

# THESE

---

## **Le contrôle de l'interférence chez les adolescents avec un trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)**

**Présentée et soutenue publiquement par : Aurélie Grandjean**

**Le 30 novembre 2020**

**En vue de l'obtention du grade de**

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE**

**Spécialité Neurosciences**

Devant le jury composé de :

<b>Bioulac-Rogier Stéphanie</b>	Praticien hospitalier, HDR – CHU Bordeaux, France <b><i>Rapporteur</i></b>
<b>Van den Wildenberg Wery</b>	Professeur à l'université d'Amsterdam, Pays-Bas <b><i>Rapporteur</i></b>
<b>Roger Clémence</b>	Maître de conférences à l'université de Lille, France <b><i>Examineur</i></b>
<b>Da Fonseca David</b>	Professeur des universités - praticien hospitalier – hôpital Salvator, France <b><i>Examineur</i></b>
<b>Vidal Franck</b>	Professeur des universités, Aix-Marseille, France <b><i>Président du jury</i></b>
<b>Casini Laurence</b>	Maître de conférences, HDR à l'université d'Aix- Marseille, France <b><i>Directrice de thèse</i></b>

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury qui ont bien voulu évaluer mon travail.

Ma Laurence, je remercie le jour où je me suis trouvée face à ton bureau pour te demander un stage. En fait, merci à Bruno Truchet de m'avoir mise sur ta route dès la licence. Franck (que je remercie aussi pour sa bonne humeur quotidienne) et lui avaient très bien compris que j'étais sympa mais que les rats ce n'était pas vraiment pour moi. Cela dit j'étais aussi émerveillée qu'eux (les rats !) lorsque tu m'as montré tout ce qu'on pouvait faire avec deux ronds de couleur rouge et verte !

Je nous revois parler pendant des heures de nos manips, de la recherche et beaucoup de la vie. Merci pour ces moments comme les vendredis soir où on parlait en attendant que tu récupères ta fille, jusqu'à ce que tu finisses par être en retard, pour l'averse qu'on s'est prise pour absolument visiter le mur de Berlin, ou encore pour le tour express de Prague.

Merci de m'avoir donné ma chance, de m'avoir fait confiance, d'avoir sauté de joie lorsque j'ai eu ma bourse de thèse, de m'avoir donné toutes ces opportunités, de m'avoir transmis ton savoir et tes valeurs scientifiques, merci pour ta patience, ton soutien (et les fleurs de Bach aussi !), et merci de m'avoir accompagnée jusqu'au bout. Je n'oublierai jamais ta bienveillance et la rigueur avec laquelle tu m'as encadrée. Et je souhaite à tous les doctorants d'avoir une superviseure comme toi. Maintenant, je ne sais pas comment je vais faire pour trouver une bonne excuse pour travailler encore avec toi mais tu me connais je ne lâche jamais l'affaire donc je vais trouver et je reviendrai.

Ma Isa, merci pour ton aide, ton soutien, tes conseils, ta bonne humeur inconditionnelle, et ta zénitude culturelle (tranquilo.. no te preocupas.. et finalement tout s'arrange toujours). J'essaye encore d'être aussi zen que toi mais il me manque un step, un peu comme dans la salsa... Merci pour ton accueil en Colombie, merci d'avoir contribué à cette expérience extraordinaire que je n'oublierai jamais. Bon ok, je n'ai pas toujours rigolé, ni fait la maligne MAIS quelle expérience !! Gracias por todo.

J'en profite également pour remercier Eliza sans qui je serais sûrement encore en train de passer des sujets et qui m'a vraiment beaucoup aidée. Et bien sûr, merci à l'université de Baranquilla et au collège Sagrado Corazón De Jesús de nous avoir permis de réaliser ce travail.

Je remercie également le Professeur David Da Fonseca qui, en me donnant accès à son service m'a permis de mener à bien toutes ces expérimentations. Un grand merci aussi à Isabelle Charvin pour avoir fait l'intermédiaire entre les patients et moi.

Merci aux membres de mon équipe Jenny, Franck, Boris, Thierry, Kamila pour le temps que vous m'avez accordé durant ces années et pour vos conseils précieux. Merci également à Laure de m'avoir fait croire que tout le monde pouvait maîtriser Python, même moi. Je ne suis toujours pas très convaincue mais ton aide précieuse m'a permis d'y croire.

En parlant de Python, merci à Karen & Thibault pour les moments qu'on a partagés autour de mes résultats, en congrès ou encore durant mon comité de suivi de thèse.

Je remercie également toutes les personnes « en backstage » qui rendent tout possible dans ce laboratoire et qui permettent que le show « go on » : Lulu la magicienne, Angélique, Didier, Simon...

Je remercie tous les membres du labo pour la bonne humeur générale et tous les moments de vie (retraite, repas de Noël, dégustations annuelles de beurre truffé par Bruno) qui m'ont donné envie de venir travailler avec plaisir (enfin sauf les jours de pluie ou de

fortes rafales..). Merci particulièrement à Julien de s'être assuré chaque matin qu'Alia et moi allions bien. Tu n'imagines pas combien je suis rassurée que tu possèdes une collection de DVD en cas de coups durs ! Blague à part, la pandémie a un peu cassé l'ambiance et le confinement nous a empêchés, les membres du comité des fêtes junior, de prendre la relève comme il se devait mais je voulais quand même vous remercier pour tout car on sera tous d'accord pour dire que la grande particularité de ce labo est d'être riche aussi bien humainement que scientifiquement.

Merci à tous les doctorants du labo (Sonia, Juliette, Lisa, Rebecca, Julien, Jean-Yves et Manon) pour l'entraide de tous types et l'agréabilité de chacun. Mais je sais que certains m'attendent au tournant sur ces remerciements, alors on y vient !

*Sarah*, gestionnaire officielle des doctorants, merci de t'être occupée de mes papiers (de la résiliation de mes contrats internet jusqu'au dépôt de mon dossier de thèse) et pour tes formations logistiques et administratives de qualité.

*Alexis*, celui qui nous est apparu en 3ème année. Merci pour ta personnalité, nos conversations et tes articles sur la dopamine. J'espère que tu es bien installé à San Francisco car je risque de débarquer.

*Gabriel*, le génie du groupe. Merci d'avoir raccourci les pauses dans le bureau puis d'avoir fini par y prendre goût.

*Morgane*, la pipelette, merci pour ton soutien et surtout ton immense gentillesse. Merci pour ces fou-rires que tu nous as donnés. Le bureau n'aurait pas été le même sans toi !

*Elie*, « Oh my god Elie » je pense que c'est la phrase qu'on a le plus prononcée durant ces années et qui te représente le mieux. La contradiction incarnée ! Malgré notre désaccord concernant ta taille je te remercie vraiment pour tout, les samedis au labo, les soirées de travail, les moments où tu m'as motivée, les retraites que tu as organisées...

*Mehdi*, dramamehdi, tu nous en as joué des belles comédies ! Merci pour tes blagues et ton autodérision. Je serai la première à venir voir ton one man show.

*Lauriane*, celle qui murmurait à l'oreille des dauphins, merci pour ta présence et ta gentillesse.

*Marie*, ma petite marie, la plus ancienne ! On en a fait du chemin, qui l'eut cru ! Merci d'avoir toujours été aussi peu à l'heure que moi mais surtout d'avoir rendu notre amitié si évidente.

*Alia*, mon alliée ! Merci au jour où tu es entrée dans ce bureau (ou pas). J'ai l'impression qu'on a vécu une vie (et un confinement c'est déjà pas mal). Je ne peux pas tout écrire mais tu sais déjà ! Alors merci pour tout ce qu'on a partagé, dans le meilleur, dans le pire, souvent dans le rien mais toujours dans l'amour. Merci pour la thèse et merci pour la vie habibi (et aussi pour le man'ouché).

C'est important pour moi de remercier aussi les autres doctorants : Alexia (la voie de la raison et la sagesse incarnée), Angelo et son « sgana gang », car on est tous passé par les mêmes étapes et que ça fait du bien d'être compris !

Enfin, je n'aurais pas fait le quart de tout ça sans toutes ces heures de danse (merci à mes professeurs Christophe et Natacha), ces heures de massage (merci à Guy, toi aussi tu sais déjà) qui m'ont permis de lâcher prise pour mieux me recentrer; et sans mes amis ! Justine, Chloé, Manu, Camille & co, merci de m'avoir écoutée, canalisée et soutenue depuis toutes ces années et jusqu'au bout.

Et évidemment, merci à mes parents pour votre soutien considérable et votre patience extraordinaire face à mon calme olympien.

Remerciements .....	1
Avant-propos .....	9
Chapitre 1 .....	11
Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).....	11
1. Bref historique du TDAH.....	11
2. Symptômes et critères diagnostiques du TDAH .....	14
2.1. DSM IV et DSM V .....	14
2.2. CIM .....	20
2.3. Outils diagnostiques complémentaires .....	21
2.4. Comorbidités.....	22
3. Epidémiologie du TDAH .....	23
4. Etiologie.....	25
4.1. Facteurs génétiques .....	25
4.2. Facteurs environnementaux.....	27
4.2.1. Facteurs biologiques .....	27
4.2.2. Facteurs psychosociaux.....	28
4.3. Interactions gène-environnement.....	29
5. Modèles explicatifs dominants.....	31
5.1. Le modèle de Barkley .....	31
5.2. Le modèle « cognitif-énergétique ».....	33
5.3. Les modèles motivationnels du TDAH .....	34
5.3.1. Modèle basé sur l'aversion au délai .....	34
5.3.2. Modèle basé sur un dysfonctionnement des mécanismes de renforcement .....	35
5.3.3. Le modèle de la double-voie (« dual pathway model ») .....	36
5.4. La théorie neuro-énergétique du TDAH .....	37
6. Bases neurobiologiques du TDAH.....	38
6.1. Observations morphologiques .....	38
6.2. Observations fonctionnelles .....	41
6.3. Systèmes de neurotransmission .....	44
7. Traitements du TDAH .....	45
7.1. Traitements pharmacologiques.....	46

7.1.1. Médicaments non stimulants .....	49
7.1.2. Médicaments stimulants .....	50
7.1.2.1. Actions du MPH au niveau comportemental .....	51
7.1.2.2. Actions du MPH au niveau physiologique .....	53
7.1.2.2.1. Observations morphologiques cérébrales.....	53
7.1.2.2.2. Observations fonctionnelles.....	53
1.7.2. Traitements non pharmacologiques .....	57
1.7.2.1. Accompagnement psychosocial.....	57
1.7.2.1.1. Thérapies comportementales .....	57
1.7.2.1.2. Entraînement cognitif.....	58
1.7.2.2. Stimulation cérébrale .....	60
1.7.2.2.1. TMS.....	60
1.7.2.2.2. tDCS.....	61
1.7.2.3. Neurofeedback .....	63
1.7.2.3.1. Neurofeedback par EEG.....	64
1.7.2.3.2. Neurofeedback par IRMf.....	66

Chapitre 2 .....	69
Le contrôle de l'interférence .....	69

1. Le contrôle de l'interférence dans les tâches de conflit .....	69
1.1. Description de la tâche de Simon .....	70
1.2. Interprétation théorique de l'effet d'interférence .....	71
1.2.1. Modèle de la double-route.....	71
1.2.2. Modèle de « la suppression de l'activation » .....	72
1.3. Les analyses de distribution pour étudier la dynamique du contrôle de l'interférence .....	73
1.3.1. Analyse dynamique de la précision : courbe CAF ( <i>conditional accuracy function</i> ) .....	73
1.3.2. Analyse dynamique de l'effet d'interférence : courbe delta.....	75
1.4. Contribution des activités électromyographiques à l'étude du contrôle de l'interférence .....	77
1.4.1. Notion d'ébauches d'erreurs.....	78
1.4.2. Deux indices du contrôle de l'interférence révélés par les ébauches d'erreurs : le taux d'activations incorrectes et le taux de correction .....	80
1.4.3. Indices chronométriques fournis par l'EMG.....	81
2. Les structures cérébrales mises en jeu dans le contrôle de l'interférence.....	84

3. Le contrôle de l'interférence dans le TDAH .....	92
3.1. Données comportementales et neurobiologiques dans les tâches de conflit .....	92
3.2. Données issues des études sur les effets de la médication stimulante ..	94
3.3. Hétérogénéité des résultats .....	97

## Chapitre 3 .....

### Motivation et contrôle de l'interférence .....

1. Brève présentation du concept de motivation.....	100
2. Bases neurobiologiques de la motivation .....	101
3. Motivation et performance .....	104
4. Motivation et TDAH .....	107
4.1. Structures liées à la motivation trouvées déficitaires dans le TDAH .....	107
4.2. Effet de la motivation sur les processus inhibiteurs dans le TDAH .....	110
4.3 Effet de la motivation sur le contrôle de l'interférence dans le TDAH .....	111

## Chapitre 4 .....

### Attention et contrôle de l'interférence .....

1. Le concept d'attention .....	113
1.1. La fonction d'activation .....	113
1.2. La fonction de sélection .....	115
1.2.1. Le paradigme de double-tâche et l'attention divisée .....	115
1.2.2. Modèles théoriques interprétatifs de l'interférence dans la double-tâche .....	116
1.3. La fonction de contrôle.....	119
2. Substrats neurobiologiques de l'attention.....	122
2.1. Substrats neurobiologiques de l'orientation attentionnelle et de l'attention sélective.....	122
2.2. Substrats neurobiologiques de l'activation .....	126
3. Attention et inhibition .....	128
4. Attention et contrôle de l'interférence .....	129
5. Déficiences attentionnelles dans le TDAH .....	131

## Contributions expérimentales .....134

Article 1: Dissociable effects of ADHD and Methylphenidate treatment on the capture and the inhibition of impulsive actions ..... 138

Article 2: Stronger impulse capture and impaired inhibition of prepotent actions in children with ADHD: an electromyographic study ..... 166

Article 3 : Amélioration de l'expression et de la suppression des actions impulsives chez des adolescents avec un TDAH ayant suivi une thérapie cognitive comportementale..... 199

Article 4: Effect of positive feedback on interference control in adolescents with ADHD ..... 217

Article 5: The effect of attentional restriction on the selective suppression in the Simon task..... 249

## Discussion .....285

1. Effet du TDAH sur le contrôle de l'interférence..... 285

2. Effet de différentes thérapies et manipulations sur le contrôle de l'interférence ..... 290

2.1. Effet du MPH..... 291

2.2. Effet d'une TCC..... 293

2.3. Effet d'un feedback positif ..... 295

3. Que conclure de la comparaison de ces différents effets ? ..... 301

3.1. L'expression et la suppression de réponses automatiques sont deux processus indépendants ..... 301

3.2. MPH, FB, TCC et activation des réponses automatiques ..... 302

3.3. MPH, FB, TCC et inhibition sélective ..... 304

4. Liens entre attention, motivation et inhibition et implications pour le TDAH 309

## Perspectives et Projets .....314

1. TCC, MPH et contrôle de l'interférence ..... 314

2. Motivation et TDAH ..... 315

2.1. Effet d'une récompense délivrée avec un délai..... 315

2.2. Effets conjoints de la motivation et du MPH..... 315

3. Attention et contrôle de l'interférence .....	316
3.1. Etude comportementale : fluctuations attentionnelles et contrôle de l'interférence .....	316
3.2. Approche par tDCS : Rôle du CPFDL dans le contrôle de l'interférence	317
4. Mieux comprendre les processus affectés dans le TDAH par une approche EEG .....	320

Références .....	323
------------------	-----



## Avant-propos

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental qui se manifeste dès l'enfance par les symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité. Ces symptômes entraînent des déficits dans les domaines cognitifs, comportementaux et relationnels conduisant souvent à de grandes difficultés dans les apprentissages scolaires et les relations sociales et familiales, pouvant aller jusqu'à des comportements à risque et l'abus de substances illicites.

