effet BOLD (blood oxygen level-dependent), est une interaction entre l'effet d'une tâche et du traitement.

De manière intéressante, le méthylphénidate a un effet différent sur le débit sanguin cérébral basal, avec une tendance à la diminution du débit sanguin dans les régions frontales (Lee et al., 2005; Marquand et al., 2012; Schranke et al., 2017). Si la méthode classique de mesure du débit sanguin cérébral est basée sur la tomographie par émission de positons (PET), une méthode de mesure directe du débit cérébral existe en IRM, permettant de coupler l'effet lors d'une tâche (interaction) et l'effet sur le débit basal (effet principal). Il s'agit de la méthode ASL (Arterial Spin Labelling), dont le principe est de marquer les protons du sang artériel au niveau cervical par une impulsion de radiofréquence pour mesurer ensuite le débit dans les différentes régions corticales.

L'équipe IMIS du laboratoire Icube avec qui je collabore sur ce projet a mis en place cette technique et a déjà mené une étude pilote d'IRM de pharmacométrie du méthylphénidate chez des volontaires sains. Les techniques ASL (Arterial Spin Labelling) et BOLD (Blood-Oxygen-Level Dependent) permettent d'analyser le débit sanguin en termes de débit sanguin absolu (ASL) et des changements relatifs entre deux conditions (BOLD). L'étude a permis de valider la méthodologie d'imagerie, de vérifier la reproductibilité des mesures, et de déterminer la puissance statistique de l'effet du médicament. La reproductibilité était élevée avec un coefficient de variation de 3,7% pour le cerveau total et <10% au niveau des régions d'intérêt (ROI) (y compris l'amygdale et le noyau accumbens) (Foucher et al., 2014a, 2014b).

Nous avons ainsi une technique qui permet de mesurer à la fois l'effet sur le débit de base et l'effet lors d'une tâche, avec l'hypothèse que le méthylphénidate permettrait, par une baisse de l'activation

---

basale (peut-être trop élevée chez les patients), un meilleur différentiel d'activité, qui serait associé à une réponse au méthylphénidate (sur le plan des performances cognitives).

Cette approche nous semble pertinente pour étudier l'effet du méthylphénidate dans les deux populations cliniques. En effet, les patients avec TDAH seuls et ceux avec comorbidité sont différents en termes de déficits cognitifs, ces derniers présentant des déficits cognitifs supplémentaires, comme un déficit de flexibilité (Silva et al., 2014). De plus le méthylphénidate peut avoir un effet différentiel sur les domaines cognitifs, en améliorant l'attention soutenue, mais en diminuant la flexibilité (Fallon et al., 2017). Le méthylphénidate pourrait avoir un effet différent sur les circuits cérébraux impliqués et les difficultés attentionnelles chez les patients avec TDAH-P seul et les patients TDAH-TH.

Pour cela nous allons réaliser un protocole en cross-over, où les participants auront deux sessions espacées de 1 à 4 semaines, lors desquelles recevront un traitement soit par méthylphénidate (prise unique) ou par placebo, selon un ordre randomisé avant de réaliser une imagerie par IRM fonctionnelle avec tâches d'attention soutenue et inhibition ainsi que des séquences au repos (séquences BOLD et ASL).

Après chaque IRM, les sujets réaliseront également un EEG ce qui nous permettra d'évaluer l'effet de la médication sur les marqueurs EEG que nous utilisons dans l'étude AttLapse-TDA (présentée dans l'axe 2). Le design en cross-over permet d'utiliser chaque sujet comme son propre contrôle, et permet de tenir compte de la variabilité interindividuelle.

Pour limiter les biais, l'ordre de passation sera randomisé et le traitement administré en double aveugle. Le recrutement sera multicentrique. L'étude a obtenu un financement par le PHRC interrégional (2019). Les inclusions se feront à partir de plusieurs centres ayant une activité clinique reconnue dans le TDAH de l'adulte ou les troubles de l'humeur (CHU Nancy, CH Rouffach, CH Colmar, CH Mulhouse). 3 groupes de 20 sujets seront inclus.

#### **3.2.4. Objectifs et hypothèse de l'étude**

Nous souhaitons déterminer si le méthylphénidate impacte différemment les circuits cérébraux associés à des fonctions cognitives dans 3 groupes : les deux populations cliniques d'intérêt (patients TDAH adultes - TDAH-P - et patients avec déficit attentionnel post trouble de l'humeur - TDAH-TH) et en comparaison aux témoins.



Pour le moment, aucune donnée préliminaire ne nous permet de prédire si les mécanismes du médicament sont les mêmes dans les groupes TDAH-P et TDAH-TH. Nous pouvons considérer trois hypothèses possibles :

1/ les effets cérébraux du méthylphénidate sont similaires entre les TDAH-TH et les contrôles, mais différents chez les patients avec TDAH-P, ce qui pourrait suggérer que le méthylphénidate a un effet spécifique dans le TDAH, et que les patients avec TDAH-TH ne peuvent obtenir le même bénéfice clinique.

2/ les effets cérébraux du méthylphénidate sont similaires entre les TDAH-TH et les TDAH-P, mais différents chez les contrôles, suggérant que le déficit attentionnel peut être réversé de manière similaire dans les deux groupes.

3/ les effets cérébraux du méthylphénidate sont similaires entre les TDAH-P et les contrôles (dans une perspective du TDAH comme une variation extrême de la normale) mais différents chez les TDAH-TH, suggérant qu'il existe des anomalies supplémentaires expliquant le déficit attentionnel dans le groupe TDAH-TH, que le méthylphénidate ne peut réverser.

L'utilisation d'un groupe de sujets sains est nécessaire pour pouvoir déterminer quelle hypothèse est vraie. L'utilisation de données de la littérature chez le sujet sain ne pourrait être envisagée du fait des variations méthodologiques inévitables entre les protocoles.

Cette étude permettra d'être une preuve de concept de l'effet du méthylphénidate chez des patients avec trouble de l'humeur et trouble attentionnel associé, par le biais de l'analyse d'un biomarqueur de l'efficacité du traitement. De plus, l'étude permettra de préciser les mécanismes du méthylphénidate chez des patients avec TDAH et des sujets sains en utilisant des méthodes innovantes (association EEG et IRM).

### **3.2.5. Perspectives**

Les études évaluant le mécanisme d'action du méthylphénidate chez les patients ont été essentiellement réalisées chez les enfants et les adolescents. Il n'y a pas d'étude à notre connaissance dans la situation de comorbidité chez l'adulte. L'effet du méthylphénidate dans ces deux différentes situations de déficit attentionnel doit être exploré pour pouvoir traiter de manière optimale ces

---

patients. Cependant, pour permettre des études cliniques d'efficacité, il est important de déterminer les mécanismes impliqués. Une étude portant sur les biomarqueurs est importante pour pouvoir déterminer si les effets du méthylphénidate sont similaires chez les sujets sains, les patients TDAH pur et les patients TDAH avec trouble de l'humeur. De manière intéressante, chez les patients TDAH, les modifications au niveau cérébral sont corrélées à une réponse clinique à long terme (Volkow et al., 2012; Silberstein et al., 2017), ce qui permet une prédiction de la réponse au traitement à long terme.

Mieux comprendre les mécanismes du traitement par méthylphénidate chez les patients TDAH avec ou sans comorbidité se justifie car il n'existe pas d'option thérapeutique validée pour les troubles attentionnels post troubles de l'humeur. La réalisation de notre étude permettant l'identification de biomarqueurs cérébraux est un préalable nécessaire à une étude d'efficacité clinique qui serait confrontée à une forte hétérogénéité des patients.

### 3.3 Psychothérapie : la thérapie comportementale dialectique dans les troubles de la régulation des émotions

*Études en cours. Financements cliniques et recherche de financements complémentaires.*

*Obtention en 2020 d'un financement (Fondation Neuroglia) d'une thèse dont je participe à l'encadrement, pour l'étude de la thérapie comportementale dialectique chez les patients avec troubles du spectre de l'autisme et dysrégulation émotionnelle sévère (Étude AUTISEMO) : Mme Doha Bemmouna, direction par Mme Luisa Weiner.*

Si le traitement du TDAH est largement basé sur le traitement médicamenteux, certaines difficultés ne sont que partiellement améliorées par celui-ci. Un des aspects les plus complexes du TDAH est la prise en charge de la dysrégulation émotionnelle qui a un poids important en termes de qualité de vie (Weibel et al., 2019). Le traitement médicamenteux a un effet moindre sur la dysrégulation émotionnelle que sur les autres symptômes du TDAH, avec une taille d'effet autour de 0,4 au lieu de 1 (Lenzi et al., 2018). Par ailleurs, la comorbidité avec un trouble de la personnalité borderline, conduit à des difficultés d'alliance thérapeutique et un risque important d'interruption de la prise en charge et du traitement (Weiner et al., 2019c). Les comportements auto-dommageables (au-delà de ceux liés à l'impulsivité) et les difficultés interpersonnelles sont fréquentes (Kimbrel et al., 2017; Perroud et al., 2017). Le risque suicidaire est par ailleurs plus important qu'en population générale (Giupponi et al., 2018; Siffel et al., 2020). L'approche médicamenteuse est ainsi insuffisante en cas de dysrégulation émotionnelle notable ou de comorbidité complexe.

Cette réponse insuffisante est une réalité clinique, et nous le constatons par le nombre important de patients avec comorbidité complexe que nous recevons en consultation ou en hospitalisation. Face à ce problème, nous avons cherché à mettre en place aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg un programme psychothérapique, permettant de proposer une prise en charge complémentaire à la prise en charge usuelle, centrée sur les problématiques de régulation émotionnelle. L'approche psychothérapique que nous avons sélectionnée l'a été d'une part sur les données d'efficacité disponibles dans la littérature, sur notre expérience propre et sur la possibilité de créer une équipe dédiée dans le service où j'ai mon activité clinique. La Thérapie Dialectique Comportementale (TCD) remplissait ces objectifs, comme je le détaille plus bas. Notre recherche vise ainsi à utiliser la TCD de manière adaptée à nos patients TDAH, notamment avec comorbidité, selon des modalités adaptées.

Ce programme basé sur la TCD fait l'objet d'une évaluation et d'une approche d'amélioration continue basée sur nos évaluations. Ainsi, cette démarche permet la formation d'une équipe experte dans le

---

traitement, la diffusion des connaissances, mais aussi une évaluation d'une thérapeutique non-médicamenteuse. Le programme sert aussi de socle au développement de recherches spécifiques développées plus loin.

### **3.3.1 La Thérapie Comportementale Dialectique (TCD)**

La TCD, implémentée par Linehan dans les années 1990, est la thérapie dont les preuves scientifiques sont les plus solides pour le traitement des patients avec trouble de la personnalité borderline (Linehan, 1993; McMMain et al., 2009; Kliem et al., 2010; Stoffers et al., 2012; Linehan et al., 2015). Elle vise en premier lieu à traiter la dysrégulation émotionnelle comme le facteur causal des comportements problématiques associés au trouble de la personnalité borderline : comportements auto-dommageables et suicidaires, difficultés interpersonnelles, difficultés de maintien dans le traitement.

La TCD est une thérapie dérivée des Thérapies Cognitives et Comportementales (TCC), avec une approche dite de 3e vague, incluant des approches de type pleine conscience (mindfulness), inspirée des pratiques méditatives orientales. Le concept de dialectique indique que l'esprit de la thérapie intègre deux aspects potentiellement opposés mais qui décrivent une même réalité : la nécessité de changement et l'acceptation de la réalité comme elle est. Cet équilibre se retrouve dans tous les domaines de la thérapie, que ce soit par le style relationnel avec les patients, marqué par une flexibilité importante et une alternance de relationnel empathique et compassionnel mais aussi confrontant ; les techniques d'entretien, avec une alternance entre approches basées sur le changement (engagement, modification des comportements) et approches d'acceptation (validation, mindfulness) ; et enfin les compétences apprises aux patients qui visent également un équilibre entre compétences aidant à modifier les comportements et celles permettant de traverser les émotions et les pensées difficiles, via l'apprentissage de la pleine conscience (Figure 13). La TCD est largement basée sur l'apprentissage de compétences par les patients, et leur application dans leur vie quotidienne. Cela se fait dans le cadre groupes thérapeutiques hebdomadaires (de 2h environ) et en entretiens individuels.

