**Peut-on prévenir la réponse au traitement du TDHA ?**

****

**Introduction :**

Le TDAH est un trouble neurodéveloppemental fréquent de l’enfant et de l’adolescent, avec une efficacité démontrée des traitements pharmacologiques (stimulants et non-stimulants). Cependant, une proportion significative de patients présente une **réponse insuffisante** ou des **effets indésirables**. L’enjeu est donc d’identifier des **facteurs cliniques pertinents** permettant de prédire la réponse au traitement.
L’étude présentée a pour objectif d’examiner ces facteurs dans une **grande cohorte prospective (N = 638)**, représentative de la pratique clinique réelle.

1. **Méthodes :**

L’étude est une **cohorte prospective multicentrique**, incluant **638 enfants et adolescents** atteints de TDAH suivis dans des conditions de soins réels.

* **Objectif :** identifier les **facteurs cliniques associés à la réponse au traitement médicamenteux** du TDAH.
* **Évaluation clinique :**
	+ Symptômes de TDAH mesurés par l’**ADHD Rating Scale (ADHD-RS)**,
	+ Fonctionnement global par la **Clinical Global Impression – Severity (CGI-S)** et la **Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I)**,
	+ Présence de comorbidités par le **Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS)**,
	+ Troubles du comportement par la **Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)**,
	+ Données supplémentaires par l’**Inventory of Callous-Unemotional Traits (ICU)** et l’**échelle de fonctionnement global (GAF)**.
* **Traitements analysés :** stimulants (méthylphénidate, amphétamines) et non-stimulants (atomoxétine, guanfacine, clonidine).
* **Critère principal de jugement :** réponse au traitement définie par une amélioration cliniquement significative de l’ADHD-RS et du CGI-I après plusieurs semaines de suivi.
1. **Résultats :**

**a) Caractéristiques de la population**

* **Nombre total inclus** : 638 enfants/adolescents.
* **Âge moyen** : 11,6 ans (médiane 12 ans).
* **Sexe** : 63,5 % garçons (N = 405).
* **Répartition géographique** : 82 % Stockholm (N = 522), 15 % Västerbotten (N = 97), 3 % Gotland (N = 19).
* **Perdus de vue** : 216 au suivi de 3 mois.
* **Exclus (SNAP-IV manquant)** : 3.
* **Cohorte finale analysée** : 419 participants.

**b) Analyses de régression logistique multinomiale**

* Les analyses univariées ont montré une **association significative** entre :
	+ Scores totaux **SNAP-IV**,
	+ Scores d’**inattention**,
	+ Scores d’**hyperactivité/impulsivité**,
	+ Scores combinés,
	+ **Région**,
	+ **Âge relatif**,
	+ Initiation du traitement au suivi de 3 mois.
* Les valeurs de pseudo R² de McFadden étaient **faibles** (0,007 à 0,018), indiquant que ces variables expliquaient peu de variance.
* Aucune interaction significative entre variables indépendantes n’a été retrouvée.

**c) Modèles de Machine Learning**

* Plusieurs modèles testés, incluant 13 variables cliniques.
* Le modèle **Bootstrap Forest** a montré la meilleure performance sur l’échantillon d’entraînement.
* Cependant, sur le **jeu de validation (25 % de l’échantillon indépendant)**, **aucun modèle n’a été significatif**, indiquant une faible valeur prédictive.

**d) Données descriptives :**

Les différences étaient visibles au niveau des **scores SNAP initiaux** et de certaines variables sociodémographiques, mais globalement **aucun facteur n’a permis de prédire de façon fiable la réponse médicamenteuse**.

1. **Discussion :**

Les auteurs soulignent que malgré l’utilisation d’une **grande cohorte prospective (N = 638)** et l’examen de **plus de 20 variables cliniques et démographiques**, aucun facteur n’a permis de **prédire de manière fiable** la réponse au traitement médicamenteux du TDAH.

**a) Interprétation des résultats**

* Les **scores initiaux du SNAP-IV** (total, inattention, hyperactivité/impulsivité) étaient associés aux groupes de réponse en analyses univariées. Cependant, l’explication statistique restait très faible (pseudo R² < 0,02).
* Les **modèles de Machine Learning** (dont le **Bootstrap Forest**) n’ont pas réussi à généraliser aux données de validation, confirmant la **faible valeur prédictive** des variables cliniques testées.
* Ainsi, même des facteurs cliniquement plausibles comme l’âge, le sexe, les comorbidités ou la sévérité initiale du TDAH n’ont pas permis d’anticiper la réponse médicamenteuse.

**b) Comparaison avec la littérature**

Ces résultats rejoignent les conclusions de revues antérieures, qui indiquent que les **caractéristiques cliniques seules** ne suffisent pas à expliquer l’hétérogénéité de la réponse thérapeutique (1–3).

* Les études de pharmacogénétique ont mis en évidence des associations avec certains variants (DAT1, DRD4, ADRA2A), mais leur **reproductibilité est limitée** et leur utilité clinique reste incertaine (4–6).
* Les travaux de neuroimagerie et d’EEG montrent des résultats prometteurs (ex. normalisation fronto-striatale sous traitement), mais ceux-ci ne sont pas encore transposables à la pratique courante (7–9).

**c) Implications cliniques**

* À ce jour, la **réponse au traitement du TDAH ne peut pas être prédite** par des variables cliniques simples.
* La stratégie thérapeutique doit donc rester **empirique et individualisée**, en procédant à des essais de traitement supervisés.
* La personnalisation de la prise en charge nécessitera l’intégration de **facteurs biologiques** (génétiques, neurobiologiques) combinés aux données cliniques.

**d) Forces et limites de l’étude**

* **Forces** : taille importante de l’échantillon, design prospectif, représentativité de la pratique clinique réelle.
* **Limites** : perte au suivi importante (216 participants), hétérogénéité des mesures, absence de données biologiques (génétiques/neuroimagerie) qui auraient pu améliorer la prédiction.
1. **Conclusion :**

Cette étude prospective en vie réelle sur **638 enfants et adolescents** montre que les **facteurs cliniques et sociodémographiques classiques** ne permettent pas de prédire de manière fiable la réponse aux traitements du TDAH.Les scores SNAP initiaux, l’âge, le sexe, la région ou les comorbidités n’apportent qu’une **valeur prédictive marginale**.Les modèles de Machine Learning n’ont pas confirmé de prédicteurs robustes.

Ces résultats renforcent l’idée que de futures recherches devront intégrer une approche **multimodale** (clinique, génétique, neuroimagerie, cognition) pour progresser vers une **médecine personnalisée** dans le TDAH (10–12).

Dr Yassine Nassiri

CHU Souss Massa

Septembre 2025