Ces patients peuvent notamment avoir des difficultés dans le contrôle de l'interférence. Le contrôle de l'interférence est un processus nécessaire à notre vie quotidienne. Il nous permet de gérer les situations qui génèrent un conflit entre une action automatique mais inappropriée et une action dirigée vers un but. La vie quotidienne des personnes présentant un TDAH peut alors en être très affectée.

Ainsi, pour mieux comprendre ce trouble, je me suis intéressée aux processus impliqués dans le contrôle de l'interférence chez les jeunes adolescents avec un TDAH et aux liens éventuels entre ces processus et les processus attentionnels et motivationnels.

Ce manuscrit comprend trois parties. La première est une introduction générale, organisée en 4 chapitres, chacun présentant les notions théoriques essentielles à la compréhension des expériences réalisées au cours de mon doctorat. Le premier chapitre est consacré au TDAH, le second au contrôle de l'interférence et présente le modèle théorique dans lequel mon travail s'est inscrit ainsi que les outils utilisés, le troisième est centré sur le système motivationnel et plus particulièrement ses liens avec le contrôle de l'interférence et le dernier chapitre expose quelques notions sur les processus attentionnels.

La seconde partie du manuscrit présente les différentes contributions expérimentales sous la forme de 5 articles scientifiques. La première étude s'est intéressée à l'effet du TDAH, d'une part, et du méthylphénidate, d'autre part, sur le contrôle de l'interférence chez des jeunes adolescents avec un TDAH et elle a donné lieu à un article qui est actuellement en révision dans *Cognitive Neuropsychology*. Dans la deuxième, nous avons utilisé des indices physiologiques issus de l'activité électromyographique enregistrée au-dessus des muscles impliqués dans les réponses à fournir afin d'accéder plus directement aux processus mis en jeu dans le contrôle de l'interférence des jeunes adolescents avec un TDAH non traité. Cette étude a donné lieu à un article qui est actuellement en révision dans *Neuropsychology*. La troisième étude s'est intéressée à l'effet d'une thérapie cognitive comportementale sur le contrôle de l'interférence chez des jeunes adolescents avec un TDAH et a donné lieu à un article soumis dans la revue *L'Encéphale*. Dans la quatrième, nous avons étudié l'effet d'une manipulation motivationnelle, par attribution de feedback positif, sur le contrôle de l'interférence chez des jeunes adolescents avec un TDAH non traité. Un article est en préparation pour être soumis à *Cognitive and Affective Behavioral Neuroscience*. Enfin, la cinquième étude réalisée concerne l'effet d'une restriction attentionnelle, induite grâce au paradigme de double tâche, sur les capacités d'inhibition chez des jeunes adultes sains. Cet article a été soumis à la revue *Quarterly Journal of Experimental Psychology*.

La dernière partie de ce manuscrit est une discussion générale qui essaie d'intégrer l'ensemble des données recueillies au cours des différentes expériences et d'en faire une synthèse, suivie de l'exposé de quelques perspectives de recherche.

# Chapitre 1

## Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

### 1. Bref historique du TDAH

Les premières descriptions cliniques du TDAH dateraient, en France, de la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. C'est D.M. Bourneville qui décrit pour la première fois ce trouble (1897) mettant en évidence l'instabilité psychomotrice des enfants dans les termes suivants : « *leur mobilité est exubérante, ils ne restent en place nulle part, se lèvent de table à chaque instant sans motif. S'ils jouent, ils passent rapidement d'un jeu à l'autre... Dans le service ils se font remarquer par l'indifférence aux observations, la désobéissance et l'indiscipline, mais ils sont suggestibles et peuvent se soumettre aux personnes qu'ils aiment* ». On parle alors d'instabilité psychomotrice ou d'instabilité mentale. Plusieurs autres descriptions vont ensuite suivre rapidement. Quelques années plus tard en Angleterre, Still (1902) publie les cas de 20 enfants manifestant une agitation extrême, des difficultés à soutenir leur attention et en échec scolaire. Il pose pour la première fois l'hypothèse d'un déficit neurobiologique sous-tendant cet état comportemental. En 1905, Philippe et Boncour, deux médecins français publient dans un livre avec pour titre « *Les anomalies mentales des écoliers* », un chapitre intitulé « *Les écoliers instables* » dans lequel ils établissent un lien entre les difficultés à fixer l'attention et les difficultés d'apprentissage de ces écoliers, et s'intéressent particulièrement à l'agitation des enfants qu'ils supposent être d'origine endogène, c'est-à-dire liée à un déficit neurobiologique.

Ces hypothèses en faveur d'une cause neurobiologique ont encore été renforcées après l'épidémie d'encéphalites qui a traversé l'Europe entre les années 1915-1920 et à la suite de laquelle les enfants ayant survécu à la maladie présentaient soudainement des comportements hyperkinétiques suffisamment importants pour rendre impossible la poursuite de leur scolarisation. Dans les publications anglo-saxonnes qui ont suivi, on parle alors de « dommages minimes du cerveau » (Minimal Brain Damage), puis de « dysfonctionnements minimes du cerveau » (Minimal Brain Dysfunction) car le symptôme d'hyperkinésie n'était finalement pas systématiquement lié à une lésion cérébrale ou une particularité anatomique précise. Selon Clements (1966), le « *syndrome de "dysfonctionnement cérébral minimal" désigne des enfants d'intelligence générale proche de la moyenne, moyenne ou supérieure à la moyenne, présentant certains troubles d'apprentissage ou du comportement allant de légers à graves, qui sont associés à des déviations du fonctionnement du système nerveux central. Ces déviations peuvent se manifester par diverses combinaisons de troubles de la perception, de la conceptualisation, du langage, de la mémoire et du contrôle de l'attention, des impulsions ou des fonctions motrices* ».

Entre les années 1950-1980, la scission entre les écoles française et nord-américaine devient de plus en plus marquée, avec le développement de la psychiatrie infantile faisant essentiellement référence à une approche psychanalytique en France et l'émergence d'une approche plutôt critériologique avec l'apparition du *Manuel diagnostic et statistique des désordres mentaux* (DSM I, American Psychiatric Association, 1952, et DSM II, American Psychiatric Association, 1968) aux Etats-Unis. Ainsi, selon le pays de diagnostic, les mêmes enfants ne sont pas décrits avec les mêmes termes. Alors que l'on parle d'instabilité en France

(terme issu de la psychiatrie et faisant référence à un idéal d'adaptation), l'on parle plutôt d'hyperkinésie dans les pays anglo-saxons (terme issu de la neurologie et faisant référence à un idéal de maturation physiologique). Il faut attendre que Dopchie, en 1968, introduise le terme « Hyperkinétique » en France pour que le terme d'instabilité disparaisse et laisse place exclusivement aux concepts d'Hyperkinésie et de « dommages minimes du cerveau » puis de « dysfonctionnements minimes du cerveau ». C'est également en 1968 que, pour la première fois, une référence à l'hyperactivité est introduite dans le *Manuel diagnostique et statistique des désordres mentaux* (DSM II, American Psychiatric Association, 1968) sous la référence de « Hyperkinetic reaction of childhood » que l'on peut traduire par « Trouble des réactions hyperkinétiques de l'enfance ». Les termes actuels de « Attention Deficit Disorder » (ADD) (« Trouble du déficit d'attention », TDA) et l'apparition de deux sous-types cliniques, avec et sans hyperactivité, feront leur apparition dans le DSM III (American Psychiatric Association, 1980). Cette évolution dans la terminologie du trouble montre l'importance progressive donnée aux troubles attentionnels. Dans la version révisée du DSM III (DSM III-R, American Psychiatric Association, 1987), le même poids est donné à l'inattention et l'hyperactivité. C'est d'ailleurs dans le DSM III-R (American Psychiatric Association, 1987) qu'est introduit le terme de « Attention deficit/hyperactivity disorder » et que la notion « sans hyperactivité » est supprimée.

Dans les années 90, une nouvelle modification donne lieu au DSM IV (American Psychiatric Association, 1994). Dans cette nouvelle version, la terminologie est maintenue mais les sous types sont individualisés en fonction de la prédominance des symptômes. Ainsi, le DSM IV identifie trois catégories d'enfants selon qu'ils affichent une prédominance de symptômes liés à l'inattention (type

inattentif), à l'hyperactivité et l'impulsivité (type hyperactif), ou une prédominance des deux types de symptômes (type combiné).

## 2. Symptômes et critères diagnostiques du TDAH

### 2.1. DSM IV et DSM V

Les critères diagnostiques du TDAH du DSM IV sont présentés dans le tableau 1. Il existe deux catégories de symptômes (Inattention et hyperactivité-impulsivité). Ces symptômes doivent être présents avant l'âge de 7 ans bien que dans beaucoup de cas le diagnostic soit porté plusieurs années après leur apparition, en particulier dans le cas d'enfants présentant un TDAH avec inattention prédominante. Ces symptômes doivent se manifester dans au moins deux types d'environnements différents, par exemple à la maison et à l'école.

Selon le DSM IV, le diagnostic de TDAH avec inattention prédominante doit être posé lorsque six symptômes d'inattention ou plus, mais moins de six symptômes d'hyperactivité-impulsivité sont présents depuis au moins six mois ; celui de TDAH avec hyperactivité-impulsivité prédominante lorsque six symptômes d'hyperactivité-impulsivité ou plus, mais moins de six d'inattention sont présents depuis au moins six mois ; et celui de TDAH mixte (ou de type combiné) lorsque six symptômes d'inattention ou plus et six symptômes d'hyperactivité-impulsivité ou plus sont présents depuis au moins six mois.

**Tableau 1.** Critères du TDAH dans le DSM IV (APA, 1994)

<b>A.</b>	Présence soit de (1), soit de (2) :
	1. six des symptômes suivants d'inattention (ou plus) ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est inadapté et ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant :

	Inattention
a.	souvent, ne parvient pas à prêter attention aux détails, ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités
b.	a souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux
c.	semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement
d.	souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (cela n'est pas dû à un comportement d'opposition, ni à une incapacité à comprendre les consignes)
e.	a souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités
f.	souvent, évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (comme le travail scolaire ou les devoirs à la maison)
g.	perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (ex : jouets, cahiers de devoirs, crayons, livres ou outils)
h.	souvent, se laisse facilement distraire par des stimuli externes
i.	a des oublis fréquents dans la vie quotidienne
	2. six des symptômes suivants d'hyperactivité-impulsivité (ou plus) ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est inadapté et ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant :
	Hyperactivité
a.	remue souvent les mains ou les pieds, ou se tortille sur son siège
b.	se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis
c.	souvent, court ou grimpe partout, dans des situations où cela est inapproprié (chez les adolescents ou les adultes, ce symptôme peut se limiter à un sentiment subjectif d'impatience motrice)
d.	a souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir
e.	est souvent "sur la brèche" ou agit souvent comme s'il était "monté sur ressorts"
f.	parle souvent trop
	Impulsivité
g.	laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée
h.	a souvent du mal à attendre son tour
i.	interrompt souvent les autres ou impose sa présence (exemple : fait irruption dans les conversations ou dans les jeux)
<b>B.</b>	Certains des symptômes d'hyperactivité-impulsivité ou d'inattention ayant provoqué une gêne fonctionnelle étaient présents avant l'âge de 7 ans.
<b>C.</b>	Présence d'un certain degré de gêne fonctionnelle liée aux symptômes dans deux, ou plus de deux types d'environnement différents (exemple : à l'école - ou au travail - et à la maison).
<b>D.</b>	On doit mettre clairement en évidence une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel.
<b>E.</b>	Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'un trouble envahissant du développement (TED), d'une schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique, et ils

	ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (par exemple : trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif ou trouble de la personnalité).	
Sous-types cliniques		
	Déficit de type mixte ou combiné	les critères A1 et A2 sont satisfaits pour les 6 derniers mois.
	Déficit de type « inattention prédominante »	le critère A1 est satisfait pour les 6 derniers mois mais pas le critère A2.
	Déficit de type « hyperactivité/impulsivité prédominante »	le critère A2 est satisfait pour les 6 derniers mois mais pas le critère A1.