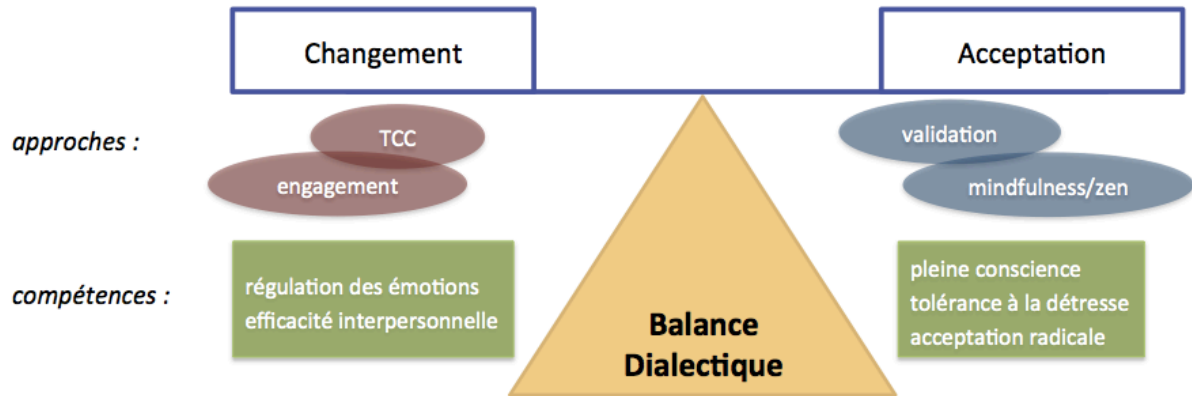


Figure 13 : Représentation de l'approche théorique de la Thérapie Comportementale Dialectique : un équilibre entre changement et acceptation, à travers les approches thérapeutiques et les compétences enseignées aux patients.

La TCD est inscrite dans une approche scientifique depuis sa conceptualisation, avec des hypothèses basées sur les données du fonctionnement biologique et psychologiques des patients émotionnellement dysrégulés. Le modèle suggère qu'il existe une vulnérabilité biologique conduisant à ce que certains individus ressentent et expriment de manière plus intense les émotions, et qu'un milieu dit "invalidant", c'est-à-dire qui n'est pas capable de valider ce vécu émotionnel plus intense, conduit à la mise en place de répertoires comportementaux dysfonctionnels (Linehan, 1993). Ce modèle correspond bien à ce qui est observé dans le TDAH de l'adulte, où la persistance du TDAH après l'adolescence et la sévérité du retentissement sont liés notamment à des facteurs environnementaux comme la maltraitance infantile ou le faible niveau socio-économique (Cheung et al., 2015; Roy et al., 2017).

Bien que le modèle de la régulation émotionnelle de la TCD ait été développé de manière parallèle au modèle de Gross, à partir de l'étude d'une population clinique, il est intéressant de noter les similitudes (Gross, 2015) (Voir Axe 1). Le modèle de la TCD et le modèle de Gross insistent sur l'importance de l'attention sur un stimulus dans un contexte particulier, soulignent comment la réévaluation cognitive peut potentiellement influencer le cours d'une émotion et de montrer comment les émotions affectent en rétroaction le contexte. Néanmoins, le modèle de la TCD, en lien avec la psychopathologie de la régulation des émotions, met davantage l'accent sur les difficultés à réguler la réponse émotionnelle une fois qu'elle a déjà été initiée, en particulier lorsqu'elle a dépassé le point où elle pourrait être supprimée. Il explique ainsi plus les modalités expressives particulières à certaines psychopathologies, comme les crises intenses, les comportements auto-dommageables et les idéations suicidaires (Aldao et al., 2010).

---

### 3.3.2. Implémentation de la TCD pour les patients avec TDAH et dysrégulation émotionnelle sévère

L'intérêt premier de la TCD est d'être une approche pragmatique, flexible dont l'enjeu premier est le maintien sous traitement, pour permettre une diminution rapide des comportements problématiques, selon un plan construit en accord avec le patient. Ainsi elle peut être adaptée à différents contextes cliniques comprenant une dysrégulation émotionnelle.

Malgré les données d'efficacité et alors qu'elle est recommandée comme traitement de première ligne pour le trouble de la personnalité borderline (National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2009), elle est très peu implémentée en France (contrairement à l'Allemagne ou la Suisse où elle fait partie de l'offre de soins standard). J'ai acquis une expérience de cette thérapie lors de ma mobilité en Suisse, avec le développement d'une expertise clinique et de recherche, avec une publication sur la description d'un programme pour patients TDAH (Cole et al., 2016), et l'utilisation de données de cohorte de patients avec trouble de la personnalité borderline traités par TCD (Euler et al., 2019). Avec Mme Luisa Weiner (MCU à la Faculté de psychologie de Strasbourg, spécialité TCC), nous appuyant également sur notre expérience d'une dizaine d'années dans la psychoéducation du trouble bipolaire et dans la dépression (par exemple : Weiner et al., 2016), nous avons créé un programme pilote qui propose la thérapie comportementale dialectique en groupe. C'est le programme "GREMO" pour Groupe Régulation EMOTIONnelle, mené par le Dr Weibel et Mme Weiner. Le programme prend en charge des patients avec troubles sévères de la régulation des émotions : TDAH de l'adulte avec dysrégulation émotionnelle, avec comorbidité pour trouble de la personnalité borderline, ou trouble bipolaire. Le programme offre une thérapie en groupe sur une durée de 4 mois, centrée sur l'apprentissage de compétences et l'entraînement à leur utilisation dans la vie quotidienne. Les mécanismes actifs dans la TCD, c'est à dire ceux qui sont associés au changement et à l'amélioration clinique, sont justement l'apprentissage et l'utilisation des compétences enseignées (Rudge et al., 2017). Ce programme original a été mis en place depuis environ 2 ans, et a déjà permis de traiter une quarantaine de patients.

Une étude préliminaire (Durpoix et al., 2019) a montré que le taux de participation était élevé, avec 92% des patients maintenus en suivi. Le taux de satisfaction était important, avec un ressenti subjectif d'amélioration chez la plupart des patients (apprentissage d'outils concrets de régulation émotionnelle et possibilité de les utiliser en pratique, ressenti positif du groupe). L'amélioration clinique, mesurée par des questionnaires, montrait une diminution significative du score à la DERS (échelle de dysrégulation émotionnelle) avec un score passant en moyenne de 131 à 111 ( $p < 0.05$ ), et une amélioration des compétences de pleine conscience (score à l'échelle KIMS passant de 103 à 120,

p<0.01). Cette étude non contrôlée ne permet pas d'affirmer la supériorité de l'approche par rapport à un traitement standard, mais suggère que le traitement est faisable et bien accepté.

### **3.3.3. Perspectives de recherche**

#### *1/ Validation de l'approche TCD transdiagnostique :*

Un suivi de cohorte des patients ayant participé au programme GREMO permettra d'évaluer les effets sur la dysrégulation émotionnelle après le traitement et après un an (maintien des effets de TCD), avec à la fois une méthodologie quantitative (auto-questionnaires et diminution des comportements cibles) et qualitative (entretiens semi structurés et méthodes quantitatives de type analyse de contenu, ex : Weiner et al., in prep.)

#### *2/ Autres groupes (troubles du spectre autistique et lésion cérébrale acquise) :*

Des projets de transfert de la technique de TCD à d'autres situations cliniques ont été débutés, en collaboration avec des professionnels spécialisés dans d'autres champs cliniques, pour qui nous apportons notre expertise en TCD. Plus précisément, un groupe pour le trouble du spectre autistique en collaboration avec le Centre Expert Asperger du CHU de Strasbourg a débuté en janvier 2020 (obtention d'une bourse de la Fondation FondaMental pour un Master 2 et bourse de thèse de la Fondation Neuroglia, attribuée à Mme Doha Bemmouna). Un groupe pour des patients avec lésion cérébrale acquise, notamment suite à un traumatisme crânien, en collaboration avec Dr Agata Krasny-Pacini à l'Institut Universitaire de Réadaptation Clémenceau, Strasbourg, a débuté en octobre 2019. Pour chaque groupe, un suivi est réalisé, de manière coordonnée à notre cohorte GREMO.

Ces extensions permettront de valider l'hypothèse d'une approche transdiagnostique des troubles de la régulation émotionnelle.

#### *3/ Approche personnalisée du traitement de la dysrégulation émotionnelle*

La dysrégulation émotionnelle a très vraisemblablement des mécanismes variables entre les troubles pour lesquels nous proposons l'approche par TCD. Nous faisons l'hypothèse qu'il existe à la fois des mécanismes de dysrégulation émotionnelle caractéristiques à chaque trouble, et d'autres partagés entre différents troubles (Cackowski et al., 2017). Par exemple, dans le TDAH de l'adulte, la dysrégulation émotionnelle a été, dans la littérature, beaucoup reliée à l'impulsivité (Cackowski et al.,

---

2017). Mais il est probable que la dysrégulation puisse varier en fonction des individus au sein d'un même trouble.

L'approche la plus pertinente serait alors une approche personnalisée du traitement de la dysrégulation émotionnelle par des approches psychothérapeutiques TCD (voire en complément par des approches autres comme le traitement médicamenteux ou le neurofeedback).

Ainsi, nous cherchons à développer un modèle pour identifier les mécanismes fondamentaux de la dysrégulation émotionnelle (en lien avec les données issues des travaux décrits dans l'Axe 1 : étude EMO-TDA et identification de clusters de dysrégulation émotionnelle) et des approches avec une orientation neurophysiologique. Pour celle-ci, par exemple, un projet de thèse a été déposé en 2020 (« Les mécanismes psychophysiologiques et cognitifs de la dérégulation émotionnelle dans le TDAH », École Doctorale ED414). Nous souhaitons étudier l'impact de la verbalisation de l'émotion (impliquant donc sa prise de conscience) sur la dysrégulation émotionnelle et l'impulsivité, mesurées par des auto-questionnaires et des paramètres physiologiques (réponse électrodermale, rythme cardiaque, arythmie sinusale respiratoire et les caractéristiques vocales), avec un paradigme de régulation d'une émotion induite (Krause-Utz et al., 2016; Fitzpatrick et al., 2019).

Une approche personnalisée pourrait ainsi se baser sur la détermination du profil de dysrégulation émotionnelle pour chaque patient, pour centrer l'apprentissage des compétences sur celles les plus pertinentes (Figure 14). Nous avons par ailleurs débuté une collaboration (Jean Audusseau, Faculté de Psychologie) pour pouvoir évaluer de manière individuelle le changement clinique au cours du traitement psychothérapeutique à l'aide de modèles autorégressifs en série temporelle (Epskamp et al., 2018).



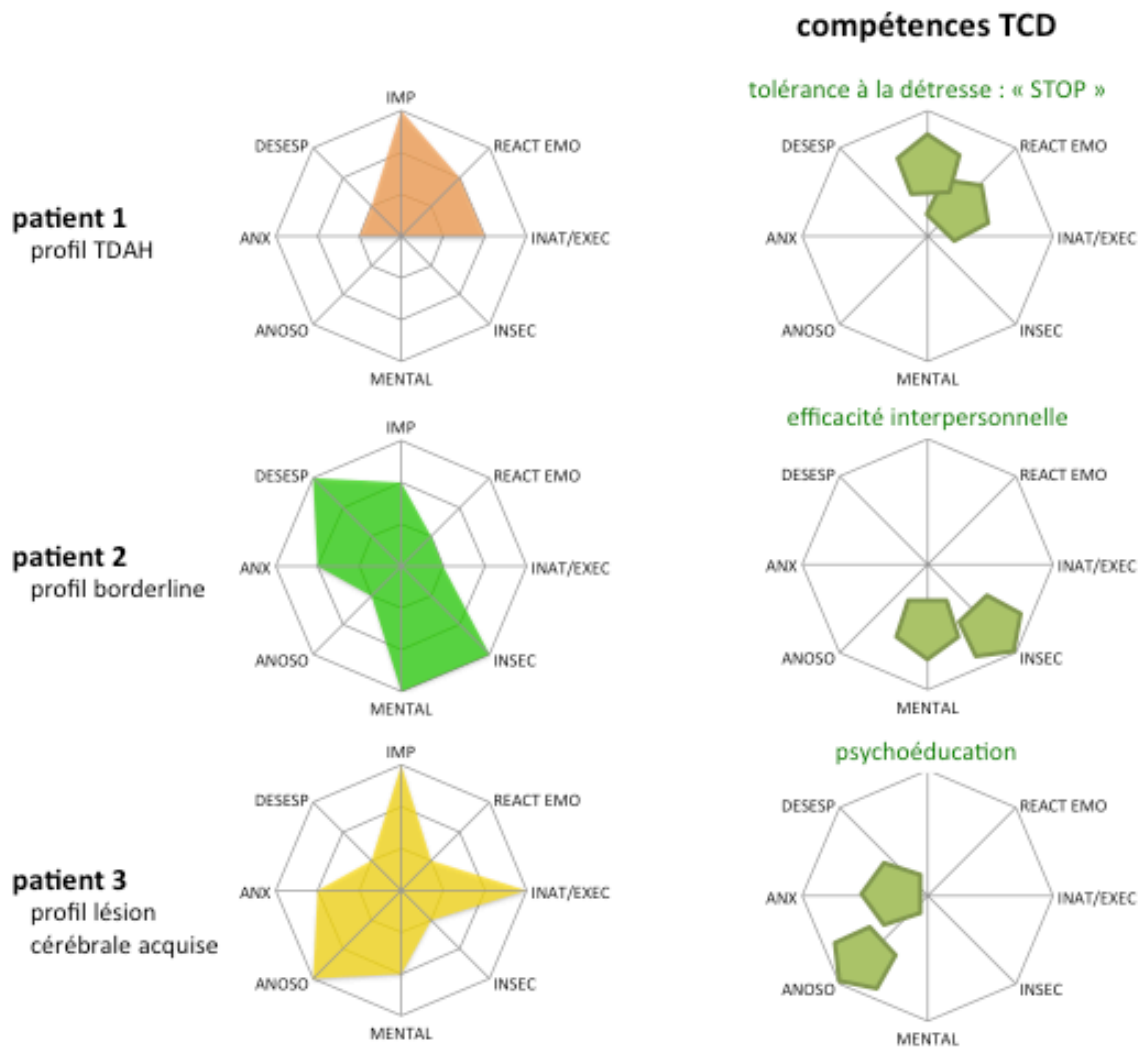


Figure 14 : Représentation hypothétique de profils de dysrégulation émotionnelle chez différents patients et propositions de compétences centrées sur certains mécanismes de dysrégulation émotionnelle. IMP : impulsivité ; REACT EMO : hyperréactivité émotionnelle ; INAT/EXEC : inattention/déficit exécutif ; INSEC : attachement inséure ; MENTAL : déficit de mentalisation ; ANOSO : anosognosie ; ANX : anxiété ; DESESP : désespoir.