La dernière version du DSM a été publiée en 2013 (DSM V, American Psychiatric Association, 2013) (Tableau 2). Dans cette cinquième version, des changements subtils mais importants ont été apportés reflétant l'augmentation des connaissances sur la nature du TDAH (Epstein & Loren, 2013). Premièrement, le TDAH n'est plus considéré comme un trouble psychiatrique de l'enfance mais comme un trouble neurodéveloppemental, notamment à cause des corrélations mises en évidence entre les observations neurobiologiques et neurodéveloppementales associées au trouble. Deuxièmement, des modifications dans chacun des critères ont été réalisées. Le nombre de symptômes minimum pour établir le diagnostic d'une personne de plus de 17 ans passe de 6 à 5, l'âge qui marque le début d'apparition des symptômes passe de 7 ans à 12 ans. Par ailleurs, le diagnostic du déficit ne doit plus seulement reposer sur des aspects cliniques mais le déficit est reconnu dès lors que la qualité des fonctionnements sociaux ou scolaires est impactée. On ne parle d'ailleurs plus de déficit mais de *symptômes*, le terme étant jugé plus facilement quantifiable et observable. Le trouble du spectre

autistique n'est plus un diagnostic d'exclusion depuis que les recherches indiquent que des enfants avec un trouble du spectre autistique peuvent également présenter un TDAH. Troisièmement, le terme « sous-type » est devenue « présentation » ce qui permet de mettre en évidence que les symptômes ne sont pas des traits stables mais, qu'au contraire, ils peuvent varier au cours de la vie du patient, comme c'est le cas pour les symptômes d'hyperactivité-impulsivité qui sont souvent marqués chez les enfants mais qui s'affaiblissent avec l'âge. Quatrièmement, deux éléments ont été ajoutés. Il est maintenant possible, d'une part, de préciser la *sévérité du trouble* (léger, modéré, sévère) et d'autre part, d'indiquer si le trouble est en *rémission partielle*, c'est-à-dire si les critères diagnostiques ont été remplis mais ne le sont plus, bien que les symptômes continuent d'être handicapants.

**Tableau 2.** Critères du TDAH dans le DSM V (APA, 2013)

A	Un mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité qui interfère avec les fonctionnements ou le développement et caractérisé par (1) et/ou (2) :
	<p>1. Inattention</p> <p>Six (ou plus) des symptômes suivants ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a directement des conséquences négatives sur les activités sociales et académiques/professionnelles :</p> <p>Remarque : les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement d'opposition, d'une déficience, d'une hostilité, ou de l'incompréhension de tâches ou d'instructions. Pour les grands adolescents et les adultes (âgés de 17 ans et plus), au moins 5 symptômes sont exigés.</p>
a.	Souvent ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités (exemple : néglige ou oublie des détails, le travail n'est pas précis).
b.	A souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux (exemple : a du mal à rester concentré durant un cours, une conversation, la lecture d'un texte long).
c.	Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement (exemple : leur esprit paraît ailleurs, même en l'absence d'une distraction manifeste).

d.	Souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (exemple : commence le travail mais perd vite le fil et est facilement distrait).
e.	A souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités (exemple : difficultés à gérer des tâches séquentielles ; difficultés à conserver ses outils et ses affaires personnelles en ordre ; complique et désorganise le travail ; gère mal le temps ; ne respecte pas les délais fixés).
f.	Souvent évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (exemple : le travail scolaire ou les devoirs à la maison ; pour les adolescents et les adultes, préparation de rapports, formulaires à remplir, revoir un long article).
g.	Perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (matériel scolaire, crayons, livres, outils, portefeuille, clés, papiers, lunettes, téléphone mobile).
h.	Souvent se laisse facilement distraire par des stimuli externes (pour les adolescents et les adultes, cela peut inclure passer du « coq à l'âne »).
i.	A des oublis fréquents dans la vie quotidienne (exemple : faire les corvées, les courses ; pour les adolescents et les adultes, répondre à ses appels, payer ses factures, respecter ses rendez-vous).
<p>2. Hyperactivité et impulsivité</p> <p>Six (ou plus) des symptômes suivants ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a un retentissement négatif direct sur les activités sociales et académiques/professionnelles :</p> <p>Remarque : les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement d'opposition, d'une déficience, d'une hostilité, ou de l'incompréhension de tâches ou d'instructions. Pour les grands adolescents et les adultes (âgés de 17 ans et plus), au moins 5 symptômes sont exigés.</p>	
a.	Remue souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège.
b.	Se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis (exemple : se lève de sa place en classe, au bureau ou à son travail, ou dans d'autres situations qui nécessitent de rester assis).
c.	Souvent, court ou grimpe partout, dans les situations où cela est inapproprié (remarque : chez les adolescents ou les adultes, cela peut se limiter à un sentiment d'agitation).
d.	A souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir.
e.	Est souvent "sur la brèche" ou agit souvent comme s'il était "monté sur ressorts" (exemple : incapable ou inconfortable de se tenir immobile pendant un long moment, comme dans les restaurants, les réunions ; peut être perçu par les

		autres comme agité, ou comme difficile à suivre).
	f.	Souvent, parle trop.
	g.	Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée (exemple : termine la phrase de leur interlocuteur ; ne peut attendre son tour dans une conversation).
	h.	A souvent du mal à attendre son tour (exemple : lorsque l'on fait la queue)
	i.	Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (exemple : fait irruption dans les conversations, les jeux ou les activités ; peut commencer à utiliser les biens d'autrui, sans demander ou recevoir leur autorisation ; pour les adolescents et les adultes, peut s'immiscer ou s'imposer et reprendre ce que d'autres font).
B.	Certains des symptômes d'hyperactivité/impulsivité ou d'inattention étaient présents avant l'âge de 12 ans.	
C.	Certains des symptômes d'inattention ou d'hyperactivité/impulsivité sont présents dans deux ou plus de deux types d'environnement différents (exemple : à la maison, l'école, ou le travail ; avec des amis ou des relations ; dans d'autres activités).	
D.	On doit clairement mettre en évidence une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel et de la qualité de vie.	
E.	Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'une schizophrénie, ou d'un autre trouble psychotique, et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif, trouble de la personnalité, intoxication par une prise de substance ou son arrêt).	
Sous-types cliniques		
	Condition mixte ou combinée	les critères A1 et A2 sont satisfaits pour les 6 derniers mois.
	Condition inattention prédominante	le critère A1 est satisfait, le critère A2 n'est pas satisfait mais trois symptômes ou plus du critère A2 sont présents pour les 6 derniers mois.
	Condition inattention restrictive	le critère A1 est satisfait, mais pas plus de deux symptômes du critère A2 sont satisfaits pour les 6 derniers mois.
	Condition hyperactivité/impulsivité prédominante	le critère A2 est satisfait pour les 6 derniers mois mais pas le critère A1.

Indiquer si :		
	En rémission partielle : Lorsque les critères complets ont été remplis précédemment, que les critères complets ont été remplis au cours des 6 derniers mois, et les symptômes entraînent toujours une altération du fonctionnement social, scolaire ou professionnel.	
Sévérité :		
	Légère	Peu de symptômes, voire aucun, dépassant ceux nécessaires pour établir le diagnostic sont présents, et les symptômes n'entraînent que des déficiences fonctionnelles mineures.
	Modérée	Des symptômes ou des troubles fonctionnels entre "légers" et "graves" sont présents.
	Sévère	De nombreux symptômes dépassant ceux nécessaires pour établir le diagnostic, ou plusieurs symptômes particulièrement graves, sont présents, ou les symptômes entraînent une altération marquée du fonctionnement social ou professionnel.

## 2.2. CIM

Le diagnostic peut également être posé en tenant compte des critères de la classification internationale des maladies (CIM ; en anglais : International classification of diseases, ICD). En effet, parallèlement au DSM IV, l'organisation mondiale de la santé (OMS) propose également une description du trouble dans sa dixième version de la classification internationale des maladies (CIM-10/ International classification of diseases, ICD-10; World Health Organization, 1994). Dans cette version, le trouble est nommé « Hyperkinetic disorder » pour « trouble hyperkinétique » et les critères sont proches de ceux décrits dans le DSM IV, mais sont plus rigoureux:

- 1/ Nécessité d'avoir l'expression concomitante des trois principaux symptômes (inattention, hyperactivité, impulsivité) présents dans plus d'une situation.
- 2/ Le trouble doit apparaître avant l'âge de 7 ans (et persister plus de dix mois).

3/ Les symptômes doivent être invasifs, persistants et présents dans plus d'une situation, à la maison, à l'école et dans une autre situation où l'enfant fait l'objet d'une observation (les informations doivent provenir de plusieurs sources pour mettre en évidence la présence de critères dans des situations différentes).

4/ Les symptômes sont à l'origine d'une souffrance ou d'une altération significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel, cliniquement significative.

5/ Les symptômes ne doivent pas répondre aux critères du trouble envahissant du développement, d'un épisode maniaque, d'un épisode dépressif ou d'un trouble anxieux.

La onzième version de la CIM a été validée en mai 2019 et pourra normalement être utilisée à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2022. Dans cette version, le terme « Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité » a été ajouté et sa description est très similaire à celle donnée dans le DSM V. La CIM-11 distingue cinq catégories de TDAH : avec présentation inattentive prédominante, présentation hyperactive-impulsive prédominante, présentation combinée, autre présentation spécifiée, présentation non spécifiée. Les deux dernières catégories correspondent à des enfants qui ont des symptômes mais qui ne réunissent pas toutes les conditions requises pour le diagnostic.

### **2.3. Outils diagnostiques complémentaires**

D'autres outils sont également souvent utilisés pour venir compléter le diagnostic, comme l'échelle de Conners (Conners, 1969) qui peut être remplie par les parents et/ou les enseignants. Dans cette grille, on retrouve des items qui évaluent un nombre de problèmes comportementaux très variés. Chaque item est noté sur une échelle en 4 points allant de 0 « pas du tout » à 3 « énormément ».

L'analyse de cette échelle apporte des informations sur quelques aspects comportementaux tels que les problèmes psychosomatiques ou de conduite, d'apprentissage, d'impulsivité-hyperactivité et d'anxiété. Il existe deux versions de l'échelle de Conners, selon que les évaluateurs sont les parents ou les enseignants. Un score élevé tend vers un diagnostic favorable du TDAH.

Dans le cas où le diagnostic reste ambigu ou que des comorbidités sont soupçonnées, le médecin pourra également demander que l'enfant réalise une batterie de tests neuropsychologiques complémentaires pour aider au diagnostic. En effet, outre les symptômes principaux d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité, des déficits neuropsychologiques dans les domaines du contrôle cognitif, de la motivation et de l'attention sont également souvent rapportés. Il est donc important de les prendre en compte dans le diagnostic du TDAH, même s'ils ne sont pas présents dans les critères du DSM.

## 2.4. Comorbidités

Une comorbidité correspond à la présence d'un ou plusieurs troubles associés à un trouble primaire (Feinstein, 1970). Présenter une ou des comorbidité(s) est une caractéristique clinique clef dans le TDAH. En effet, le TDAH est très souvent associé à d'autres troubles, tels que le trouble oppositionnel, le trouble des conduites, le trouble de l'humeur (uni- et bipolaire), le trouble de l'anxiété, la dépression, le trouble des apprentissages, le trouble obsessionnel compulsif et le trouble du spectre autistique (Reale et al., 2017). De plus, des problèmes sociaux et des troubles du sommeil sont très communs dans le TDAH (Becker et al., 2012; Cortese, 2015).

Avec une prévalence atteignant 50-60 % selon les études, le trouble oppositionnel est la comorbidité la plus rapportée du TDAH. Il est caractérisé par un

« pattern d'humeur colérique ou irritable, un comportement argumentatif ou provocateur ou une attitude vindicative » (American Psychiatric Association, 2013). Le trouble des conduites, caractérisé comme « un pattern de comportement répétitif et persistant dans lequel les droits fondamentaux d'autrui ou les principales normes ou règles sociétales adaptées à l'âge sont violés » est également souvent associé au TDAH, avec une prévalence allant jusqu'à 50% (American Psychiatric Association, 2013).

**En résumé, le TDAH est un trouble très hétérogène. Tous ces troubles qui co-existent avec le TDAH doivent être observés et diagnostiqués. Une bonne gestion des comorbidités et des symptômes du TDAH est très importante pour améliorer la qualité de vie de ces enfants.**

### **3. Epidémiologie du TDAH**

Estimé affecter entre 5 et 10% des enfants, le TDAH est un trouble hautement prévalent et que l'on retrouve dans le monde entier (Faraone et al., 2003). En 2007, Polanczyk et collaborateurs publient la première revue de la littérature complète sur la prévalence du TDAH incluant 102 études menées dans le monde entier et ils estiment la prévalence du TDAH à 5,29%. En 2012, Willcutt publie une seconde revue de la littérature incluant 86 études chez les enfants et adolescents et dont la moitié a été publiée après 2007. Basées sur les critères diagnostiques du DSM-IV, les estimations de la prévalence, sont comprises entre 5,9% et 7,1%. La prévalence est de 6,1% quand les critères du DSM IV sont évalués par les parents et de 7,1% quand ils sont évalués par les enseignants. De plus, la probabilité d'être diagnostiqué avec un TDAH semble plus grande chez les garçons que chez les filles. Parmi les

patients diagnostiqués, les filles ont plus souvent un TDAH avec des symptômes d'inattention (46% pour les filles *versus* 36% pour les garçons selon les critères du DSM IV évalués par les parents ; 57% pour les filles *versus* 47% pour les garçons selon les critères du DSM IV évalués par les enseignants). Au contraire, les garçons présentent plus souvent un TDAH combiné (28% pour les garçons *versus* 22% pour les filles selon les critères du DSM IV évalués par les parents ; 27% pour les garçons *versus* 17% pour les filles selon les critères du DSM IV évalués par les enseignants) (Willcutt, 2012). De plus, les filles présenteraient moins de comorbidités et quand elles en présentent, elles sont souvent plus « internalisées » et s'apparentent souvent à des troubles anxieux, ce qui est moins visible sur le plan comportemental donc moins détecté et, par conséquent, moins traité. Ceci pourrait être une explication de la différence de ratio entre les filles et les garçons observée en clinique (Biederman et al., 2002). Cela suggère que le TDAH n'est peut-être pas moins présent chez les filles, mais seulement moins bien diagnostiqué et donc moins souvent traité.