# CONCLUSION

Le TDAH de l'adulte est un trouble fréquent chez l'adulte, marqué par des symptômes d'inattention, d'hyperactivité, d'impulsivité mais aussi par une dysrégulation émotionnelle et de fréquentes comorbidités. C'est un trouble psychiatrique encore mal connu, peu diagnostiqué et peu traité, ce qui a des conséquences majeures en termes de fonctionnement et de qualité de vie.

Si le TDAH a une évolution tout au cours de la vie, avec un début dans l'enfance, il est souvent diagnostiqué alors qu'un autre trouble psychiatrique a émergé : troubles de régulation émotionnelle (et en premier lieu le trouble de la personnalité borderline), troubles de l'humeur. Cela pose la question soit d'une vulnérabilité commune entre TDAH et ces troubles ou encore du rôle du TDAH comme un facteur de risque, distribué de manière continue dans la population.

Notre recherche vise à mieux comprendre les interactions entre les différentes facettes symptomatiques de TDAH de l'adulte et notamment le lien entre dysrégulation émotionnelle et troubles neuropsychologiques sous-jacents. Nous souhaitons explorer quels sont les mécanismes, notamment en termes de déficit cognitif, qui favorisent l'émergence d'une difficulté à mettre en œuvre de manière régulière et anticipée les stratégies de régulation émotionnelle.

Ensuite, nous souhaitons mieux comprendre les mécanismes des lapses attentionnels, en évaluant les processus neurophysiologiques et cognitifs en jeu dans les moments qui précèdent les lapses. L'hypothèse que nous suivons est qu'il existe une difficulté à allouer des ressources sur l'objectif de la tâche, lié à un contrôle exécutif défaillant. Cela pourrait expliquer le vagabondage d'esprit augmenté quand le sujet est impliqué dans une tâche mais aussi le phénomène d'accélération ou de trop plein de pensées décrit par les patients dans leur vie quotidienne. La compréhension des mécanismes des lapses pourrait aussi guider des approches thérapeutiques spécifiques.

En effet, notre troisième objectif est d'améliorer les approches thérapeutiques et les prises en charge de ces patients, et cela à partir d'une meilleure compréhension de la physiopathologie. Plusieurs projets de recherche visent à développer des traitements non pharmacologiques (neurofeedback, psychothérapie) à partir de la compréhension des mécanismes de la dysrégulation émotionnelle et des lapses de l'attention dans le TDAH de l'adulte. Nous voulons aussi mieux comprendre les

---

mécanismes du traitement psychostimulant selon le contexte clinique, notamment dans le cas des patients avec TDAH qui s'exprime tardivement, à l'âge adulte, à l'occasion de comorbidités.

Nous souhaitons que notre recherche permette de développer une prise en charge du TDAH multimodale, centrée sur des problématiques qui peuvent être changeantes au cours du temps, visant l'inattention, l'impulsivité, le déficit exécutif ou la dysrégulation émotionnelle.

# BIBLIOGRAPHIE

- Able SL, Johnston JA, Adler LA, Swindle RW (2007) Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD. *Psychol Med* 37:97–107.
- Agnew-Blais JC, Polanczyk GV, Danese A, Wertz J, Moffitt TE, Arseneault L (2016) Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood. *JAMA Psychiatry* 73:713–720.
- Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Allilaire JF, Lancrenon S, Fraud JP, Châtenet-Duchêne L (1998) Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord* 50:175–186.
- Akiskal HS, Mendlowicz MV, Jean-Louis G, Rapaport MH, Kelsoe JR, Gillin JC, Smith TL (2005) TEMPS-A: validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *J Affect Disord* 85:45–52.
- Aldao A, Nolen-Hoeksema S, Schweizer S (2010) Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 30:217–237.
- American Psychiatric Association (2013) *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5*. American Psychiatric Publishing, Inc.
- Amodio DM, Frith CD (2006) Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 7:268–277.
- Arns M, Batail J-M, Bioulac S, Congedo M, Daudet C, Drapier D, Fovet T, Jardri R, Le-Van-Quyen M, Lotte F, Mehler D, Micoulaud-Franchi J-A, Purper-Ouakil D, Vialatte F, NExT group (2017) Neurofeedback: One of today's techniques in psychiatry? *L'Encephale* 43:135–145.
- Arns M, de Ridder S, Strehl U, Breteler M, Coenen A (2009) Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clin EEG Neurosci* 40:180–189.
- Aron AR (2011) From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry* 69:e55–68.
- Baars BJ (1988) *A cognitive theory of consciousness*. Cambridge, Mass.: Cambridge University Press. Available at: [http://www.sscnet.ucla.edu/comm/steen/cogweb/Abstracts/Baars\\_88.html](http://www.sscnet.ucla.edu/comm/steen/cogweb/Abstracts/Baars_88.html).
- Banaschewski T et al. (2012) Neuropsychological correlates of emotional lability in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 53:1139–1148.
- Banks FD, Lobban F, Fanshawe TR, Jones SH (2016) Associations between circadian rhythm instability, appraisal style and mood in bipolar disorder. *J Affect Disord* 203:166–175.
- Banks SJ, Eddy KT, Angstadt M, Nathan PJ, Phan KL (2007) Amygdala-frontal connectivity during emotion regulation. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2:303–312.
- Barkley RA, Murphy KR (2010) Impairment in occupational functioning and adult ADHD: the predictive utility of executive function (EF) ratings versus EF tests. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol* 25:157–173.
- Battista J, Almond R (1973) The development of meaning in life. *Psychiatry* 36:409–427.
- Battle CL, Shea MT, Johnson DM, Yen S, Zlotnick C, Zanarini MC, Sanislow CA, Skodol AE, Gunderson JG, Grilo CM, McGlashan TH, Morey LC (2004) Childhood maltreatment associated with adult personality disorders: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *J Personal Disord* 18:193–211.
- Beheshti A, Chavanon M-L, Christiansen H (2020) Emotion dysregulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 20:120.

- 
- Benazzi F (2007) Bipolar disorder--focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet* 369:935–945.
- Berna F, Potheegadoo J, Aouadi I, Ricarte JJ, Allé MC, Coutelle R, Boyer L, Cuervo-Lombard CV, Danion J-M (2016) A Meta-Analysis of Autobiographical Memory Studies in Schizophrenia Spectrum Disorder. *Schizophr Bull* 42:56–66.
- Bernardi S, Faraone SV, Cortese S, Kerridge BT, Pallanti S, Wang S, Blanco C (2012) The lifetime impact of attention deficit hyperactivity disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Psychol Med* 42:875–887.
- Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, Stokes J, Handelsman L, Medrano M, Desmond D, Zule W (2003) Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl* 27:169–190.
- Bertschy G, Gervasoni N, Favre S, Liberek C, Ragama-Pardos E, Aubry J-M, Gex-Fabry M, Dayer A (2007) Phenomenology of mixed states: a principal component analysis study. *Bipolar Disord* 9:907–912.
- Bertschy G, Weibel S, Giersch A, Weiner L (2020) Racing and crowded thoughts in mood disorders: A data-oriented theoretical reappraisal. *L'Encephale*.
- Biederman J, Faraone SV (2006) The Effects of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder on Employment and Household Income. *Medscape Gen Med* 8:12.
- Biederman J, Mick E, Faraone SV (2000) Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 157:816–818.
- Bisch J, Kreifelts B, Bretscher J, Wildgruber D, Fallgatter A, Ethofer T (2016) Emotion perception in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 123:961–970.
- Braden W, Ho CK (1981) Racing thoughts in psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 38:71–75.
- Braver TS (2012) The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends Cogn Sci* 16:106–113.
- Bresnahan SM, Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ (2006) Quantitative EEG analysis in dexamphetamine-responsive adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 141:151–159.
- Brod M, Perwien A, Adler L, Spencer T, Johnston J (2005) Conceptualization and assessment of quality of life for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prim Psychiatry* 12:58–64.
- Broome MR, He Z, Iftikhar M, Eyden J, Marwaha S (2015) Neurobiological and behavioural studies of affective instability in clinical populations: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 51:243–254.
- Buhle JT, Silvers JA, Wager TD, Lopez R, Onyemekwu C, Kober H, Weber J, Ochsner KN (2014) Cognitive reappraisal of emotion: a meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cereb Cortex N Y N* 1991 24:2981–2990.
- Bullen JG, Hemsley DR (1987) Schizophrenia: a failure to control the contents of consciousness? *Br J Clin Psychol Br Psychol Soc* 26 ( Pt 1):25–33.
- Cackowski S, Krause-Utz A, Van Eijk J, Klohr K, Daffner S, Sobanski E, Ende G (2017) Anger and aggression in borderline personality disorder and attention deficit hyperactivity disorder - does stress matter? *Borderline Personal Disord Emot Dysregulation* 4:6.
- CADDRA CADHRA (2011) Canadian ADHD practice guidelines. CADDRA Toronto.
- Canu WH, Hartung CM, Stevens AE, Lefler EK (2016) Psychometric Properties of the Weiss Functional Impairment Rating Scale: Evidence for Utility in Research, Assessment, and Treatment of ADHD in Emerging Adults. *J Atten Disord*.
- Capusan AJ, Kuja-Halkola R, Bendtsen P, Viding E, McCrory E, Marteinsdottir I, Larsson H (2016) Childhood maltreatment and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in adults: a large twin study. *Psychol Med*:1–10.

- Carlotta D, Borroni S, Maffei C, Fossati A (2013) On the relationship between retrospective childhood ADHD symptoms and adult BPD features: the mediating role of action-oriented personality traits. *Compr Psychiatry* 54:943–952.
- Caspi A, Houts RM, Belsky DW, Goldman-Mellor SJ, Harrington H, Israel S, Meier MH, Ramrakha S, Shalev I, Poulton R, Moffitt TE (2014) The p Factor: One General Psychopathology Factor in the Structure of Psychiatric Disorders? *Clin Psychol Sci J Assoc Psychol Sci* 2:119–137.
- Caspi A, Moffitt TE (2018) All for One and One for All: Mental Disorders in One Dimension. *Am J Psychiatry*:appi.ajp.2018.17121383.
- Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, Shaw D, Shehzad Z, Di Martino A, Biswal B, Sonuga-Barke EJS, Rotrosen J, Adler LA, Milham MP (2008) Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 63:332–337.
- Castellanos FX, Proal E (2012) Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal–striatal model. *Trends Cogn Sci* 16:17–26.
- Castellanos FX, Sonuga-Barke EJS, Milham MP, Tannock R (2006) Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci* 10:117–123.
- Castellanos FX, Sonuga-Barke EJS, Scheres A, Di Martino A, Hyde C, Walters JR (2005) Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability. *Biol Psychiatry* 57:1416–1423.
- Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, Casas M (2011) Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs* 25:157–169.
- Cato MA, Crosson B, Gökçay D, Soltysik D, Wierenga C, Gopinath K, Himes N, Belanger H, Bauer RM, Fischler IS, Gonzalez-Rothi L, Briggs RW (2004) Processing words with emotional connotation: an fMRI study of time course and laterality in rostral frontal and retrosplenial cortices. *J Cogn Neurosci* 16:167–177.
- Caye A, Rocha TB-M, Anselmi L, Murray J, Menezes AMB, Barros FC, Gonçalves H, Wehrmeister F, Jensen CM, Steinhausen H-C, Swanson JM, Kieling C, Rohde LA (2016a) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA Psychiatry* 73:705–712.
- Caye A, Spadini AV, Karam RG, Grevet EH, Rovaris DL, Bau CHD, Rohde LA, Kieling C (2016b) Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 25:1151–1159.
- Chang Z, Lichtenstein P, D’Onofrio BM, Sjölander A, Larsson H (2014) Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. *JAMA Psychiatry* 71:319–325.
- Cheung CHM, Rijdsijk F, McLoughlin G, Faraone SV, Asherson P, Kuntsi J (2015) Childhood predictors of adolescent and young adult outcome in ADHD. *J Psychiatr Res* 62:92–100.
- Christoff K, Gordon AM, Smallwood J, Smith R, Schooler JW (2009) Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proc Natl Acad Sci* 106:8719–8724.
- Clayton MS, Yeung N, Cohen Kadosh R (2015) The roles of cortical oscillations in sustained attention. *Trends Cogn Sci* 19:188–195.
- Coben R, Evans JR (2010) *Neurofeedback and Neuromodulation Techniques and Applications*, 1st ed. London ; Burlington, MA: Academic Press.
- Coghill DR, Banaschewski T, Soutullo C, Cottingham MG, Zuddas A (2017) Systematic review of quality of life and functional outcomes in randomized placebo-controlled studies of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26:1283–1307.