En ce qui concerne la persistance du TDAH à l'âge adulte, elle varie selon les critères d'évaluation utilisés. En effet, lorsque l'on se base sur les critères diagnostiques du TDAH, la persistance serait plutôt basse, de l'ordre de 15% à l'âge de 25 ans. En revanche, lorsqu'on inclut les cas correspondant à la rémission partielle, le taux de persistance est plus haut et se situe entre 40 et 60% (Faraone et al., 2006). Il y a un déclin des symptômes avec l'âge mais, même si les symptômes ne sont pas assez saillants pour poser un diagnostic, ils restent souvent associés à des perturbations cliniques importantes. De plus, des études incluant des enfants avec un TDAH qui présentaient des symptômes sévères ont rapporté une plus grande persistance du trouble à l'âge adulte, suggérant que la sévérité des

symptômes pendant l'enfance permettrait de prédire la persistance à l'âge adulte (pour revue, voir Faraone et al., 2006).

Par ailleurs, les observations d'une augmentation du taux de diagnostic du TDAH au cours du temps et d'une prévalence plus élevée aux États-Unis par rapport à l'Europe ont soulevé un débat dans la communauté scientifique et médicale. Il a été suggéré que le TDAH pourrait être le résultat de facteurs sociétaux et culturels et non un véritable trouble (Faraone et al., 2003; Timimi & Taylor, 2004). Toutefois, aucune autre preuve de changement de la prévalence n'a été recueillie au cours des trois dernières décennies dans le monde (Polanczyk et al., 2014), ce qui suggère que l'augmentation du taux de diagnostic n'est pas liée à une augmentation du nombre d'enfants qui rentrent dans les critères du TDAH mais pourrait plutôt être liée à une augmentation de la sensibilisation et de la reconnaissance du trouble.

## 4. Etiologie

### 4.1. Facteurs génétiques

Des études ont montré que les parents, les frères et les sœurs, et les enfants d'un patient avec un TDAH présentaient un risque plus grand d'être aussi diagnostiqués avec un TDAH (Chen et al., 2008; Thapar & Stergiakouli, 2009). Les études familiales avec des enfants adoptés sont un bon moyen pour dissocier les causes génétiques et environnementales car les enfants adoptés partagent le même environnement que leurs frères et sœurs mais pas le même génome. Des études comparant des jumeaux et des enfants adoptés ont montré que le TDAH est fortement héréditaire (Bahadori, 2014). De plus, il a été montré que les membres biologiques de la famille d'un patient avec un TDAH ont plus de risque de présenter eux-mêmes un TDAH (18%) que les membres adoptés (6%) (Sprich et al., 2000), ce

qui soutient l'implication des facteurs génétiques.

Pour déterminer plus finement la part respective des facteurs environnementaux et génétiques, des études ont comparé des jumeaux monozygotes (qui partagent le même génome) et hétérozygotes (qui partagent environ 50% de leur génome, comme les simples frères et sœurs) en faisant l'hypothèse que si le TDAH est dû ou en partie dû à des facteurs génétiques, les jumeaux monozygotes doivent avoir plus de risques de présenter tous les deux un TDAH que les jumeaux hétérozygotes. Au contraire, si le TDAH est dû à des facteurs environnementaux, les deux types de jumeaux devraient avoir le même risque de présenter un TDAH lorsqu'ils partagent le même environnement. Les résultats ont montré qu'il y aurait une plus grande corrélation entre l'influence génétique et le TDAH chez les jumeaux monozygotes qu'hétérozygotes, soutenant là encore l'implication des facteurs génétiques (Thapar et al., 1999). En se basant sur 37 études de jumeaux, prenant en compte des mesures d'inattention et d'hyperactivité, l'hérédité moyenne du TDAH a été estimée à 74% (Faraone & Larsson, 2019).

Beaucoup de mutations génétiques ont été supposées liées au TDAH et les résultats sont souvent contradictoires. Malgré la forte hérédité du TDAH, l'architecture génétique est complexe et différentes mutations ont été trouvées mais aucune d'elles ne peut expliquer l'ensemble de la variabilité du trouble (Smith et al., 2009). Par conséquent, il a été récemment proposé que la génétique du TDAH soit caractérisée par quelques gènes qui ont chacun une petite contribution mais qui est significative pour le risque global (Faraone & Larsson, 2019). De nombreuses études se sont donc intéressées aux bases génétiques du TDAH et plus particulièrement à la recherche de « gènes candidats » potentiels. Cette approche est focalisée sur l'association entre des variations génétiques observées sur des gènes d'intérêt pré-

spécifiés et des phénotypes ou maladies. Dans la méta-analyse de Gizer et collaborateurs (2009), 6 gènes mutés ont été significativement associés au TDAH : le gène du transporteur de la dopamine (DAT1) qui code pour une protéine responsable de la recapture de la dopamine, deux gènes codant pour les récepteurs de la dopamine D4 et D5, le gène du transporteur de la sérotonine (5HTT), le gène du récepteur de la sérotonine (HTR1B) et un gène impliqué dans la croissance axonale et la plasticité synaptique (SNAP25).

Cependant, bien qu'il y ait des arguments en faveur des facteurs génétiques, cela n'exclut pas l'environnement comme une autre source possible de l'étiologie du TDAH et le fait que les estimations d'héritabilité n'atteignent pas 100% renforce l'implication des facteurs environnementaux.

## **4.2. Facteurs environnementaux**

Parmi les facteurs environnementaux qui semblent affecter l'expression du TDAH, l'on peut distinguer les facteurs biologiques et les facteurs psychosociaux.

### **4.2.1. Facteurs biologiques**

Bien que les résultats concernant le rôle de l'alimentation dans l'apparition du TDAH ne soient pas clairs, il semble y avoir une association entre une alimentation trop sucrée et/ou contenant des additifs (comme les colorants) et des conservateurs et la présence du TDAH. Ces résultats semblent confirmés par des études qui se sont intéressées au rôle de l'alimentation dans la thérapie du TDAH et ont indiqué que des régimes spécifiques tels qu'un régime restreint en sucres, un régime sans additif ni conservateur, la suppression des aliments allergènes tels que les

oligoantigènes<sup>1</sup>, ou encore une supplémentation d'omega-3 pouvaient réduire les symptômes (Millichap & Yee, 2012).

Une exposition au plomb et aux pesticides semble également un facteur de risque (Bouchard et al., 2010) bien que beaucoup d'enfants exposés n'aient pas développé de TDAH. Et l'on trouve également des études qui ont montré une association entre le TDAH et des événements négatifs survenus durant la grossesse. Parmi ceux-ci, la consommation de tabac (Langley et al., 2005) comme celle d'alcool (Kooistra et al., 2010) pourraient augmenter le risque de développer une présentation hyperactive du trouble. Des complications lors de la grossesse et de l'accouchement (comme la toxémie, une santé maternelle mauvaise, l'âge maternel, la durée de l'accouchement...) seraient également des facteurs à risque (Biederman, 2005) ainsi que les naissances prématurées (Bhutta et al., 2002; Indredavik, 2004). Cependant, même les bébés nés à terme mais qui ont un faible poids à la naissance sont plus susceptibles de développer un TDAH avec hyperactivité (Linnet, 2006).

#### 4.2.2. Facteurs psychosociaux

Les facteurs psychosociaux peuvent également être des facteurs à risque. Les études de Rutter sur l'île de Wight (Rutter et al., 1975), qui est un environnement intéressant car fermé aux influences extérieures, ont révélé six facteurs d'adversité dans l'environnement familial qui corrélaient significativement avec les troubles mentaux de l'enfance : discorde maritale sévère, classe sociale basse, grande taille de famille, criminalité paternelle, trouble mental maternel, placement en foyer/famille

---

<sup>1</sup> Un régime oligoantigénique est un régime hypoallergène, qui élimine les allergènes communs comme les noix, les produits laitiers, le chocolat et les agrumes.

d'accueil. Et les auteurs précisent également que c'est l'accumulation de ces facteurs d'adversité qui peut altérer le développement de l'enfant plus que la présence d'un seul de ces facteurs. Une association positive a été trouvée entre les facteurs d'adversité de Rutter et le risque de développer un TDAH et des désordres psychopathologiques, cognitifs et psychosociaux associés, ce qui souligne l'importance des variables négatives présentes dans l'environnement familial comme facteurs de risque pour les enfants atteints de TDAH (Biederman, 1995). Par exemple, des conflits chroniques, une cohésion familiale réduite, et l'exposition à une psychopathologie parentale (spécialement maternelle) ont été plus souvent trouvés dans les familles TDAH que dans les familles contrôles (Biederman et al., 1995; Biederman et al., 2002).

Mais la difficulté reste de savoir si ces facteurs environnementaux ont un réel effet de causalité car les études épidémiologiques mesurent des corrélations et celles-ci peuvent être influencées par d'autres facteurs non pris en compte dans les analyses, par exemple des facteurs génétiques, d'où l'intérêt d'étudier aussi les interactions possibles entre les facteurs génétiques et environnementaux.

### **4.3. Interactions gène-environnement**

Les interactions gène-environnement font référence, d'une part, à une influence génétique sur des facteurs environnementaux, et d'autre part, à une influence environnementale sur l'expression génétique. Dans le premier cas, une prédisposition génétique pourrait augmenter ou, au contraire, diminuer l'impact d'un facteur environnemental sur le phénotype et, dans le deuxième cas, l'environnement pourrait renforcer ou affaiblir l'effet des gènes sur le phénotype. C'est ce qu'on appelle l'épigénétique et qui correspond à la modulation de l'expression des gènes

par modifications de l'ADN, sans modifier le gène lui-même.

Dans les deux cas, l'environnement n'aura un effet que sur les enfants qui sont déjà vulnérables en raison de leurs caractéristiques génétiques. Par exemple, la présence simultanée d'un allèle spécifique du transporteur de la dopamine (DAT1) et l'exposition au tabac ou à l'alcool pendant la grossesse pourrait augmenter le risque de TDAH (Becker et al., 2008). De plus, les enfants, porteurs d'une variante de ce gène DAT1 et qui ont grandi dans un milieu défavorisé, présentent des symptômes d'attention et d'hyperactivité plus graves que les enfants qui n'ont qu'un seul des deux risques (Laucht et al., 2007).

Il est important de dissocier l'interaction gène-environnement de la corrélation gène-environnement. Dans une corrélation gène-environnement, une particularité génétique entraîne une modulation de l'exposition environnementale. Par exemple, la corrélation la plus rapportée par les médias entre une surexposition à la télévision et le TDAH pourrait être due à la prédisposition génétique des enfants à être inattentifs. Cette surexposition pourrait éventuellement augmenter les symptômes du TDAH, mais le facteur génétique resterait dominant. Un autre exemple concerne la relation entre le TDAH et la privation sociale ou le faible statut socio-économique: il est possible que le TDAH, par le biais des symptômes, contribue à créer ces circonstances sociales.

**En résumé, le TDAH semble être polygénétique et multifactoriel. Le développement du TDAH résulterait ainsi d'interactions complexes entre de multiples variations ou mutations génétiques et des facteurs environnementaux.**

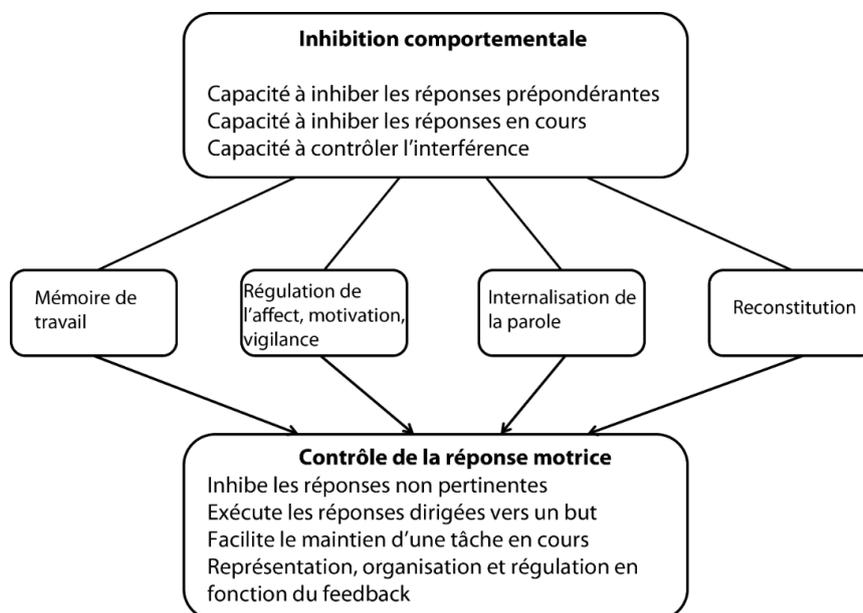
## 5. Modèles explicatifs dominants

Les difficultés comportementales présentées par les enfants avec un TDAH, en lien avec les symptômes que nous avons présentés précédemment, sont mises en évidence lorsqu'ils réalisent des batteries de tests neuropsychologiques. Classiquement, ces enfants présentent des déficits dans la plupart des tests évaluant les différentes fonctions exécutives. Dans une acception très générale, les fonctions exécutives font référence à un ensemble de processus (planification, mémoire à court terme, flexibilité, attention, inhibition, régulation des affects) qui permettent l'adaptation d'un sujet dans un environnement qui change à chaque instant (Duncan, 1986; Shallice, 1982). Elles seraient ainsi mises en jeu dans les situations suivantes : trouver une réponse appropriée à une situation nouvelle et/ou complexe pour laquelle il n'y a pas de réponse toute prête, planifier une action ou prendre une décision, inhiber une réponse spontanée, et corriger une erreur ou trouver des solutions à un problème. Les premiers modèles explicatifs du TDAH ont ainsi proposé qu'un déficit des fonctions exécutives soit à l'origine du TDAH. Puis d'autres hypothèses ont ensuite été faites, se référant à d'autres difficultés comportementales ou à des dysfonctionnements neurobiologiques. Je vais ici présenter les modèles explicatifs qui me semblent être les plus marquants.