- 
- Coghill DR, 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. *Psychol Med* 44:1989–2001.
- Cole P, Weibel S, Nicastro R, Hasler R, Dayer A, Aubry J-M, Prada P, Perroud N (2016) CBT/DBT skills training for adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychiatr Danub* 28:103–107.
- Conners CK, Eisenberg L (1963) THE EFFECTS OF METHYLPHENIDATE ON SYMPTOMATOLOGY AND LEARNING IN DISTURBED CHILDREN. *Am J Psychiatry* 120:458–464.
- Corbetta M, Shulman GL (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3:201–215.
- Corbisiero S, Stieglitz R-D, Retz W, Rösler M (2013) Is emotional dysregulation part of the psychopathology of ADHD in adults? *Atten Deficit Hyperact Disord* 5:83–92.
- Cortese S, Adamo N, Giovane CD, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, Atkinson LZ, Tessari L, Banaschewski T, Coghill D, Hollis C, Simonoff E, Zuddas A, Barbui C, Purgato M, Steinhausen H-C, Shokraneh F, Xia J, Cipriani A (2018) Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 5:727–738.
- Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M (2009) Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:894–908.
- Cortese S, Ferrin M, Brandeis D, Buitelaar J, Daley D, Dittmann RW, Holtmann M, Santosh P, Stevenson J, Stringaris A, Zuddas A, Sonuga-Barke EJS, European ADHD Guidelines Group (EAGG) (2015) Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54:164–174.
- Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, Castellanos FX (2012) Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry* 169:1038–1055.
- Crosson B, Cato MA, Sadek JR, Gökçay D, Bauer RM, Fischler IS, Maron L, Gopinath K, Auerbach EJ, Browd SR, Briggs RW (2002) Semantic monitoring of words with emotional connotation during fMRI: contribution of anterior left frontal cortex. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 8:607–622.
- Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D (2016) Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology (Berl)* 233:187–197.
- Danion J-M, Huron C, Vidailhet P, Berna F (2007) Functional mechanisms of episodic memory impairment in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 52:693–701.
- Daprati E, Franck N, Georgieff N, Proust J, Pacherie E, Dalery J, Jeannerod M (1997) Looking for the agent: an investigation into consciousness of action and self-consciousness in schizophrenic patients. *Cognition* 65:71–86.
- Das D, Cherbuin N, Butterworth P, Anstey KJ, Easteal S (2012) A Population-Based Study of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms and Associated Impairment in Middle-Aged Adults. *PLOS ONE* 7:e31500.
- Davies DR, Parasuraman R (1982) *The psychology of vigilance*. Academic Press.
- Dean I, Harper NS, McAlpine D (2005) Neural population coding of sound level adapts to stimulus statistics. *Nat Neurosci* 8:1684–1689.
- Dehaene S, Artiges E, Naccache L, Martelli C, Viard A, Schürhoff F, Recasens C, Martinot MLP, Leboyer M, Martinot J-L (2003) Conscious and subliminal conflicts in normal subjects and patients with schizophrenia: The role of the anterior cingulate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:13722–13727.



- Dehaene S, Naccache L (2001) Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 79:1–37.
- Del Cul A, Dehaene S, Leboyer M (2006) Preserved subliminal processing and impaired conscious access in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 63:1313–1323.
- Delevoeye-Turrell Y, Giersch A, Danion J-M (2002) A deficit in the adjustment of grip force responses in schizophrenia. *Neuroreport* 13:1537–1539.
- Delevoeye-Turrell Y, Giersch A, Danion J-M (2003) Abnormal Sequencing of Motor Actions in Patients With Schizophrenia: Evidence From Grip Force Adjustments During Object Manipulation. *Am J Psychiatry* 160:134–141.
- Delevoeye-Turrell Y, Giersch A, Wing AM, Danion J-M (2007) Motor fluency deficits in the sequencing of actions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 116:56–64.
- Demyttenaere K et al. (2004) Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 291:2581–2590.
- Dentz A, Guay M-C, Parent V, Romo L (2017) Working Memory Training for Adults With ADHD. *J Atten Disord*:1087054717723987.
- Desseilles M, Chang T, Piguet C, Bertschy G, Dayer AG (2012) A three-dimensional model of thoughts: insight into depression. *Psychopathology* 45:203–214.
- Dijksterhuis A, Aarts H (2010) Goals, Attention, and (Un)Consciousness. *Annu Rev Psychol* 61:467–490.
- Distel MA, Carlier A, Middeldorp CM, Derom CA, Lubke GH, Boomsma DI (2011) Borderline Personality Traits and Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms: A Genetic Analysis of Comorbidity. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet* 0:817–825.
- Dockree PM, Barnes JJ, Matthews N, Dean AJ, Abe R, Nandam LS, Kelly SP, Bellgrove MA, O’Connell RG (2017) The Effects of Methylphenidate on the Neural Signatures of Sustained Attention. *Biol Psychiatry* 82:687–694.
- Dockree PM, Bellgrove MA, O’Keefe FM, Moloney P, Aimola L, Carton S, Robertson IH (2006) Sustained attention in traumatic brain injury (TBI) and healthy controls: enhanced sensitivity with dual-task load. *Exp Brain Res* 168:218–229.
- Dockree PM, Kelly SP, Roche RAP, Hogan MJ, Reilly RB, Robertson IH (2004) Behavioural and physiological impairments of sustained attention after traumatic brain injury. *Brain Res Cogn Brain Res* 20:403–414.
- Dodson WW, Zhang Y (1999) Sleep disturbances associated with adult ADHD. In: New research program and abstracts of the 152nd annual meeting of the American Psychiatric Association.
- Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, Sikirica V, Cangelosi MJ, Setyawan J, Erder MH, Neumann PJ (2012) Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51:990-1002.e2.
- Durpoix A, Bemmouna D, Weibel S, Weiner L (2019) Thérapie Comportementale et Dialectique (TCD) Évaluation de la faisabilité et de l’efficacité en milieu hospitalier français. *Fr J Psychiatry* 1.
- Durston S, van Belle J, de Zeeuw P (2011) Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 69:1178–1184.
- Egner T, Etkin A, Gale S, Hirsch J (2008) Dissociable Neural Systems Resolve Conflict from Emotional versus Nonemotional Distracters. *Cereb Cortex* 18:1475–1484.
- Ellison WD, Rosenstein LK, Morgan TA, Zimmerman M (2018) Community and Clinical Epidemiology of Borderline Personality Disorder. *Psychiatr Clin North Am* 41:561–573.
- Epskamp S, van Borkulo CD, van der Veen DC, Servaas MN, Isvoranu A-M, Riese H, Cramer AOJ (2018) Personalized Network Modeling in Psychopathology: The Importance of Contemporaneous and Temporal Connections. *Clin Psychol Sci* 6:416–427.

- 
- Ergenoglu T, Demiralp T, Bayraktaroglu Z, Ergen M, Beydagi H, Uresin Y (2004) Alpha rhythm of the EEG modulates visual detection performance in humans. *Brain Res Cogn Brain Res* 20:376–383.
- Esterman M, Grosso M, Liu G, Mitko A, Morris R, DeGutis J (2016) Anticipation of Monetary Reward Can Attenuate the Vigilance Decrement. *PloS One* 11:e0159741.
- Esterman M, Reagan A, Liu G, Turner C, DeGutis J (2014) Reward reveals dissociable aspects of sustained attention. *J Exp Psychol Gen* 143:2287–2295.
- Etkin A, Egner T, Kalisch R (2011) Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* 15:85–93.
- Etkin A, Prater KE, Hoeft F, Menon V, Schatzberg AF (2010) Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 167:545–554.
- Euler S, Stalujanis E, Lindenmeyer HJ, Nicastrro R, Kramer U, Perroud N, Weibel S (2019) Impact of Childhood Maltreatment in Borderline Personality Disorder on Treatment Response to Intensive Dialectical Behavior Therapy. *J Personal Disord*:1–19.
- Fair DA, Bathula D, Nikolas MA, Nigg JT (2012) Distinct neuropsychological subgroups in typically developing youth inform heterogeneity in children with ADHD. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:6769–6774.
- Fallon SJ, van der Schaaf ME, Ter Huurne N, Cools R (2017) The Neurocognitive Cost of Enhancing Cognition with Methylphenidate: Improved Distractor Resistance but Impaired Updating. *J Cogn Neurosci* 29:652–663.
- Faraone SV, Glatt SJ (2010) A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry* 71:754–763.
- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J (2003) The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA* 2:104–113.
- Fassbender C, Zhang H, Buzy WM, Cortes CR, Mizuiri D, Beckett L, Schweitzer JB (2009) A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD. *Brain Res* 1273:114–128.
- Ferrer M, Andi6n O, Matal6 J, Valero S, Navarro JA, Ramos-Quiroga JA, Torrubia R, Casas M (2010) Comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder in borderline patients defines an impulsive subtype of borderline personality disorder. *J Personal Disord* 24:812–822.
- Fitzpatrick S, Ip J, Krantz L, Zeifman R, Kuo JR (2019) Use your words: The role of emotion labeling in regulating emotion in borderline personality disorder. *Behav Res Ther* 120:103447.
- Fleming AP, McMahon RJ, Moran LR, Peterson AP, Dreessen A (2015) Pilot randomized controlled trial of dialectical behavior therapy group skills training for ADHD among college students. *J Atten Disord* 19:260–271.
- Fortenbaugh FC, DeGutis J, Esterman M (2017) Recent theoretical, neural, and clinical advances in sustained attention research: Sustained attention. *Ann N Y Acad Sci* 1396:70–91.
- Fossati A, Novella L, Donati D, Donini M, Maffei C (2002) History of childhood attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and borderline personality disorder: a controlled study. *Compr Psychiatry* 43:369–377.
- Foucher JR, Roquet D, Bruns A, Kindo C, Kletzl H, von Kienlin M (2014a) What could be the best method for pharmacological MRI: BOLD or ASL?
- Foucher JR, Sourty M, Roquet D, Bruns A, Kindo C, Kletzl H, Squassante L, von Kienlin M (2014b) A functional imaging study of methylphenidate. Available at: [http://www.cercle-d-excellence-psy.org/fileadmin/Cours/Masters/NI/phMRI\\_MPD/index.html](http://www.cercle-d-excellence-psy.org/fileadmin/Cours/Masters/NI/phMRI_MPD/index.html).
- Franck N, Farrer C, Georgieff N, Marie-Cardine M, Dal6ry J, d’Amato T, Jeannerod M (2001) Defective recognition of one’s own actions in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:454–459.

- Franklin MS, Mrazek MD, Anderson CL, Johnston C, Smallwood J, Kingstone A, Schooler JW (2014) Tracking Distraction: The Relationship Between Mind-Wandering, Meta-Awareness, and ADHD Symptomatology. *J Atten Disord* Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087054714543494> [Accessed June 25, 2020].
- Fredriksen M, Peleikis DE (2016) Long-Term Pharmacotherapy of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Literature Review and Clinical Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 118:23–31.
- Frith CD, Blakemore S, Wolpert DM (2000) Abnormalities in the awareness and control of action. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 355:1771–1788.
- Fruzzetti AE, Shenk C, Hoffman PD (2005) Family interaction and the development of borderline personality disorder: a transactional model. *Dev Psychopathol* 17:1007–1030.
- Fuermaier ABM, Fricke JA, Vries SM de, Tucha L, Tucha O (2018) Neuropsychological assessment of adults with ADHD: A Delphi consensus study. *Appl Neuropsychol Adult* 0:1–15.
- Fuermaier ABM, Tucha L, Koerts J, Aschenbrenner S, Kaunzinger I, Hauser J, Weisbrod M, Lange KW, Tucha O (2015) Cognitive impairment in adult ADHD—perspective matters! *Neuropsychology* 29:45–58.
- Gallagher (2000) Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends Cogn Sci* 4:14–21.
- Giersch A, Lalanne L, Corves C, Seubert J, Shi Z, Foucher J, Elliott MA (2009) Extended visual simultaneity thresholds in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 35:816–825.
- Giupponi G, Giordano G, Maniscalco I, Erbuto D, Berardelli I, Conca A, Lester D, Girardi P, Pompili M (2018) Suicide risk in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Danub* 30:2–10.
- Gmehlin D, Fuermaier ABM, Walther S, Tucha L, Koerts J, Lange KW, Tucha O, Weisbrod M, Aschenbrenner S (2016) Attentional Lapses of Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Tasks of Sustained Attention. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol* 31:343–357.
- Golm D, Sarkar S, Mackes NK, Fairchild G, Mehta MA, Rutter M, ERA Young Adult Follow Up study team, Sonuga-Barke EJ (2020) The impact of childhood deprivation on adult neuropsychological functioning is associated with ADHD symptom persistence. *Psychol Med*:1–10.
- Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, Huang B, Stinson FS, Saha TD, Smith SM, Dawson DA, Pulay AJ, Pickering RP, Ruan WJ (2008) Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 69:533–545.
- Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J (2000) Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr Bull* 26:119–136.
- Gross JJ (2015) Emotional regulation: conceptual and empirical foundations. In: *Handbook of Emotion Regulation* (Gross JJ, ed). Guilford Publications.
- Guidi A, Vanello N, Bertschy G, Gentili C, Landini L, Scilingo EP (2015) Automatic analysis of speech FO contour for the characterization of mood changes in bipolar patients. *Biomed Signal Process Control* 17:29–37.
- Gyurak A, Etkin A (2014) A neurobiological model of implicit and explicit emotion regulation. *Handb Emot Regul*:76–90.
- Gyurak A, Gross JJ, Etkin A (2011) Explicit and implicit emotion regulation: a dual-process framework. *Cogn Emot* 25:400–412.
- Haegens S, Nacher V, Luna R, Romo R, Jensen O (2011)  $\alpha$ -Oscillations in the monkey sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmical inhibition of neuronal spiking. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:19377–19382.
- Haggard P (2005) Conscious intention and motor cognition. *Trends Cogn Sci* 9:290–295.

- 
- Hannestad J, Gallezot J-D, Planeta-Wilson B, Lin S-F, Williams WA, van Dyck CH, Malison RT, Carson RE, Ding Y-S (2010) Clinically Relevant Doses of Methylphenidate Significantly Occupy Norepinephrine Transporters in Humans In Vivo. *Biol Psychiatry* 68:854–860.
- Hasler R, Perroud N, Meziane HB, Herrmann F, Prada P, Giannakopoulos P, Deiber M-P (2016) Attention-related EEG markers in adult ADHD. *Neuropsychologia* 87:120–133.
- Helfer B, Cooper RE, Bozhilova N, Maltezos S, Kuntsi J, Asherson P (2018) The effects of emotional lability, mind wandering and sleep quality on ADHD symptom severity in adults with ADHD. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 55:45–51.
- Helton WS, Hollander TD, Warm JS, Matthews G, Dember WN, Wallaart M, Beauchamp G, Parasuraman R, Hancock PA (2005) Signal regularity and the mindlessness model of vigilance. *Br J Psychol Lond Engl* 1953 96:249–261.
- Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Nyberg E, Dykieriek P, Richter H, Berner M, Ebert D (2002) Psychotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in adults—a pilot study using a structured skills training program. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252:177–184.
- Hirvikoski T, Waaler E, Alfredsson J, Pihlgren C, Holmström A, Johnson A, Rück J, Wiwe C, Bothén P, Nordström A-L (2011) Reduced ADHD symptoms in adults with ADHD after structured skills training group: results from a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 49:175–185.
- Hsu W-Y, Lane H-Y, Lin C-H (2018) Medications Used for Cognitive Enhancement in Patients With Schizophrenia, Bipolar Disorder, Alzheimer’s Disease, and Parkinson’s Disease. *Front Psychiatry* 9 Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2018.00091/full> [Accessed July 21, 2018].
- Jacob CP, Romanos J, Dempfle A, Heine M, Windemuth-Kieselbach C, Kruse A, Reif A, Walitza S, Romanos M, Strobel A, Brocke B, Schäfer H, Schmidtke A, Böning J, Lesch K-P (2007) Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257:309–317.
- Janssen TWP, Bink M, Geladé K, van Mourik R, Maras A, Oosterlaan J (2016) A randomized controlled trial into the effects of neurofeedback, methylphenidate, and physical activity on EEG power spectra in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 57:633–644.
- Jeannerod M (2009a) The sense of agency and its disturbances in schizophrenia: a reappraisal. *Exp Brain Res* 192:527–532.
- Jeannerod M (2009b) *Le cerveau volontaire*. [Paris]: O. Jacob.
- Jensen CM, Amdisen BL, Jørgensen KJ, Arnfred SMH (2016) Cognitive behavioural therapy for ADHD in adults: systematic review and meta-analyses. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord* 8:3–11.
- Jensen O, Mazaheri A (2010) Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Front Hum Neurosci* 4:186.
- Johnson JG, Cohen P, Brown J, Smailes EM, Bernstein DP (1999) Childhood Maltreatment Increases Risk for Personality Disorders During Early Adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 56:600–606.
- Johnstone T, Walter H (2014) The neural basis of emotion dysregulation. In: *Handbook of emotion regulation*, 2nd ed, pp 58–75. New York, NY, US: The Guilford Press.
- Keefe RSE, Eesley CE (2009) Neurocognition in Schizophrenia. In: Kaplan & Sadock’s comprehensive textbook of psychiatry (Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds).
- Keizer I, Piguet C, Favre S, Aubry J-M, Dayer A, Gervasoni N, Gex-Fabry M, Bertschy G (2014) Subjective experience of thought overactivation in mood disorders: beyond racing and crowded thoughts. *Psychopathology* 47:174–184.

- Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky AM (2006) The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 163:716–723.
- Kessler RC, Adler L, Gruber MJ, Sarawate CA, Spencer T, Van Brunt DL (2007) Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample of health plan members. *Int J Methods Psychiatr Res* 16:52–65.
- Killingsworth MA, Gilbert DT (2010) A Wandering Mind Is an Unhappy Mind. *Science* 330:932–932.
- Kimbrel NA, Wilson LC, Mitchell JT, Meyer EC, DeBeer BB, Silvia PJ, Gratz KL, Calhoun PS, Beckham JC, Morissette SB (2017) ADHD and nonsuicidal self-injury in male veterans with and without PTSD. *Psychiatry Res* 252:161–163.
- Kircher TJJ, Leube DT (2003) Self-consciousness, self-agency, and schizophrenia. *Conscious Cogn* 12:656–669.
- Kliem S, Kröger C, Kosfelder J (2010) Dialectical behavior therapy for borderline personality disorder: a meta-analysis using mixed-effects modeling. *J Consult Clin Psychol* 78:936–951.
- Kluetsch RC, Ros T, Théberge J, Frewen PA, Calhoun VD, Schmahl C, Jetly R, Lanius RA (2014) Plastic modulation of PTSD resting-state networks and subjective wellbeing by EEG neurofeedback. *Acta Psychiatr Scand* 130:123–136.
- Knoblich G, Stottmeister F, Kircher T (2004) Self-monitoring in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 34:1561–1569.
- Koehler S, Lauer P, Schreppel T, Jacob C, Heine M, Boreatti-Hümmer A, Fallgatter AJ, Herrmann MJ (2009) Increased EEG power density in alpha and theta bands in adult ADHD patients. *J Neural Transm Vienna Austria* 116:97–104.
- Koesters M, Becker T, Kilian R, Fegert JM, Weinmann S (2009) Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 23:733–744.
- Konrad K, Eickhoff SB (2010) Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* 31:904–916.
- Kooij JJS et al. (2019) Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry* 56:14–34.
- Kooij SJ et al. (2010) European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 10:67.
- Koukopoulos A, Faedda G, Proietti R, D'Amico S, De Pisa E, Simonetto C (1992) Un syndrome dépressif mixte. *Encephale* 18:19–21.
- Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN (2013) Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *Br J Psychiatry J Ment Sci* 203:3–5.
- Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Manfredi G, Pacchiarotti I, Girardi P (2007) Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatr Scand* 115:50–57.
- Kraepelin E (1899) *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*, 6e ed. Leipzig: J. A. Barth.
- Krause-Utz A, Cackowski S, Daffner S, Sobanski E, Plichta MM, Bohus M, Ende G, Schmahl C (2016) Delay discounting and response disinhibition under acute experimental stress in women with borderline personality disorder and adult attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med* 46:3137–3149.
- Kruschke JK, Liddell TM (2018) The Bayesian New Statistics: Hypothesis testing, estimation, meta-analysis, and power analysis from a Bayesian perspective. *Psychon Bull Rev* 25:178–206.

- 
- Kuja-Halkola R, Lind Juto K, Skoglund C, Rück C, Mataix-Cols D, Pérez-Vigil A, Larsson J, Hellner C, Långström N, Petrovic P, Lichtenstein P, Larsson H (2018) Do borderline personality disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder co-aggregate in families? A population-based study of 2 million Swedes. *Mol Psychiatry*.
- Lalanne L, Dufour A, Després O, Giersch A (2012a) Attention and Masking in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 71:162–168.
- Lalanne L, Van Assche M, Wang W, Giersch A (2012b) Looking forward: An impaired ability in patients with schizophrenia? *Neuropsychologia* 50:2736–2744.
- Landaas ET, Halmøy A, Oedegaard KJ, Fasmer OB, Haavik J (2012) The impact of cyclothymic temperament in adult ADHD. *J Affect Disord* 142:241–247.
- Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O (2010) The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Deficit Hyperact Disord* 2:241–255.
- Langner R, Eickhoff SB (2013) Sustaining attention to simple tasks: A meta-analytic review of the neural mechanisms of vigilant attention. *Psychol Bull* 139:870–900.
- Lansbergen MM, Arns M, van Dongen-Boomsma M, Spronk D, Buitelaar JK (2011) The increase in theta/beta ratio on resting-state EEG in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder is mediated by slow alpha peak frequency. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35:47–52.
- Lau HC, Passingham RE (2007) Unconscious activation of the cognitive control system in the human prefrontal cortex. *J Neurosci* 27:5805–5811.
- Lecendreux M, Konofal E, Faraone SV (2011) Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and associated features among children in France. *J Atten Disord* 15:516–524.
- Lee JS, Kim BN, Kang E, Lee DS, Kim YK, Chung J-K, Lee MC, Cho SC (2005) Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison before and after methylphenidate treatment. *Hum Brain Mapp* 24:157–164.
- Leichsenring F, Leibing E, Kruse J, New AS, Leweke F (2011) Borderline personality disorder. *The Lancet* 377:74–84.
- Lenartowicz A, Mazaheri A, Jensen O, Loo SK (2018) Aberrant Modulation of Brain Oscillatory Activity and Attentional Impairment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 3:19–29.
- Lenzenweger MF, Lane MC, Loranger AW, Kessler RC (2007) DSM-IV Personality Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 62:553–564.
- Lenzi F, Cortese S, Harris J, Masi G (2018) Pharmacotherapy of emotional dysregulation in adults with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 84:359–367.
- Levenson RW (1999) The intrapersonal functions of emotion. *Cogn Emot* 13:481–504.
- Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, Sjölander A, Serlachius E, Fazel S, Långström N, Larsson H (2012) Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 367:2006–2014.
- Lieb K, Völlm B, Rucker G, Timmer A, Stoffers JM (2010) Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry* 196:4–12.
- Linehan M (1993) *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. Guilford press.
- Linehan MM, Heard HL, Armstrong HE (1993) Naturalistic follow-up of a behavioral treatment for chronically parasuicidal borderline patients. *Arch Gen Psychiatry* 50:971–974.
- Linehan MM, Korslund KE, Harned MS, et al (2015) Dialectical behavior therapy for high suicide risk in individuals with borderline personality disorder: A randomized clinical trial and component analysis. *JAMA Psychiatry* 72:475–482.