### 5.1. Le modèle de Barkley

Un des modèles explicatifs prédominants du TDAH, le modèle de Barkley (1997), propose que les déficits observés dans le TDAH sont dus à un déficit des fonctions exécutives et explique l'ensemble de la symptomatologie par un déficit d'inhibition comportementale (Figure 1). Sous ce terme, Barkley fait référence à la fois à l'inhibition de la réponse prépondérante, l'inhibition de la réponse en cours afin

de permettre un délai de réflexion et l'inhibition des actions générées par des stimuli parasites, c'est-à-dire aussi bien les interférences internes, telles que les réponses automatiques, que les interférences externes comme des événements concurrents et perturbateurs. L'inhibition comportementale a donc un effet important sur la réponse motrice et jouerait un rôle prépondérant dans la mise en place des fonctions exécutives « top-down » telles que la mémoire de travail, la régulation de l'affect, de la motivation et de la vigilance, l'internalisation de la parole, et la reconstitution<sup>2</sup>. Ainsi, selon ce modèle, les déficits observés lors des tâches impliquant les fonctions exécutives ne seraient que les manifestations secondaires d'un déficit d'inhibition. Ce manque d'inhibition, par ses conséquences sur les fonctions exécutives, diminuerait les capacités d'adaptation du sujet à son environnement. Il aurait, par exemple, plus de mal à anticiper, à aller jusqu'au bout de son but, à être flexible et à se réengager dans une action.

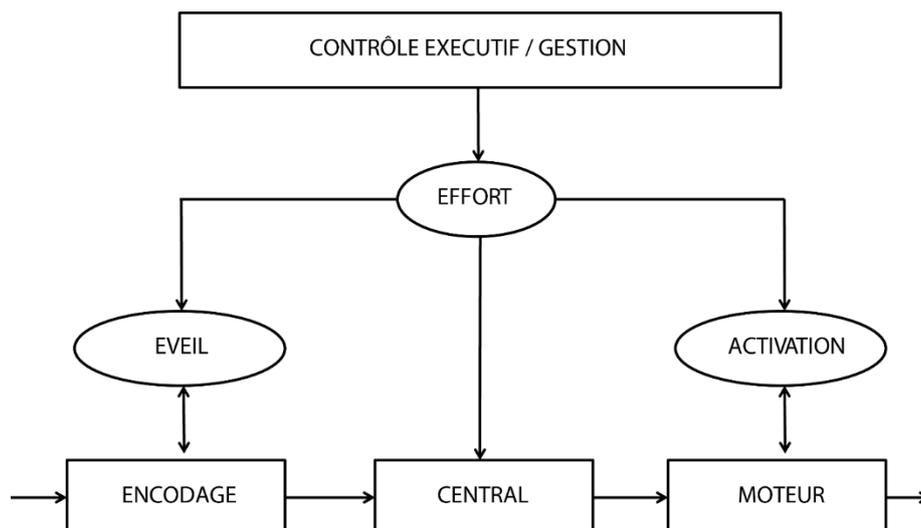


**Figure 1.** Représentation schématique du modèle explicatif du TDAH proposé par Barkley (1997) reposant sur l'hypothèse d'un déficit des fonctions exécutives (traduit et adapté de Barkley, 1997).

<sup>2</sup> Selon Barkley (1997), la reconstitution comprend l'analyse et la synthèse d'un message, c'est-à-dire la décomposition des séquences d'un message puis la recomposition des séquences pour faire de nouveaux messages.

## 5.2. Le modèle « cognitif-énergétique »

Selon ce modèle proposé par Sergeant (2000), les difficultés observées chez les patients TDAH seraient liées à des facteurs énergétiques (éveil, activation, effort) (Figure 2). Le déficit d'inhibition dépendrait de l'état du sujet, plus particulièrement, de l'énergie qu'il va engager pour réaliser une tâche. L'idée est ainsi que les facteurs énergétiques influencent les processus mis en jeu dans le traitement de l'information. En d'autres termes, un certain niveau d'éveil, d'effort et d'activation (considéré comme l'énergie) est nécessaire à l'encodage des informations, à la prise de décision et à l'organisation motrice de la réponse. Ce modèle inclut aussi un module de contrôle de l'exécution associé aux fonctions exécutives, et nécessaire pour planifier et maintenir les représentations mentales du comportement dirigé vers un but. Ainsi, suivant ce modèle, le déficit des patients TDAH lors de tâches évaluant la capacité d'inhibition s'explique par un niveau d'activation inadéquat du mécanisme d'inhibition.

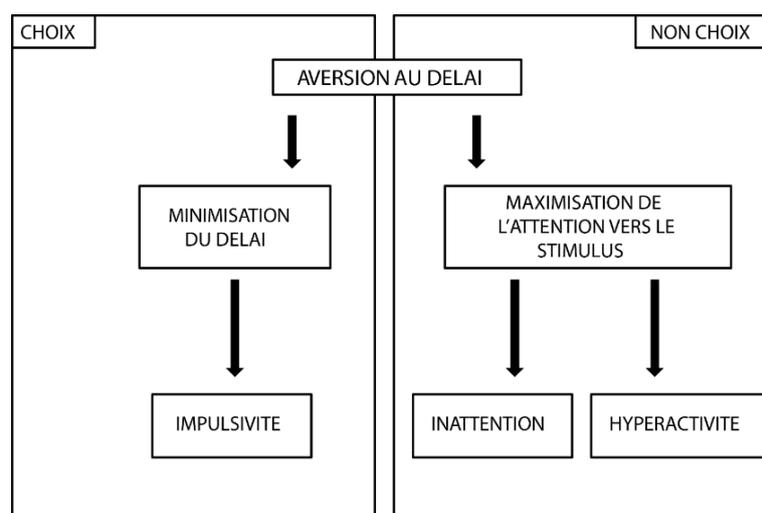


**Figure 2.** Représentation schématique du modèle explicatif du TDAH proposé par Sergeant (2000) reposant sur l'hypothèse d'un déficit énergétique (traduit de Sergeant, 2000)

## 5.3. Les modèles motivationnels du TDAH

### 5.3.1. Modèle basé sur l'aversion au délai

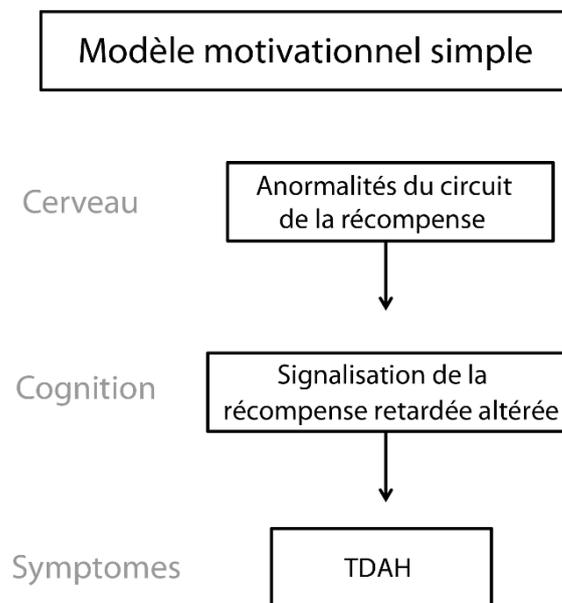
Ce modèle a été proposé par Sonuga-Barke et collaborateurs (1992) (Figure 3) et vient de l'observation que les enfants hyperactifs présentent une aversion au délai et choisissent, dès qu'ils le peuvent, des récompenses petites et immédiates plutôt que des récompenses plus importantes mais nécessitant d'attendre. L'émotion aversive provoquée par le délai d'attente est à l'origine d'un comportement négatif de l'enfant entraînant des difficultés avec son entourage. Deux types de comportement ont été observés selon que l'enfant a le choix de subir le délai ou non. Lorsqu'il a la possibilité d'y échapper, il tente de l'éviter ou de le diminuer en agissant rapidement. Il sera alors perçu comme un enfant impulsif. Et dans le cas où il ne peut pas éviter le délai, alors il va essayer de réduire artificiellement le temps d'attente en orientant son attention vers différentes informations présentes dans l'environnement pour accélérer le « passage du temps ». Dans ce cas, il sera perçu comme inattentif et hyperactif par son entourage.



**Figure 3.** Représentation schématique du modèle explicatif du TDAH proposé par Sonuga-Barke (2003) reposant sur l'hypothèse de l'aversion au délai (traduit de Sonuga-Barke, 2003)

### 5.3.2. Modèle basé sur un dysfonctionnement des mécanismes de renforcement

Sagvolden et collaborateurs (1991; 1998) ont tenté d'approfondir les observations précédentes concernant l'aversion au délai des enfants avec un TDAH mais en se plaçant dans une approche plus neurobiologique (Figure 4). Ils ont ainsi proposé que le déficit central des enfants serait lié à un dysfonctionnement du système motivationnel. Pour eux, les symptômes observés dans le TDAH sont le résultat d'une perturbation des circuits fronto-striataux impliqués dans la récompense. Cette perturbation aurait pour conséquence une réduction de l'effet des récompenses futures sur le comportement en cours, une diminution de leur valeur et une augmentation de l'évaluation du délai auxquelles elles peuvent être escomptées. Sagvolden et collaborateurs ont notamment montré que les enfants avec un TDAH étaient plus sensibles au renforcement que les enfants sains, sauf lorsque le renforcement était éloigné temporellement de la réponse ; dans ce cas il n'y avait aucune différence entre les groupes d'enfants (Sagvolden et al., 1998). Ces résultats suggèrent, premièrement, que l'effet du renforcement diminue lorsque le délai auquel le renforcement est présenté augmente et, deuxièmement, qu'il diminue encore plus vite chez les enfants avec un TDAH.

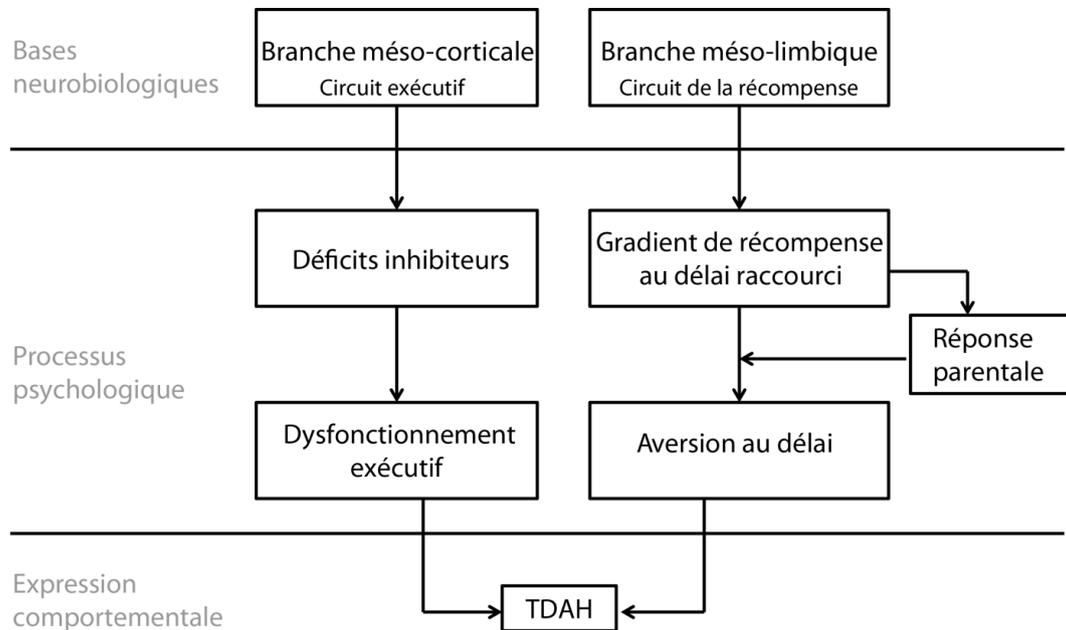


**Figure 4.** Représentation schématique du modèle explicatif du TDAH proposé par Sagvolden et collaborateurs (1991; 1998) reposant sur l’hypothèse d’un déficit motivationnel (adapté de Sagvolden et al., 1998)

### 5.3.3. Le modèle de la double-voie (« dual pathway model »)

Peu après le modèle de Sagvolden, Sonuga-Barke a proposé un nouveau modèle du TDAH (Sonuga-Barke, 2002; 2003) qui peut être considéré comme une synthèse du modèle du déficit des fonctions exécutives (Barkley, 1997) et du modèle d’aversion au délai (Sonuga-Barke et al., 1992) et qui permettrait une meilleure compréhension des déficits (Figure 5). Construits sur des fondations conceptuelles et théoriques différentes, ces deux modèles partagent peu en commun. Cependant, d’un point de vue neurobiologique, ils sont tous les deux sous-tendus par les interactions entre les régions corticales et les ganglions de la base. Ainsi, dans le modèle de la double-voie, le TDAH serait, d’un côté dû à un contrôle inhibiteur faible, sous-tendu par la branche méso-corticale du système dopaminergique qui projette vers les centres de contrôle cognitif dont le cortex préfrontal (circuit fronto-striatal dorsal), et d’un autre côté, il serait dû à une perturbation du système motivationnel,

sous-tendu par la branche méso-limbique dopaminergique associée aux circuits de la récompense dont le noyau accumbens (circuit fronto-striatal ventral).



**Figure 5.** Le modèle « double-voie » du TDAH. La voie de gauche représente le TDAH comme un déficit des fonctions exécutives ; la voie de droite représente le TDAH comme un déficit du système motivationnel avec l’aversion au délai (traduit de Sonuga-Barke, 2003).