- Lingnau A, Vorberg D (2005) The time course of response inhibition in masked priming. *Percept Psychophys* 67:545–557.
- Liu Z-X, Lishak V, Tannock R, Woltering S (2017) Effects of working memory training on neural correlates of Go/Nogo response control in adults with ADHD: A randomized controlled trial. *Neuropsychologia* 95:54–72.
- Lopez PL, Torrente FM, Ciapponi A, Lischinsky AG, Cetkovich-Bakmas M, Rojas JI, Romano M, Manes FF (2018) Cognitive-behavioural interventions for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD010840.
- Lopez R, Micoulaud-Franchi J-A, Galera C, Dauvilliers Y (2017) Is adult-onset attention deficit/hyperactivity disorder frequent in clinical practice? *Psychiatry Res* 257:238–241.
- Macdonald JSP, Mathan S, Yeung N (2011) Trial-by-Trial Variations in Subjective Attentional State are Reflected in Ongoing Prestimulus EEG Alpha Oscillations. *Front Psychol* 2:82.
- Maia CRM, Cortese S, Caye A, Deakin TK, Polanczyk GV, Polanczyk CA, Rohde LAP (2017) Long-Term Efficacy of Methylphenidate Immediate-Release for the Treatment of Childhood ADHD. *J Atten Disord* 21:3–13.
- Marquand AF, O'Daly OG, De Simoni S, Alsop DC, Maguire RP, Williams SCR, Zelaya FO, Mehta MA (2012) Dissociable effects of methylphenidate, atomoxetine and placebo on regional cerebral blood flow in healthy volunteers at rest: A multi-class pattern recognition approach. *NeuroImage* 60:1015–1024.
- Martin CD, Baudouin J-Y, Franck N, Guillaume F, Guillem F, Tiberghien G, Huron C (2011) Impairment not only in remembering but also in knowing previously seen faces and words in schizophrenia. *Psychiatry Res* 188:18–23.
- Matthijssen A-FM, Dietrich A, Bierens M, Kleine Deters R, van de Loo-Neus GHH, van den Hoofdakker BJ, Buitelaar JK, Hoekstra PJ (2019) Continued Benefits of Methylphenidate in ADHD After 2 Years in Clinical Practice: A Randomized Placebo-Controlled Discontinuation Study. *Am J Psychiatry*:appi.app.2019.18111296.
- Mattler U (2006) On the locus of priming and inverse priming effects. *Percept Psychophys* 68:975–991.
- Mauss IB, Levenson RW, McCarter L, Wilhelm FH, Gross JJ (2005) The Tie That Binds? Coherence Among Emotion Experience, Behavior, and Physiology. *Emotion* 5:175–190.
- Mawjee K, Woltering S, Tannock R (2015) Working Memory Training in Post-Secondary Students with ADHD: A Randomized Controlled Study. *PloS One* 10:e0137173.
- McIntyre RS, Lee Y, Zhou AJ, Rosenblat JD, Peters EM, Lam RW, Kennedy SH, Rong C, Jerrell JM (2017) The Efficacy of Psychostimulants in Major Depressive Episodes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychopharmacol* 37:412–418.
- McMain SF, Links PS, Gnam WH, Guimond T, Cardish RJ, Korman L, Streiner DL (2009) A randomized trial of dialectical behavior therapy versus general psychiatric management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 166:1365–1374.
- McQuillan A, Nicastro R, Guenot F, Girard M, Lissner C, Ferrero F (2005) Intensive dialectical behavior therapy for outpatients with borderline personality disorder who are in crisis. *Psychiatr Serv Wash DC* 56:193–197.
- Metcalfe J, Greene MJ (2007) Metacognition of agency. *J Exp Psychol Gen* 136:184–199.
- Micoulaud-Franchi J-A, Coste O, Bioulac S, Guichard K, Monteyrol P-J, Ghorayeb I, Weaver TE, Weibel S, Philip P (2018) A French update on the Self-Efficacy Measure for Sleep Apnea (SEMSA) to assess continuous positive airway pressure (CPAP) use. *Sleep Breath Schlaf Atm*.
- Micoulaud-Franchi J-A, Geoffroy PA, Fond G, Lopez R, Bioulac S, Philip P (2014) EEG neurofeedback treatments in children with ADHD: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Hum Neurosci* 8:906.

- 
- Micoulaud-Franchi J-A, Weibel S, Weiss M, Gachet M, Guichard K, Bioulac S, Philip P, Jausse I, Dauvilliers Y, Lopez R (2019) Validation of the French Version of the Weiss Functional Impairment Rating Scale-Self-Report in a Large Cohort of Adult Patients With ADHD. *J Atten Disord* 23:1148–1159.
- Missonnier P, Hasler R, Perroud N, Herrmann FR, Millet P, Richiardi J, Malafosse A, Giannakopoulos P, Baud P (2013) EEG anomalies in adult ADHD subjects performing a working memory task. *Neuroscience* 241:135–146.
- Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, Harrington H, Hogan S, Meier MH, Polanczyk GV, Poulton R, Ramrakha S, Sugden K, Williams B, Rohde LA, Caspi A (2015) Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry* 172:967–977.
- Molina BSG, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, Epstein JN, Hoza B, Hechtman L, Abikoff HB, Elliott GR, Greenhill LL, Newcorn JH, Wells KC, Wigal T, Gibbons RD, Hur K, Houck PR, MTA Cooperative Group (2009) The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:484–500.
- Mörstedt B, Corbisiero S, Bitto H, Stieglitz R-D (2016) Emotional symptoms and their contribution to functional impairment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Atten Deficit Hyperact Disord* 8:21–33.
- Mrazek MD, Phillips DT, Franklin MS, Broadway JM, Schooler JW (2013) Young and restless: validation of the Mind-Wandering Questionnaire (MWQ) reveals disruptive impact of mind-wandering for youth. *Front Psychol* 4 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3753539/> [Accessed May 23, 2018].
- Nandam LS, Hester R, Bellgrove MA (2014) Dissociable and common effects of methylphenidate, atomoxetine and citalopram on response inhibition neural networks. *Neuropsychologia* 56:263–270.
- National Collaborating Centre for Mental Health (UK) (2009) *Borderline Personality Disorder: Treatment and Management*. Leicester (UK): British Psychological Society. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55403/> [Accessed September 1, 2019].
- Nicastro R, Prada P, Perroud N (2015) A review of cognitive and behavioural therapies and mindfulness meditation programs for adults suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).
- Nitschke JB, Sarinopoulos I, Oathes DJ, Johnstone T, Whalen PJ, Davidson RJ, Kalin NH (2009) Anticipatory Activation in the Amygdala and Anterior Cingulate in Generalized Anxiety Disorder and Prediction of Treatment Response. *Am J Psychiatry* 166:302–310.
- Ochsner KN, Ray RR, Hughes B, McRae K, Cooper JC, Weber J, Gabrieli JD, Gross JJ (2009) Bottom-up and top-down processes in emotion generation: common and distinct neural mechanisms. *Psychol Sci* 20:1322–1331.
- Ochsner KN, Silvers JA, Buhle JT (2012) Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Ann N Y Acad Sci* 1251:E1-24.
- O’Connell RG, Dockree PM, Robertson IH, Bellgrove MA, Foxe JJ, Kelly SP (2009) Uncovering the neural signature of lapsing attention: electrophysiological signals predict errors up to 20 s before they occur. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 29:8604–8611.
- Olfson M, Kroenke K, Wang S, Blanco C (2014) Trends in office-based mental health care provided by psychiatrists and primary care physicians. *J Clin Psychiatry* 75:247–253.
- Pacherie E (2008) The phenomenology of action: A conceptual framework. *Cognition* 107:179–217.
- Paquette D, Laporte L, Bigras M, Zoccolillo M (2004) [Validation of the French version of the CTQ and prevalence of the history of maltreatment]. *Santé Ment Au Qué* 29:201–220.
- Parducci A (1965) Category judgment: a range-frequency model. *Psychol Rev* 72:407.



- Perroud N, Badoud D, Weibel S, Nicastro R, Hasler R, Küng A-L, Luyten P, Fonagy P, Dayer A, Aubry J-M, Prada P, Debbané M (2017) Mentalization in adults with attention deficit hyperactivity disorder: Comparison with controls and patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 256:334–341.
- Perroud N, Uher R, Dieben K, Nicastro R, Huguelet P (2010) Predictors of response and drop-out during intensive dialectical behavior therapy. *J Personal Disord* 24:634–650.
- Petrovic P, Castellanos FX (2016) Top-Down Dysregulation—From ADHD to Emotional Instability. *Front Behav Neurosci*:70.
- Philipsen A et al. (2015) Effects of Group Psychotherapy, Individual Counseling, Methylphenidate, and Placebo in the Treatment of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 72:1199–1210.
- Philipsen A, Feige B, Hesslinger B, Scheel C, Ebert D, Matthies S, Limberger MF, Kleindienst N, Bohus M, Lieb K (2009) Borderline typical symptoms in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Atten Deficit Hyperact Disord* 1:11–18.
- Philipsen A, Limberger MF, Lieb K, Feige B, Kleindienst N, Ebner-Priemer U, Barth J, Schmahl C, Bohus M (2008) Attention-deficit hyperactivity disorder as a potentially aggravating factor in borderline personality disorder. *Br J Psychiatry* 192:118–123.
- Philipsen A, Richter H, Peters J, Alm B, Sobanski E, Colla M, Münzebrock M, Scheel C, Jacob C, Perlov E, Tebartz van Elst L, Hesslinger B (2007) Structured group psychotherapy in adults with attention deficit hyperactivity disorder: results of an open multicentre study. *J Nerv Ment Dis* 195:1013–1019.
- Piguet C, Dayer A, Kosel M, Desseilles M, Vuilleumier P, Bertschy G (2010) Phenomenology of racing and crowded thoughts in mood disorders: A theoretical reappraisal. *J Affect Disord* 121:189–198.
- Poil S-S, Bollmann S, Ghisleni C, O’Gorman RL, Klaver P, Ball J, Eich-Höchli D, Brandeis D, Michels L (2014) Age dependent electroencephalographic changes in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 125:1626–1638.
- Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E (2020) Attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet* 395:450–462.
- Posner MI, Petersen SE (1990) The Attention System of the Human Brain. *Annu Rev Neurosci* 13:25–42.
- Prada P, Hasler R, Baud P, Bednarz G, Ardu S, Krejci I, Nicastro R, Aubry J-M, Perroud N (2014) Distinguishing borderline personality disorder from adult attention deficit/hyperactivity disorder: a clinical and dimensional perspective. *Psychiatry Res* 217:107–114.
- Prada P, Nicastro R, Zimmermann J, Hasler R, Aubry J-M, Perroud N (2015) Addition of methylphenidate to intensive dialectical behaviour therapy for patients suffering from comorbid borderline personality disorder and ADHD: a naturalistic study. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord*:1–11.
- Raman SR et al. (2018) Trends in attention-deficit hyperactivity disorder medication use: a retrospective observational study using population-based databases. *Lancet Psychiatry* 5:824–835.
- Reimherr FW, Marchant BK, Olsen JL, Halls C, Kondo DG, Williams ED, Robison RJ (2010) Emotional dysregulation as a core feature of adult ADHD: its relationship with clinical variables and treatment response in two methylphenidate trials. *J ADHD Relat Disord* 1:53–64.
- Reimherr FW, Marchant BK, Strong RE, Hedges DW, Adler L, Spencer TJ, West SA, Soni P (2005) Emotional Dysregulation in Adult ADHD and Response to Atomoxetine. *Biol Psychiatry* 58:125–131.
- Richard-Lepouriel H, Etain B, Hasler R, Bellivier F, Gard S, Kahn J-P, Prada P, Nicastro R, Ardu S, Dayer A, Leboyer M, Aubry J-M, Perroud N, Henry C (2016) Similarities between emotional dysregulation in adults suffering from ADHD and bipolar patients. *J Affect Disord* 198:230–236.
- Rizvi SJ, Geraci J, Ravindran A, Kennedy SH (2014) Predictors of response to adjunctive osmotic-release methylphenidate or placebo in patients with major depressive disorder: effects of apathy/anhedonia and fatigue. *J Clin Psychopharmacol* 34:755–759.

- 
- Robertson IH, Manly T, Andrade J, Baddeley BT, Yiend J (1997) "Oops!": performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia* 35:747–758.
- Romei V, Brodbeck V, Michel C, Amedi A, Pascual-Leone A, Thut G (2008) Spontaneous fluctuations in posterior alpha-band EEG activity reflect variability in excitability of human visual areas. *Cereb Cortex N Y N 1991* 18:2010–2018.
- Ros T, Frewen P, Théberge J, Michela A, Kluetsch R, Mueller A, Candrian G, Jetly R, Vuilleumier P, Lanius RA (2017) Neurofeedback Tunes Scale-Free Dynamics in Spontaneous Brain Activity. *Cereb Cortex N Y N 1991* 27:4911–4922.
- Ros T, J. Baars B, Lanius RA, Vuilleumier P (2014) Tuning pathological brain oscillations with neurofeedback: a systems neuroscience framework. *Front Hum Neurosci* 8 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270171/> [Accessed December 2, 2015].
- Ros T, Théberge J, Frewen PA, Kluetsch R, Densmore M, Calhoun VD, Lanius RA (2013) Mind over chatter: plastic up-regulation of the fMRI salience network directly after EEG neurofeedback. *NeuroImage* 65:324–335.
- Rösler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W (2009) A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259:120–129.
- Roy A, Hechtman L, Arnold LE, Swanson JM, Molina BSG, Sibley MH, Howard AL, MTA Cooperative Group (2017) Childhood Predictors of Adult Functional Outcomes in the Multimodal Treatment Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (MTA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56:687–695.e7.
- Rubia K, Alegria AA, Cubillo AI, Smith AB, Brammer MJ, Radua J (2014) Effects of stimulants on brain function in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 76:616–628.
- Rubia K, Halari R, Christakou A, Taylor E (2009) Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:1919–1931.
- Rubia K, Halari R, Mohammad A-M, Taylor E, Brammer M (2011) Methylphenidate normalizes frontocingulate underactivation during error processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 70:255–262.
- Rudge S, Feigenbaum JD, Fonagy P (2017) Mechanisms of change in dialectical behaviour therapy and cognitive behaviour therapy for borderline personality disorder: a critical review of the literature. *J Ment Health Abingdon Engl*:1–11.
- Rüfenacht E, Euler S, Prada P, Nicastro R, Dieben K, Hasler R, Pham E, Perroud N, Weibel S (2019) Emotion dysregulation in adults suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), a comparison with borderline personality disorder (BPD). *Borderline Personal Disord Emot Dysregulation* 6:11.
- Sadeh A, Pergamin L, Bar-Haim Y (2006) Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev* 10:381–398.
- Safren SA, Otto MW, Sprich S, Winett CL, Wilens TE, Biederman J (2005) Cognitive-behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behav Res Ther* 43:831–842.
- Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA (2005) A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci* 28:397–419; discussion 419–468.
- Sakai K (2008) Task set and prefrontal cortex. *Annu Rev Neurosci* 31:219–245.

- Sani G, Vöhringer PA, Barroilhet SA, Koukopoulos AE, Ghaemi SN (2018) The Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS): An International Mood Network (IMN) validation study of a new mixed mood rating scale. *J Affect Disord* 232:9–16.
- Sarter M, Givens B, Bruno JP (2001) The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Res Rev* 35:146–160.
- Sass LA, Parnas J (2003) Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophr Bull* 29:427–444.
- Sato JR, Hoexter MQ, Castellanos XF, Rohde LA (2012) Abnormal brain connectivity patterns in adults with ADHD: a coherence study. *PLoS One* 7:e45671.
- Schlaghecken F, Eimer M (1997) The influence of subliminally presented primes on response preparation. *Sprache Kognit* 16:166–175.
- Schmidt A, Müller F, Dolder PC, Schmid Y, Zanchi D, Liechti ME, Borgwardt S (2017) Comparative Effects of Methylphenidate, Modafinil, and MDMA on Response Inhibition Neural Networks in Healthy Subjects. *Int J Neuropsychopharmacol* 20:712–720.
- Schönenberg M, Wiedemann E, Schneidt A, Scheeff J, Logemann A, Keune PM, Hautzinger M (2017) Neurofeedback, sham neurofeedback, and cognitive-behavioural group therapy in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a triple-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Psychiatry* Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215036617302912> [Accessed August 17, 2017].
- Schrantee A, Mutsaerts H, Bouziane C, Tamminga H, Bottelier MA, Reneman L (2017) The age-dependent effects of a single-dose methylphenidate challenge on cerebral perfusion in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *NeuroImage Clin* 13:123–129.
- Sedky K, Bennett DS, Carvalho KS (2014) Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 18:349–356.
- Seixas M, Weiss M, Müller U (2012) Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 26:753–765.
- Seli P, Smallwood J, Cheyne JA, Smilek D (2015) On the relation of mind wandering and ADHD symptomatology. *Psychon Bull Rev* 22:629–636.
- Shaw P, Stringaris A, Nigg J, Leibenluft E (2014) Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 171:276–293.
- Shergill SS, Samson G, Bays PM, Frith CD, Wolpert DM (2005) Evidence for Sensory Prediction Deficits in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162:2384–2386.
- Sibley MH, Rohde LA, Swanson JM, Hechtman LT, Molina BSG, Mitchell JT, Arnold LE, Caye A, Kennedy TM, Roy A, Stehli A (2017) Late-Onset ADHD Reconsidered With Comprehensive Repeated Assessments Between Ages 10 and 25. *Am J Psychiatry:appi.ajp.2017.17030298*.
- Siffel C, DerSarkissian M, Kponee-Shovein K, Spalding W, Gu YM, Cheng M, Duh MS (2020) Suicidal ideation and attempts in the United States of America among stimulant-treated, non-stimulant-treated, and untreated patients with a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Affect Disord* 266:109–119.
- Silberstein RB, Levy F, Pipingas A, Farrow M (2017) First Dose Methylphenidate Induced Changes in Brain Functional Connectivity are Correlated with Three Month ADHD Symptom Response. *Biol Psychiatry* 0 Available at: [http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(17\)31461-0/fulltext](http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(17)31461-0/fulltext) [Accessed April 14, 2017].
- Silva KL, Rovaris DL, Guimarães-da-Silva PO, Victor MM, Salgado CAI, Vitola ES, Contini V, Bertuzzi G, Picon FA, Karam RG, Belmonte-de-Abreu P, Rohde LA, Grevet EH, Bau CHD (2014) Could comorbid bipolar disorder account for a significant share of executive function deficits in adults with attention-deficit hyperactivity disorder? *Bipolar Disord* 16:270–276.

- 
- Simmonds DJ, Pekar JJ, Mostofsky SH (2008) Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia* 46:224–232.
- Sitaram R, Ros T, Stoeckel L, Haller S, Scharnowski F, Lewis-Peacock J, Weiskopf N, Blefari ML, Rana M, Oblak E, Birbaumer N, Sulzer J (2017) Closed-loop brain training: the science of neurofeedback. *Nat Rev Neurosci* 18:86–100.
- Skirrow C, Asherson P (2013) Emotional lability, comorbidity and impairment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Affect Disord* 147:80–86.
- Smallwood J, Davies JB, Heim D, Finnigan F, Sudberry M, O'Connor R, Obonsawin M (2004) Subjective experience and the attentional lapse: task engagement and disengagement during sustained attention. *Conscious Cogn* 13:657–690.
- Snitselaar MA, Smits MG, van der Heijden KB, Spijker J (2013) Sleep and Circadian Rhythmicity in Adult ADHD and the Effect of Stimulants : A Review of the Current Literature. *J Atten Disord*.
- Sobanski E (2006) Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256 Suppl 1:i26-31.
- Sonuga-Barke EJS (2002) Psychological heterogeneity in AD/HD—a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res* 130:29–36.
- Sonuga-Barke EJS (2003) The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* 27:593–604.
- Sonuga-Barke EJS, Castellanos FX (2007) Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 31:977–986.
- Sonuga-Barke EJS, Dalen L, Remington B (2003) Do executive deficits and delay aversion make independent contributions to preschool attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42:1335–1342.
- Spencer TJ, Biederman J, E. Ciccone P, Madras BK, Dougherty DD, Bonab AA, Livni E, Parasrampur DA, Fischman AJ (2006) PET Study Examining Pharmacokinetics, Detection and Likeability, and Dopamine Transporter Receptor Occupancy of Short- and Long-Acting Oral Methylphenidate. *Am J Psychiatry* 163:387–395.
- Speranza M, Revah-Levy A, Cortese S, Falissard B, Pham-Scottez A, Corcos M (2011) ADHD in adolescents with borderline personality disorder. *BMC Psychiatry* 11:158.
- Stawarczyk D, Majerus S, Van der Linden M, D'Argembeau A (2012) Using the Daydreaming Frequency Scale to Investigate the Relationships between Mind-Wandering, Psychological Well-Being, and Present-Moment Awareness. *Front Psychol* 3 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3457083/> [Accessed May 23, 2018].
- Stern A, Pollak Y, Bonne O, Malik E, Maeir A (2017) The Relationship Between Executive Functions and Quality of Life in Adults With ADHD. *J Atten Disord* 21:323–330.
- Stevens MC, Pearlson GD, Calhoun VD, Bessette KL (2018) Functional Neuroimaging Evidence for Distinct Neurobiological Pathways in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 3:675–685.
- Stoffers JM, Völlm BA, Rucker G, Timmer A, Huband N, Lieb K (2012) Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD005652.
- Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, Rosendal S, Groth C, Magnusson FL, Moreira-Maia CR, Gillies D, Buch Rasmussen K, Gauci D, Zwi M, Kirubakaran R, Forsbøl B, Simonsen E, Gluud C (2015) Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev*:CD009885.
- Storebø OJ, Simonsen E (2014) Is ADHD an early stage in the development of borderline personality disorder? *Nord J Psychiatry* 68:289–295.

- Straube T, Schmidt S, Weiss T, Mentzel H-J, Miltner WHR (2009) Dynamic activation of the anterior cingulate cortex during anticipatory anxiety. *NeuroImage* 44:975–981.
- Surman CBH, Hammerness PG, Pion K, Faraone SV (2013) Do stimulants improve functioning in adults with ADHD? A review of the literature. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 23:528–533.
- Tamm L, Narad ME, Antonini TN, O'Brien KM, Hawk LW, Epstein JN (2012) Reaction Time Variability in ADHD: A Review. *Neurotherapeutics* 9:500–508.
- Teicher MH, Samson JA (2013) Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 170:1114–1133.
- Thapar A, Cooper M (2016) Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 387:1240–1250.
- Thompson RA (2011) Emotion and emotion regulation: Two sides of the developing coin. *Emot Rev* 3:53–61.
- Thompson RA, Calkins SD (1996) The double-edged sword: Emotional regulation for children at risk. *Dev Psychopathol* 8:163–182.
- Thomson DR, Besner D, Smilek D (2015) A resource-control account of sustained attention: evidence from mind-wandering and vigilance paradigms. *Perspect Psychol Sci J Assoc Psychol Sci* 10:82–96.
- Tian L, Jiang T, Wang Y, Zang Y, He Y, Liang M, Sui M, Cao Q, Hu S, Peng M, Zhuo Y (2006) Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 400:39–43.
- Tiberghien G, Martin C, Baudouin J-Y, Franck N, Guillaume F, Huron C (2015) Face recognition in schizophrenia: do individual and average ROCs tell the same story? *Cognit Neuropsychiatry* 20:14–30.
- Trull TJ, Jahng S, Tomko RL, Wood PK, Sher KJ (2010) Revised NESARC personality disorder diagnoses: gender, prevalence, and comorbidity with substance dependence disorders. *J Personal Disord* 24:412–426.
- Tucha L, Fuermaier ABM, Koerts J, Buggenthin R, Aschenbrenner S, Weisbrod M, Thome J, Lange KW, Tucha O (2017) Sustained attention in adult ADHD: time-on-task effects of various measures of attention. *J Neural Transm* 124:39–53.
- Turner DC, Blackwell AD, Dowson JH, McLean A, Sahakian BJ (2005) Neurocognitive effects of methylphenidate in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 178:286–295.
- Van Cauwenberge V, Sonuga-Barke EJS, Hoppenbrouwers K, Van Leeuwen K, Wiersema JR (2015) “Turning down the heat”: Is poor performance of children with ADHD on tasks tapping “hot” emotional regulation caused by deficits in “cool” executive functions? *Res Dev Disabil* 47:199–207.
- van Dijk F, Lappenschaar M, Kan C, Verkes R-J, Buitelaar J (2011) Lifespan attention deficit/hyperactivity disorder and borderline personality disorder symptoms in female patients: A latent class approach. *Psychiatry Res* 190:327–334.
- Vanello N, Guidi A, Gentili C, Werner S, Bertschy G, Valenza G, Lanata A, Scilingo EP (2012) Speech analysis for mood state characterization in bipolar patients. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf* 2012:2104–2107.
- Vellante M, Zucca G, Preti A, Sisti D, Rocchi MBL, Akiskal KK, Akiskal HS (2011) Creativity and affective temperaments in non-clinical professional artists: an empirical psychometric investigation. *J Affect Disord* 135:28–36.
- Volkow ND, Wang Gene-J, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding Y-S, Hitzemann R, Pappas N (1998) Dopamine Transporter Occupancies in the Human Brain Induced by Therapeutic Doses of Oral Methylphenidate. *Am J Psychiatry* 155:1325–1331.