#### 5.4. La théorie neuro-énergétique du TDAH

Plus récemment, la théorie neuro-énergétique a été développée (Killeen, 2013; Killeen et al., 2013). Elle propose que toute réponse nécessitant un effort soit altérée dans le TDAH à cause d’un approvisionnement des neurones en énergie insuffisant. Les auteurs parlent de fatigue neuronale. La prédiction principale de cette théorie concerne le déficit d’attention soutenue dans le TDAH. En effet, une attention soutenue nécessite une activité soutenue des neurones impliqués. Or, il semblerait qu’après une dizaine de secondes, ces neurones aient besoin d’un approvisionnement supplémentaire en lactate, considéré comme le carburant des neurones. Or cela prendrait quelques minutes aux astrocytes pour augmenter cet

approvisionnement. L'idée est donc qu'un déficit d'approvisionnement en lactate pourrait entraîner des lacunes, des chutes attentionnelles et donc une perturbation de l'attention soutenue.

**En résumé, différents modèles théoriques ont tenté d'expliquer l'origine du TDAH. Il me semble que l'on peut éventuellement les regrouper en trois grandes classes, ceux basés sur un déficit des fonctions exécutives (en particulier, l'inhibition), ceux basés sur un déficit de la motivation et ceux basés sur un déficit énergétique. Il est probable que le TDAH soit expliqué un peu par tout cela, ces différents processus n'étant pas indépendants et reposant sur des bases neurobiologiques en partie commune, comme je vais essayer de le présenter au cours de ce manuscrit.**

## **6. Bases neurobiologiques du TDAH**

### **6.1. Observations morphologiques**

Les premiers résultats issus d'études par IRM (Imagerie par résonance magnétique) ont montré des différences morphologiques significatives entre le cerveau d'enfants au développement typique et le cerveau d'enfants présentant un TDAH. Il a été rapporté que non seulement le volume cérébral total est plus petit chez les enfants avec un TDAH comparé aux enfants du groupe contrôle (Castellanos, 2002; Valera et al., 2007), mais qu'en plus, les enfants avec un TDAH présentent une réduction du volume cortical, de la surface corticale et du repliement cortical (Wolosin et al., 2009). Plusieurs études ont également rapporté des différences de volume au niveau de structures spécifiques, comme par exemple une réduction de la taille de certaines régions frontales dont le cortex orbitofrontal et le

cortex cingulaire (Cortese et al., 2012) ainsi que les régions frontales ventrolatérales (Norman et al., 2016; Rubia et al., 2016). Le cortex préfrontal (incluant le gyrus frontal inférieur), le globus pallidus et le noyau caudé semblent également anormalement petites, et de manière intéressante, il y aurait une corrélation positive entre les capacités d'inhibition et le volume de ces structures (Chambers et al., 2009; Filipek et al., 1997). Les enfants avec un TDAH présenteraient également des anomalies structurales de la matière blanche dans les régions préfrontales et temporales de l'hémisphère gauche et les régions pariéto-occipitales de l'hémisphère droit (Silk et al., 2009).

En plus des structures frontales, des anomalies morphologiques ont également été rapportées dans les structures sous-corticales. Dans une étude réalisée sur 150 sujets de 5 à 18 ans, Castellanos et collaborateurs (2002) précisent que les différences de volume les plus importantes sont trouvées pour le vermis cérébelleux, le corps calleux, le noyau caudé et l'hémisphère droit par rapport à l'hémisphère gauche. De façon prédominante, on retrouve une réduction du volume de la matière grise des ganglions de la base (Carmona et al., 2009; Hoogman et al., 2017; Nakao et al., 2011; Norman et al., 2016). Il a d'ailleurs été proposé que la réduction de matière grise dans le putamen pourrait être un marqueur anatomique du dysfonctionnement des circuits fronto-striataux (Ellison-Wright et al., 2008).

Les études par IRM ont également suggéré un retard de maturation des structures dans le TDAH, notamment de l'épaisseur corticale (Shaw et al., 2007). En effet, c'est autour de l'âge de 10,5 ans que 50% des structures cérébrales atteignent leur épaisseur maximale chez les enfants avec un TDAH alors que cette maturation cérébrale est atteinte vers 7,5 ans chez les enfants au développement typique. Le retard le plus important serait observé dans les régions frontales (Shaw et al., 2007),

mais des réductions de volume ont également été mises en évidence dans des régions limbiques comme l'amygdale et l'hippocampe (Bonath et al., 2018; Hoogman et al., 2017). Ces résultats suggèrent une extension de la théorie du retard de maturation au niveau des structures sous-corticales.

Des études s'intéressant au thalamus ont également montré une réduction du volume de cette structure notamment dans le pulvinar (Batty et al., 2015; Xia et al., 2010; pour revue: Ivanov et al., 2010) . Les travaux de Batty et collaborateurs (2015) ont en outre permis de révéler que les enfants avec un TDAH dont le thalamus a le volume le plus petit sont également ceux qui présentaient des réductions plus importantes de la surface corticale préfrontale, suggérant qu'un défaut de maturation de la surface corticale pourrait être lié au développement du thalamus. Ceci met en avant la possibilité d'un déficit de la connectivité thalamo-corticale chez les enfants avec un TDAH.

Dans cette lignée, des études utilisant l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI), qui permet de quantifier la matière blanche, ont permis de proposer que le TDAH ne serait pas forcément causé par des anomalies dans des régions cérébrales isolées mais plutôt par une altération de la connectivité à l'intérieur de réseaux de neurones mais également entre différents réseaux de neurones. Elles ont notamment révélé que les voies reliant le cortex préfrontal droit aux ganglions de la base et le gyrus cingulaire au cortex entorhinal seraient détériorées (pour revue, Konrad & Eickhoff, 2010). La méta-analyse de Chen et collaborateurs (2016), basée principalement sur des données acquises chez l'enfant, confirme des anomalies de matière blanche touchant le circuit fronto-striato-cérébelleux et met aussi en évidence une altération des voies interhémisphériques et fronto-postérieures.

**En résumé, les anomalies morphologiques les plus retrouvées chez les enfants avec un TDAH ciblent principalement les régions frontales, en particulier le cortex préfrontal dorsolatéral, et les régions sous-corticales telles que le noyau caudé, le pallidum, le corps calleux et le cervelet, autrement dit le circuit fronto-striato-cérébelleux (pour revues, Emond et al., 2009; Rubia, 2018; Seidman et al., 2005). Il est également probable que le TDAH soit dû à des anomalies de connectivité entre structures plutôt qu'à des anomalies au niveau de structures isolées.**

## **6.2. Observations fonctionnelles**

De la même façon que pour les observations morphologiques, les observations fonctionnelles convergent vers l'idée que le TDAH est associé à un dysfonctionnement du cortex préfrontal et de ses connexions avec, notamment, les ganglions de la base (Dickstein et al., 2006; Emond et al., 2009; Konrad & Eickhoff, 2010). De nombreuses études ont mis en évidence une hypo-activation des régions impliquées dans les fonctions exécutives, dont l'inhibition, incluant le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex préfrontal inférieur et également les structures qui leur sont reliées comme les ganglions de la base, incluant le noyau caudé et le putamen (Bush et al., 2005; Chambers et al., 2009; Dickstein et al., 2006; Hart et al., 2013; McCarthy et al., 2014; Norman et al., 2016; Vaidya et al., 2005; Vloet et al., 2010), mais aussi le thalamus et certaines aires du cortex pariétal (Cortese et al., 2012; Dickstein et al., 2006; Hart et al., 2013; Norman et al., 2016). Ceci indique principalement un dysfonctionnement des réseaux fronto-striatal et fronto-pariétal. Dans leur revue, Durston et collaborateurs (2011) ont proposé de résumer les structures affectées dans le TDAH aux trois réseaux

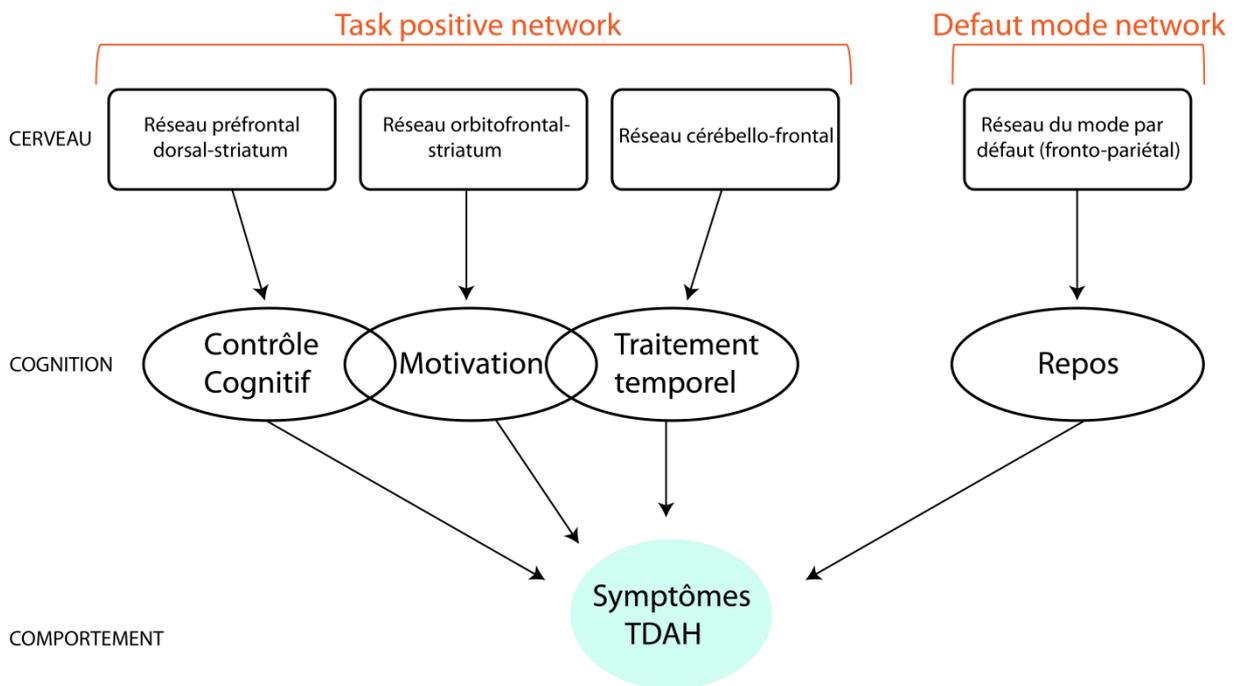
suivants : le réseau préfrontal dorsolatéral-striatum, le réseau orbitofrontal-striatum et le réseau cérébello-frontal, ces trois circuits étant respectivement plutôt impliqués dans le contrôle cognitif, la motivation et le traitement temporel.

Le TDAH a également été associé à un dysfonctionnement du réseau du mode par défaut (*default mode network, DMN*) et, plus particulièrement, à une hyperactivation de celui-ci. En effet, chez un sujet au développement typique, le DMN est actif lorsque le sujet est en condition de repos, d'introspection ou de faible demande attentionnelle et est désactivé, autrement dit inhibé, dès que le sujet doit orienter son attention vers un stimulus externe, notamment pour réaliser un comportement dirigé vers un but (Fox et al., 2005; Sonuga-Barke & Castellanos, 2007). L'activité du DMN serait ainsi négativement corrélée avec celle du réseau dit « *task positive network* » (TPN), qui correspond au réseau de structures qui s'activent quand le sujet s'engage dans une tâche précise (Fox et al., 2005; Fransson, 2005; 2006). Un déficit dans la désactivation du DMN lorsque le sujet s'engage dans une tâche pourrait donc interférer avec l'activation du TPN et entraîner des fluctuations de l'attention et, par conséquent, une détérioration de la performance (Christakou et al., 2013; Fassbender et al., 2009; Salavert et al., 2015). Cette hypothèse est confirmée par les résultats des études qui ont montré que les enfants avec un TDAH présentaient une plus faible désactivation des structures constituant le DMN dont le cortex cingulaire antérieur, le cortex cingulaire postérieur et le precuneus, durant la réalisation de tâches cognitives (Christakou et al., 2013; Fassbender et al., 2009; Hart et al., 2013; Rubia, 2018; Salavert et al., 2015), et que plus cette désactivation était faible, moins importante était l'activation fronto-striatale (c'est-à-dire des structures impliquées dans la tâche et donc constituant le TPN) (Christakou et al., 2013).

L'étude de la connectivité fonctionnelle a également permis de suggérer que le TDAH n'était pas seulement associé à des dysfonctionnements limités à certaines régions cérébrales mais à un dysfonctionnement dans des réseaux entiers. Rubia et collaborateurs (2009a; 2009b) ont ainsi montré une réduction de la connectivité fonctionnelle entre les réseaux fronto-striato-pariéto-cerebelleux bilatéraux lors d'une tâche d'attention soutenue et une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre les régions orbitofrontales et temporales lorsque que la tâche impliquait une récompense. Un dysfonctionnement de la connectivité fonctionnelle semble également exister au niveau du DMN (Konrad & Eickhoff, 2010; Rubia, 2018; Rubia et al., 2019). Plus précisément, les enfants/adolescents avec un TDAH auraient non seulement un retard de maturation concernant la connectivité des structures du DMN ainsi que celles du TPN, tels que le réseau attentionnel ventral et le réseau fronto-pariétal, mais également entre ces deux réseaux, DMN et TPN (Sripada et al., 2014a). Par exemple, les auteurs rapportent un retard de maturation de la connectivité entre le DMN et les régions préfrontales droites du réseau fronto-striatal et également entre le DMN et l'insula antérieure qui fait partie du réseau attentionnel ventral (Sripada et al., 2014a; 2014b).

**En résumé, les données anatomiques et fonctionnelles sont cohérentes avec l'idée d'un dysfonctionnement du cortex préfrontal et de ses connexions dans le TDAH, impliquant différents réseaux entre les structures frontales, pariétales, cérébelleuses et striatales qui sous-tendent différents processus cognitifs et qui donc expliqueraient les difficultés que les patients rencontrent lors de la réalisation de tâches requérant ces différents processus. De plus, un dysfonctionnement du DMN semble également compléter la physiopathologie**

du TDAH et expliquerait leurs difficultés à rester engagés dans une tâche (Figure 6).