- 
- Volkow ND, Wang G-J, Tomasi D, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang FW, Fowler JS, Logan J, Wong CT, Swanson JM (2012) Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 32:841–849.
- Wager TD, Davidson ML, Hughes BL, Lindquist MA, Ochsner KN (2008) Prefrontal-Subcortical Pathways Mediating Successful Emotion Regulation. *Neuron* 59:1037–1050.
- Wager TD, Smith EE (2003) Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3:255–274.
- Ward MF (1993) The Wender Utah Rating Scale: An Aid in the Retrospective. *Am J Psychiatry* 1:885.
- Weibel S (2014) Influences non conscientes sur des processus mentaux complexes : initiation de stratégies et sentiment de contrôle. Available at: <http://www.theses.fr/2014STRAJ014> [Accessed July 5, 2017].
- Weibel S, Bertschy G (2016) Dépression mixte et DSM-5 : mise au point critique. *L'Encéphale* 42:90–98.
- Weibel S, Giersch A, Dehaene S, Huron C (2013) Unconscious task set priming with phonological and semantic tasks. *Conscious Cogn* 22:517–527.
- Weibel S, Menard O, Ionita A, Boumendjel M, Cabelguen C, Kraemer C, Micoulaud-Franchi J-A, Bioulac S, Perroud N, Sauvaget A, Carton L, Gachet M, Lopez R (2020) Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *L'Encephale* 46:30–40.
- Weibel S, Micoulaud-Franchi J-A, Brandejsky L, Lopez R, Prada P, Nicastro R, Ardu S, Dayer A, Lançon C, Perroud N (2019) Psychometric Properties and Factor Structure of the Short Form of the Affective Lability Scale in Adult Patients With ADHD. *J Atten Disord* 23:1079–1089.
- Weibel S, Nicastro R, Prada P, Cole P, Rüfenacht E, Pham E, Dayer A, Perroud N (2018) Screening for attention-deficit/hyperactivity disorder in borderline personality disorder. *J Affect Disord* 226:85–91.
- Weibel S, Vidal S, Olié E, Hasler R, Torriani C, Prada P, Courtet P, Guillaume S, Perroud N, Huguelet P (2017) Impact of child maltreatment on meaning in life in psychiatric patients. *Psychiatry Res* 251:204–211.
- Weiner L, Doignon-Camus N, Bertschy G, Giersch A (2019a) Thought and language disturbance in bipolar disorder quantified via process-oriented verbal fluency measures. *Sci Rep* 9:14282.
- Weiner L, Garcia-Krafes E, Garcia S, Berthomier C, Morali A, Metzger J-Y, Weibel S, Javelot H, Bertschy G (2016) IDEM-dépression : caractéristiques et évaluation d'un groupe ouvert combinant psycho-éducation et thérapie cognitivo-comportementale. *L'Encéphale* Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700616302081> [Accessed November 2, 2016].
- Weiner L, Ossola P, Causin J-B, Deseilles M, Keizer I, Metzger J-Y, Krafes EG, Monteil C, Morali A, Garcia S, Marchesi C, Giersch A, Bertschy G, Weibel S (2019b) Racing thoughts revisited: A key dimension of activation in bipolar disorder. *J Affect Disord* 255:69–76.
- Weiner L, Perroud N, Weibel S (2019c) Attention Deficit Hyperactivity Disorder And Borderline Personality Disorder In Adults: A Review Of Their Links And Risks. *Neuropsychiatr Dis Treat* 15:3115–3129.
- Weiner L, Weibel S, de Sousa Gurgel W, Keizer I, Gex-Fabry M, Giersch A, Bertschy G (2018) Measuring racing thoughts in healthy individuals: The Racing and Crowded Thoughts Questionnaire (RCTQ). *Compr Psychiatry* 82:37–44.
- Weiss M, Murray C, Wasdell M, Greenfield B, Giles L, Hechtman L (2012) A randomized controlled trial of CBT therapy for adults with ADHD with and without medication. *BMC Psychiatry* 12:30.
- Wender PH, Reimherr FW, Wood DR (1981) Attention deficit disorder ('minimal brain dysfunction') in adults. A replication study of diagnosis and drug treatment. *Arch Gen Psychiatry* 38:449–456.
- Weygandt W (1899) *Über die Mischzustände des Manisch-Depressiven Irreseins*. Munich: J.F. Lehmann.

Williams LM, Hermens DF, Palmer D, Kohn M, Clarke S, Keage H, Clark CR, Gordon E (2008) Misinterpreting Emotional Expressions in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence for a Neural Marker and Stimulant Effects. *Biol Psychiatry* 63:917–926.

Woltering S, Jung J, Liu Z, Tannock R (2012) Resting state EEG oscillatory power differences in ADHD college students and their peers. *Behav Brain Funct* BBF 8:60.

Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE (1976) Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 33:1453–1460.

Yalom ID (1980) *Existential Psychotherapy*. New York, N.Y.: Basic Books.

Yoon SYR, Jain U, Shapiro C (2012) Sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: past, present, and future. *Sleep Med Rev* 16:371–388.

Zhou FA, Davis G (2012) Unconscious priming of task sets: the role of spatial attention. *Atten Percept Psychophys* 74:105–114.





# ANNEXES

## Copies des publications

1. **Weibel S**, Giersch A, Dehaene S, Huron C (2013) Unconscious task set priming with phonological and semantic tasks. *Consciousness and Cognition* 22:517–527.
2. **Weibel S**, Poncelet PE, Delevoye-Turrell Y, Capobianco A, Dufour A, Brochard R, Ott L, Giersch A (2015) Feeling of control of an action after supra and subliminal haptic distortions. *Consciousness and Cognition* 35:16–29.
3. Foerster F, **Weibel S**, Poncelet PE, Capobianco A, Dufour A, Delevoye-Turrell Y, Giersch A. Lost in the noise: Volatility of subliminal haptic feedbacks alters the feeling of control in schizophrenia. *In prep.*
4. Aubry J-M, **Weibel S**, Bertschy G (2014) États mixtes : de la dépression mixte à la manie dysphorique. In: Les troubles bipolaires (Bourgeois ML, Henry C, Gay C, Masson M, eds). Paris: Masson Médecine Sciences.
5. **Weibel S**, Bertschy G (2016) Dépression mixte et DSM-5 : mise au point critique. *L'Encéphale* 42:90–98.
6. Weiner L, Ossola P, Causin J-B, Desseilles M, Keizer I, Metzger J-Y, Krafes EG, Monteil C, Morali A, Garcia S, Marchesi C, Giersch A, Bertschy G, **Weibel S** (2019) Racing thoughts revisited: A key dimension of activation in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 255:69–76.
7. **Weibel S**, Menard O, Ionita A, Boumendjel M, Cabelguen C, Kraemer C, Micoulaud-Franchi J-A, Bioulac S, Perroud N, Sauvaget A, Carton L, Gachet M, Lopez R (2020) Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Encephale* 46:30–40.
8. Micoulaud-Franchi J-A, **Weibel S**, Weiss M, Gachet M, Guichard K, Bioulac S, Philip P, Jausent I, Dauvilliers Y, Lopez R (2019) Validation of the French Version of the Weiss Functional Impairment Rating Scale-Self-Report in a Large Cohort of Adult Patients With ADHD. *Journal of Attention Disorders* 23:1148–1159.
9. **Weibel S**, Jermann F, Weiner L, Nicastro R, Ardu S, Pham E, Hasler R, Dayer A, Prada P, Perroud N (2017) Insomnia in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: A comparison with borderline personality disorder population in a clinical setting and control participants. *Comprehensive Psychiatry* 76:119–128.
10. **Weibel S**, Micoulaud-Franchi J-A, Brandejsky L, Lopez R, Prada P, Nicastro R, Ardu S, Dayer A, Lançon C, Perroud N (2019) Psychometric Properties and Factor Structure of the Short Form of the Affective Lability Scale in Adult Patients With ADHD. *Journal of Attention Disorders* 23:1079–1089.
11. Rüfenacht E, Euler S, Prada P, Nicastro R, Dieben K, Hasler R, Pham E, Perroud N, **Weibel S** (2019) Emotion dysregulation in adults suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), a comparison with borderline personality disorder (BPD). *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation* 6:11.
12. **Weibel S**, Nicastro R, Prada P, Cole P, Rüfenacht E, Pham E, Dayer A, Perroud N (2018) Screening for attention-deficit/hyperactivity disorder in borderline personality disorder. *Journal of Affective Disorders* 226:85–91.
13. Weiner L, Perroud N, **Weibel S** (2019) Attention Deficit Hyperactivity Disorder And Borderline Personality Disorder In Adults: A Review Of Their Links And Risks. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 15:3115–3129.
14. Cole P, **Weibel S**, Nicastro R, Hasler R, Dayer A, Aubry J-M, Prada P, Perroud N (2016) CBT/DBT skills training for adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychiatria Danubina* 28:103–107.
15. Euler S, Stalujanis E, Lindenmeyer HJ, Nicastro R, Kramer U, Perroud N, **Weibel S** (2019) Impact of Childhood Maltreatment in Borderline Personality Disorder on Treatment Response to Intensive Dialectical Behavior Therapy. *Journal of Personality Disorders* 30:1–19.

## Résumé

---

### **Le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'adulte, à la croisée du neuro-développement et des comorbidités psychiatriques.**

Le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est un trouble fréquent marqué par la persistance d'un pattern d'inattention et d'impulsivité au cours du développement jusqu'à l'âge adulte. Le TDAH est particulièrement souvent associé à des comorbidités et notamment des troubles de l'humeur et de la régulation des émotions. Les déterminants neuropsychologiques et biologiques de cette association sont mal connus. En tant que psychiatre clinicien et chercheur aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et dans l'unité INSERM U1114, je développe une activité clinique et de recherche axée sur le TDAH chez l'adulte, le TDAH comorbide (association avec un trouble de l'humeur et des troubles de la personnalité) et les troubles associés à une dérégulation émotionnelle.

**Travaux antérieurs :** Lors de ma thèse, j'ai étudié comment des stimuli non conscients influencent des opérations cognitives complexes, habituellement associées à des processus conscients. L'objectif de la thèse a été de mieux comprendre les mécanismes en jeu dans l'intégration de phénomènes non conscients dans la préparation d'une tâche et le sentiment de contrôle, deux processus pouvant être altérés dans la schizophrénie. J'ai ensuite recentré mes travaux de recherche sur mes domaines d'expertise clinique, d'abord le trouble bipolaire, et en particulier les états mixtes et le phénomène d'accélération des pensées, puis le TDAH chez l'adulte. J'ai mené des travaux pour mieux décrire la psychopathologie du trouble, en particulier la problématique de dysrégulation émotionnelle, les comorbidités du TDAH et les liens entre TDAH et trouble de la personnalité borderline (TPB).

**Projets de recherche :** Mes projets de recherche se divisent en trois axes.

*Axe 1. La caractérisation psychopathologique du TDAH :* Je cherche à mieux décrire sur le plan symptomatique et neuropsychologique le TDAH chez l'adulte, intégrant la complexité des comorbidités et la phénoménologie de la dysrégulation émotionnelle. Pour cela, je m'appuie notamment sur une étude de cohorte (étude EMO-TDA), qui suit de manière naturalistique des patients adultes atteints de TDAH, visant notamment à identifier les facteurs associés à la dysrégulation émotionnelle (troubles du rythme circadien, comorbidités, usage de substances) et leur stabilité dans le temps.

*Axe 2. Les mécanismes neurocognitifs de la dysfonction attentionnelle dans le TDAH :* Nous cherchons à comprendre les mécanismes des lapses de l'attention en utilisant l'EEG, chez les patients avec TDAH et chez des sujets avec traits inattentifs. Dans l'étude Att-Lapse-TDA, nous nous intéressons plus particulièrement aux précurseurs EEG des lapses attentionnels (signalés par une erreur dans une tâche d'attention soutenue), notamment la puissance alpha dans les secondes qui précèdent un lapse et les marqueurs du contrôle cognitif (CNV, P3a).

*Axe 3. Approche thérapeutique dans le TDAH et comorbidités :* Nous cherchons à utiliser nos résultats pour développer des approches thérapeutiques dans le TDAH avec comorbidité. Un premier projet vise à évaluer le neurofeedback centré sur les marqueurs identifiés dans l'Axe 2 (neurofeedback par désynchronisation alpha). Ensuite, un PHRC inter-régional a été obtenu pour un projet visant à comprendre les effets du méthylphénidate chez les patients avec TDAH classique et les patients avec TDAH développé suite à une comorbidité, utilisant l'IRMf pour observer l'effet aigu d'une dose unique au repos et lors d'une tâche d'attention. Enfin, je développe et cherche à évaluer l'utilisation de la Thérapie Comportementale Dialectique, une thérapie cognitivo-comportementale de 3<sup>e</sup> vague, chez les patients avec troubles de régulation émotionnelle.

### **Mots-clefs**

TDAH ; régulation émotionnelle ; neuropsychologie ; psychothérapie ; méthylphénidate ; neurofeedback