**Figure 6.** Représentation schématique des relations entre déficits fonctionnels et neurobiologiques présents dans le TDAH

### 6.3. Systèmes de neurotransmission

Les voies reliant le cortex frontal aux structures sous-corticales, dont les ganglions de la base, sont riches en catécholamines telles que la dopamine et la noradrénaline. Compte tenu des observations anatomiques et fonctionnelles exposées précédemment, il n'est donc pas surprenant que la dopamine (DA) soit le neuromédiateur le plus souvent mentionné lorsqu'on s'intéresse à la neurobiologie et à la génétique du TDAH, bien que différents neuromédiateurs comme la sérotonine, le GABA et la noradrénaline soient également certainement impliqués. Il a, par exemple, été rapporté dans plusieurs études qu'une mutation des gènes des récepteurs D4 et D5 de la dopamine entraîne une diminution de la dopamine et soit également liée à l'hyperactivité des sujets avec un TDAH (voir la revue de Mick &

Faraone, 2008). Le gène du transporteur de la dopamine (SLC6A3) a également été mis en cause, il agirait notamment sur le volume du noyau caudé (Durstun et al., 2008). De plus, des études utilisant la tomographie par émission de positrons ont permis de quantifier les marqueurs dopaminergiques, avant ou après administration d'un traitement pharmacologique, au repos ou durant des tâches qui évaluent les fonctions exécutives, dans les régions du striatum. Il a alors été montré que par neuromodulation des circuits fronto-striato-cérébelleux, la dopamine exerce un rôle critique sur les fonctions exécutives, souvent rapportées sous-optimales chez les patients présentant un TDAH (del Campo et al., 2011). Enfin, le rôle de la dopamine semble également confirmé par l'effet positif des psychostimulants utilisés pour traiter le TDAH (voir chapitre 1, section 7.1.2).

Certaines études génétiques mentionnent également un rôle potentiel du système noradrénergique en lien avec le TDAH mais elles sont encore peu nombreuses.

## 7. Traitements du TDAH

Il n'existe pas de traitement curatif du TDAH. Les traitements actuels visent à diminuer les symptômes mais ne sont pas efficaces pour tous les patients. Parmi les traitements pharmacologiques, on distingue les médicaments stimulants et non stimulants. Les médicaments stimulants sont donnés en première ligne, notamment le méthylphénidate, dont les effets seront détaillés un peu plus précisément dans le manuscrit (section 7.1.2) car l'une de nos études concerne l'effet de cette molécule sur le contrôle de l'interférence chez les adolescents avec un TDAH. Quand les médicaments stimulants ne sont pas efficaces, des médicaments non stimulants sont proposés mais leurs effets restent globalement beaucoup moins efficaces. Enfin, les

traitements non pharmacologiques se développent de plus en plus, utilisés seuls ou en complément des traitements pharmacologiques.

## 7.1. Traitements pharmacologiques

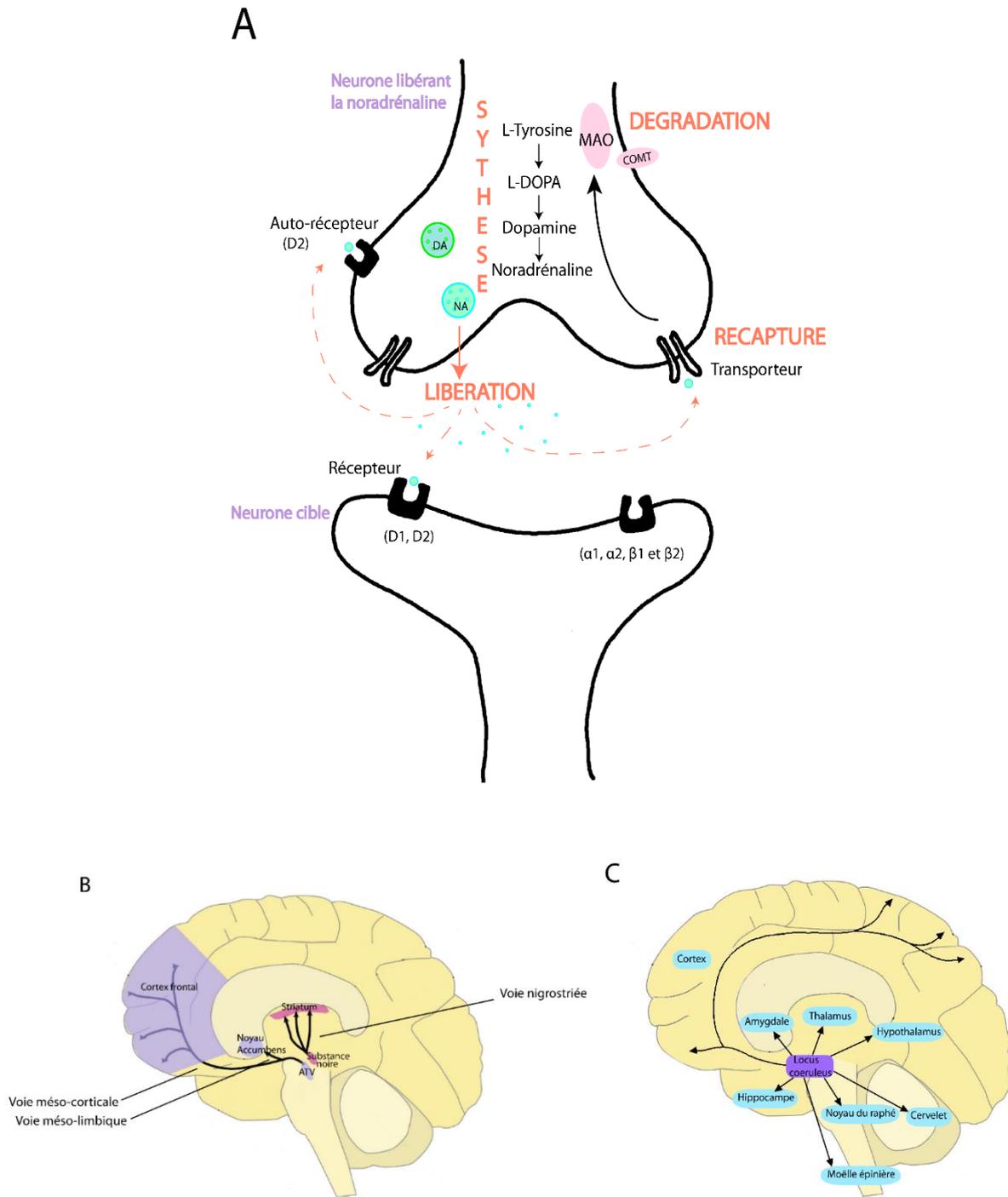
Afin de mieux comprendre les effets potentiels des différents traitements pharmacologiques, nous allons faire un rappel succinct et rapide du fonctionnement du système de transmission de la DA et des catécholamines (Figure 7A).

La dopamine est synthétisée grâce à la tyrosine hydroxylase qui permet de transformer la L-tyrosine en L-DOPA, puis la L-DOPA produite est ensuite convertie en dopamine. La dopamine est stockée dans les vésicules synaptiques puis sera libérée près de la membrane du neurone qui la synthétise. Une fois libérée dans la fente synaptique, la dopamine va se fixer sur les récepteurs du neurone cible (par exemple, récepteurs D1 et D2) ou également sur des autorécepteurs (autorécepteurs D2) présents dans la membrane du neurone dans lequel elle a été synthétisée. La dopamine libérée restant est ensuite recaptée au niveau du neurone grâce aux transporteurs de la dopamine. Elle sera ensuite dégradée par la monoamine oxydase et/ou la cathécolamine-méthyl-transférase (COMT).

En ce qui concerne les ganglions de la base, la dopamine est synthétisée et libérée par des populations de neurones situées dans la substance noire *pars compacta* (SNc) et l'aire tegmentale ventrale (ATV). Les neurones dopaminergiques de la SNc se projettent principalement vers la partie supérieure du striatum, composée du putamen et du noyau caudé (voie nigro-striée). Les neurones dopaminergiques de l'ATV se projettent vers le cortex frontal (voie méso-corticale) et vers des structures limbiques dont le noyau accumbens (voie méso- limbique) (Figure 7B).

La noradrénaline (NA) est synthétisée à partir de la dopamine. Les neurones noradrénergiques contiennent au sein des vésicules de la dopamine  $\beta$ -hydroxylase qui transforme la dopamine en noradrénaline. Une fois dans la fente synaptique, la noradrénaline peut se fixer sur quatre récepteurs possibles situés sur la membrane du neurone post-synaptique (récepteurs  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_2$ ). Elle pourra ensuite être recaptée par des transporteurs de la noradrénaline. Une fois recapturée, la NA est également dégradée par la monoamine oxydase (MAO) et/ou la cathécolamine-méthyl-transferase (COMT) (Figure 7A).

Les neurones noradrénergiques sont localisés principalement dans le locus coeruleus et projettent vers les noyaux du raphé, le thalamus, l'hypothalamus, l'amygdale, le néocortex, l'hippocampe et le cervelet via la voie ascendante dorsale. Ces neurones projettent aussi vers le système sympathique périphérique (Figure 7C).

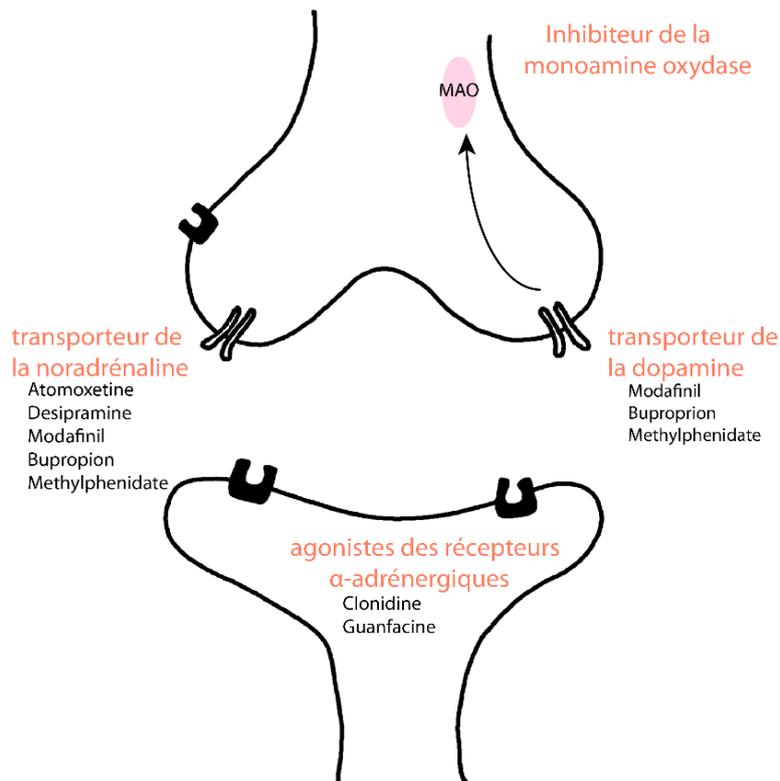


**Figure 7.** A. Schéma de la synthèse, la libération et la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. B. Schéma des projections du système dopaminergique dans le cerveau. C. Schéma des projections du système noradrénergique dans le cerveau.

### 7.1.1. Médicaments non stimulants

Les médicaments non stimulants ciblent principalement les systèmes noradrénergique et/ou dopaminergique (Figure 8). La majorité bloque la recapture de ces neurotransmetteurs en inhibant leur transporteur ce qui augmente la concentration de neurotransmetteurs dans la fente synaptique, améliorant ainsi la neurotransmission. C'est le cas des antidépresseurs tricycliques (comme la desipramine) et d'autres molécules (Atomoxetine, modafinil, bupropion). D'autres médicaments non stimulants agissent sur les récepteurs adrénergiques comme les agonistes  $\alpha_2$ -adrénergiques (clonidine et guanfacine). Enfin, certains médicaments agissent sur la dégradation des neurotransmetteurs qui ont été recaptés en inhibant la MAO. C'est le cas des antidépresseurs comme les inhibiteurs de la MAO (Figure 8). Tous ces médicaments non stimulants entraînent des effets secondaires non négligeables telles que des perturbations cardiovasculaires (desipramine, inhibiteur de la MAO), des effets de sédation, somnolence et dépression (les agonistes  $\alpha_2$ -adrénergiques), des effets hépatotoxiques (atomoxétine), de l'insomnie, des douleurs abdominales, une perte d'appétit (anorexie), de la toux, de la fièvre et des rhinites (modafinil) et plus rarement des crises d'épilepsie (bupropion).

**En résumé, les traitements non-stimulants ne sont pas donnés en première intention. Ils sont utilisés dans certains cas, par exemple quand la médication stimulante est inefficace, mais leur utilisation routinière a été restreinte car leur efficacité semble diminuer après plusieurs années et des effets secondaires lourds peuvent apparaître.**



**Figure 8.** Lieu d'action des traitements pharmacologiques

### 7.1.2. Médicaments stimulants

Les médicaments stimulants sont les traitements les plus couramment prescrits. Les principaux sont le méthylphénidate (MPH) et les amphétamines dont l'action est d'augmenter la neurotransmission de la dopamine et de la noradrénaline. La pémoline, aux effets semblables à ceux du MPH, est moins commune à cause de ses effets hépatotoxiques. La seule molécule commercialisée en France est le MPH plus connu sous le nom de Ritalin®, Concerta® ou Quazym®. Nous allons nous intéresser plus particulièrement à cette molécule car nous avons étudié son effet sur le contrôle de l'interférence chez des adolescents avec un TDAH (contribution expérimentale 1).

Le MPH est un psychostimulant reconnu pour réduire l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité (Cantwell, 1996). Une des principales hypothèses

explicatives de l'effet du MPH est que celui-ci augmenterait les influences inhibitrices de l'activité corticale frontale sur les structures sous-corticales par l'intermédiaire des voies dopaminergiques et noradrénergiques (Zametkin & Rapoport, 1987). La plupart des auteurs s'accordent pour dire que le MPH agirait en inhibant le transporteur de la dopamine (DAT) et en bloquant la recapture de la dopamine et de la noradrénaline au niveau du neurone pré-synaptique (Solanto, 1998; Volkow, 1995). Il a ainsi été montré que des doses thérapeutiques de MPH bloqueraient plus de 50% des DAT chez des sujets sains (Volkow et al., 1998) et augmenteraient significativement la concentration de dopamine extracellulaire dans le striatum (Volkow, 2002; Volkow et al., 2001).

#### 7.1.2.1. Actions du MPH au niveau comportemental

Des études ont établi l'efficacité du MPH dans la réduction des symptômes d'inattention, d'impulsivité et d'hyperactivité (Nakanishi et al., 2017; Schachar & Tannock, 1993; Shaywitz & Shaywitz, 1991; Swanson et al., 1993). Il a notamment été rapporté une amélioration des scores obtenus au questionnaire de Conners après traitement (Chou et al., 2015; Peterson et al., 2009). En ce qui concerne les performances cognitives, une méta-analyse incluant 36 études a montré que le MPH avait un impact positif sur plusieurs aspects de la performance comme le temps de réaction moyen, la variabilité du temps de réaction et la précision dans des tâches de mémoire et d'inhibition de réponse (Coghill et al., 2014). Il a été montré que la prise de MPH améliore la performance des enfants avec un TDAH dans des tests mesurant l'attention (Hanisch et al., 2004; Konrad et al., 2004) principalement en améliorant la précision et la variabilité des temps de réaction (Tucha et al., 2006), la mémoire ou le fonctionnement exécutif (Kempton et al., 1999; Losier et al., 1996;

O'Toole et al., 1997; Riccio et al., 2001; Zeiner et al., 1999, pour méta-analyse CPT). De plus, les résultats d'une étude comparant des enfants qui n'ont jamais été traités à des enfants traités mais sans traitement le jour de l'expérience, ont montré que ces derniers maintenaient de meilleures performances sur les mesures d'attention, d'inhibition de réponse, d'écriture et de mémoire de travail verbale, suggérant que les enfants traités présentent un gain sur le plan cognitif même quand la médication est discontinuée (Semrud-Clikeman et al., 2008).

Il semble aussi que le MPH améliore la performance dans des tâches académiques. Une méta-analyse de 34 études a montré que le MPH avait un effet positif sur certaines disciplines, notamment les mathématiques et la lecture dont la vitesse est améliorée (Kortekaas-Rijlaarsdam et al., 2019). Pour préciser les mécanismes d'action de ce psychostimulant, Volkow et collaborateurs (2004) ont conduit une étude dans laquelle ils ont testé l'effet du MPH sur la réalisation de tâches académiques comme la résolution de problèmes mathématiques chez des sujets sains. Les résultats ont montré que les participants sains présentaient plus d'intérêt et étaient plus motivés quand ils avaient pris une dose de MPH. Les auteurs ont proposé que l'amplification du signal dopaminergique induite par cette substance puisse améliorer la perception de la saillance d'un stimulus ou d'une tâche motivant l'individu à s'engager davantage dans la tâche. Ceci favoriserait une augmentation de l'attention et une diminution de la distractibilité permettant une amélioration de la performance. Ainsi, le MPH pourrait améliorer la performance en améliorant les capacités attentionnelles.

## 7.1.2.2. Actions du MPH au niveau physiologique

### 7.1.2.2.1. Observations morphologiques cérébrales

Il ne semble pas y avoir de consensus concernant l'action du MPH sur les structures cérébrales. En effet, si certaines études ont montré que la médication normalise les anomalies structurelles présentes dans le TDAH (Nakao et al., 2011), par exemple en augmentant les volumes thalamiques principalement dans le pulvinar (Ivanov et al., 2010), ce phénomène n'est pas rapporté dans toutes les études (Hoogman et al., 2017). Au contraire, d'autres études ont montré que la médication pouvait dégrader davantage le développement de certaines régions. En effet, Hoekzema et collaborateurs (2014) ont testé l'effet du MPH sur le volume du striatum ventral, une structure clef dans le circuit cérébral de la récompense et de l'impulsivité, et ont observé des volumes plus petits après quelques mois de traitement, chez les enfants et adultes présentant un TDAH.

### 7.1.2.2.2. Observations fonctionnelles

D'un point de vue fonctionnel, une augmentation de l'activation fronto-striatale a été rapportée chez des enfants avec un TDAH réalisant une tâche de Go/No-Go sous MPH comparé à une condition contrôle, c'est-à-dire sans prise de MPH (Vaidya et al., 1998). Une autre étude, s'intéressant aux effets du MPH sur les corrélats neuronaux de l'attention a montré que les adolescents avec un TDAH qui présentent généralement une activation de la région ventrale gauche des ganglions de la base plus faible que celle des adolescents contrôles, voyaient ce niveau d'activation retrouver un niveau similaire à celui des contrôles après avoir reçu une dose de MPH (Shafritz et al., 2004). Il a également été montré que le MPH améliore l'activation du cortex préfrontal inférieur droit, du cortex prémoteur, du cervelet gauche et des lobes

temporaux médian et inférieur durant l'inhibition de l'interférence (Rubia et al., 2011a) et celle du cortex préfrontal médian lors d'une tâche de Stroop émotionnel (Posner et al., 2011). En d'autres termes, le MPH normaliserait l'activation des réseaux fronto-striataux inférieur et ventro-médian, sous-optimales dans le TDAH (pour revue, Rubia, 2018).

La médication stimulante et, principalement le MPH, améliorerait également la dé-activation du DMN durant des tâches d'inhibition (Liddle et al., 2011). Peterson et collaborateurs (2009) ont observé une amélioration des symptômes mesurés par l'échelle de Conners associée à une normalisation de l'activité dans le cortex cingulaire antérieur ventral et le cortex cingulaire postérieur (entraînant une dé-activation plus prononcée du DMN dans ces régions) sous médication (Liddle et al., 2011). Querne et collaborateurs (2014) ont comparé les performances d'enfants avec un TDAH lorsqu'ils étaient sans traitement et après un mois d'une prise quotidienne de MPH lors d'une tâche de Flanker. D'un point de vue comportemental, la prise de MPH normalise la performance qui est globalement altérée lorsque les enfants sont sans MPH. D'un point de vue fonctionnel, les résultats montrent une amélioration de la synchronisation des structures dans le DMN et de la synchronisation entre le DMN et le TPN (engagé dans la performance de la tâche d'interférence), ce qui semble participer à la réduction de la variabilité du TR durant la tâche. Dans une étude plus récente, dans laquelle les sujets réalisaient une tâche d'attention soutenue, des auteurs se sont intéressés aux effets du MPH et de l'ATX sur le DMN. Les résultats ont montré qu'après une seule dose, le MPH comme l'ATX sur-régulait l'activation de régions du DMN notamment de l'aire temporale droite, du cortex cingulaire postérieur et du precuneus (Kowalczyk et al., 2019). Cette étude a également montré que le MPH et l'ATX normalisaient la sous-activation du réseau sous-tendant l'attention

soutenue, le réseau fronto-cingulo-pariéto-striato-thalamique inférieur et dorsal hémisphérique droit mais que le MPH avait un effet spécifique qui était de sur-réguler l'activation du gyrus temporal supérieur et du cortex préfrontal ventrolatéral gauche. Un effet différentiel du MPH et de l'ATX avait déjà été montré dans une étude qui s'intéressait au contrôle inhibiteur en utilisant une tâche de Stop (Cubillo et al., 2014). Les résultats avaient montré une normalisation de l'activation préfrontale ventrolatérale gauche suite à la prise de MPH comme d'ATX, en revanche seul le MPH normalisait l'activation préfrontale ventrolatérale droite et l'activation du cervelet. Ces études utilisant des tâches différentes et rapportant des résultats différents mettent néanmoins toutes deux en évidence un effet différentiel entre le MPH et l'ATX. D'autres études ont rapporté également des effets différentiels à long terme. En effet, dans une étude utilisant la NIRS, aucune augmentation de l'activation du cortex préfrontal n'a été retrouvée après douze semaines de traitement au MPH bien qu'une amélioration comportementale soit observée (Nakanishi et al., 2017), alors qu'au contraire après douze semaines de traitement à l'ATX, il y avait toujours une augmentation significative de l'activation dans le cortex préfrontal, en particulier dans le cortex frontal latéral gauche, ce qui conforte l'idée d'effets différentiels du MPH et de l'ATX sur l'activation cérébrale. Ces observations confirment les résultats d'une étude réalisée en IRMf, dans laquelle les auteurs ont comparé les effets à long terme du MPH *versus* de l'ATX chez des enfants et adolescents (7-17ans) réalisant une tâche de « counting Stroop<sup>3</sup> » (Chou et al.,

---

<sup>3</sup> La « counting Stroop task » est une variante de la tâche de Stroop qui a été conçue pour pouvoir être réalisée dans l'IRM. Les participants doivent indiquer le nombre de mots affichés sur un écran (entre 1 et 4 mots) sans tenir compte de la signification du mot écrit. Les stimuli peuvent être divisés en trois conditions. Dans la condition *neutre*, le même mot commun simple est affiché un certain nombre de fois, par exemple, le mot « chat » est écrit deux fois; dans la condition *congruente* le nombre de mots écrits correspond au mot écrit, par exemple le mot « deux » est écrit deux

2015). Les résultats ont montré que douze semaines de traitement à l'ATX amélioraient l'attention focalisée des sujets en diminuant l'activation cingulo-frontale (cortex cingulaire antérieur dorsal gauche et cortex préfrontal dorsolatéral) tandis que douze semaines de traitement au MPH réduisaient leur impulsivité en augmentant l'activation du cortex frontal inférieur gauche (CFI gauche).

Par ailleurs, il a également été trouvé que le MPH aurait des effets à long terme sur la normalisation de l'activation du noyau caudé (Hart et al., 2013). L'activation du noyau caudé a même été suggérée comme un biomarqueur potentiel de la réponse différentielle du MPH et de l'ATX étant donné la réponse supérieure du MPH comparée à celle de l'ATX (Schulz et al., 2017).

**En résumé, bien qu'il ne semble pas y avoir de consensus quant aux effets du MPH sur l'anatomie cérébrale (Hoogman et al., 2017; Nakao et al., 2011), les auteurs s'accordent sur ses effets au niveau fonctionnel. En effet, de nombreuses études rapportent que le MPH normalise les activations cérébrales des réseaux fronto-striato-pariéto-cérébelleux, sous-optimales dans le TDAH (pour revue, Rubia, 2018), et également la désactivation du DMN considérée comme dysfonctionnelle dans le TDAH (Kowalczyk et al., 2019; Querne et al., 2014).**

Néanmoins, malgré de nombreuses années de prescription, l'utilisation des stimulants a été controversée en raison des différents effets secondaires possibles. Par exemple, ils peuvent entraîner des tics, des abus de substances toxiques, ou des retards de croissance, bien que ceux-ci soient apparemment réversibles si le

---

fois; dans la condition *incongruente*, le nombre de mots écrit ne correspond pas au mot écrit, par exemple, le mot «un» est écrit quatre fois.

traitement est interrompu à l'adolescence (Biederman, 2005; Graham et al., 2011). La prise quotidienne de stimulants peut également entraîner une perte de poids et d'appétit et également des insomnies (Catalá-López et al., 2017). De plus, bien que la plupart des études témoignent de leur efficacité, il a été estimé qu'au moins 30% des patients ne répondent pas de manière adéquate ou ne peuvent pas tolérer un traitement stimulant (Biederman et al., 2004). Donc il est parfois nécessaire, malgré leurs inconvénients, d'utiliser, seul ou en complément, des médicaments non-stimulants. Mais, beaucoup de familles restent réfractaires à l'idée de donner ces traitements à leurs enfants car elles sont préoccupées par les effets à long terme (Berger et al., 2008). Par conséquent, l'intérêt pour le développement de traitements non pharmacologiques alternatifs n'a fait que croître.

## 1.7.2. Traitements non pharmacologiques

### 1.7.2.1. Accompagnement psychosocial

Des interventions psychosociales sont utilisées pour les enfants avec un TDAH, seules ou en combinaison avec un traitement médicamenteux. On distingue par exemple les thérapies comportementales et l'entraînement cognitif.

#### *1.7.2.1.1. Thérapies comportementales*

La thérapie comportementale (TC) est une intervention, proposée en plusieurs séances, visant à modifier les comportements. Souvent basée sur les principes du conditionnement opérant, les comportements souhaités sont récompensés dans le but de les augmenter et les comportements non désirés sont ignorés dans le but de les diminuer. La TC enseigne aux enfants des techniques qu'ils peuvent utiliser pour contrôler leurs symptômes dans la vie quotidienne.

La TC passe principalement par l'intermédiaire de médiateurs tels que les parents (ou parfois les enseignants). Ces derniers sont informés sur les problèmes liés au TDAH et les réactions à adopter selon le comportement de l'enfant. Ainsi, la thérapie implique un travail à la fois avec les parents et les enfants. Il existe une forme de TC cognitive, que l'on appelle thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et qui concerne plutôt l'auto-instruction verbale, les stratégies de résolution de problèmes ou la formation aux compétences sociales.

L'efficacité de la TC est controversée (Fabiano et al., 2009; Sonuga-Barke et al., 2013). En effet, alors que la méta-analyse réalisée par Fabiano et collaborateurs (2009) montre que les traitements comportementaux comme la TC sont très efficaces pour traiter le TDAH, celle réalisée par Sonuga-Barke et collaborateurs (2013) ne rapporte aucun effet de la TC sur les symptômes du TDAH. Il a récemment été proposé que les effets de la TC puissent être meilleurs quand celle-ci est combinée à la prise de stimulants (Reale et al., 2017). Cette association pourrait améliorer les processus attentionnels et diminuer l'impulsivité, et pourrait être une façon de réduire le dosage et la durée du traitement pharmacologique (Catalá-López et al., 2017).

#### *1.7.2.1.2. Entraînement cognitif*

L'entraînement cognitif consiste en une série de séances visant à entraîner directement une fonction cognitive spécifique qui est altérée dans le TDAH. A la suite des séances, un gain de performance est attendu à la fois sur la tâche entraînée mais également sur des tâches auxquelles les sujets n'ont pas été entraînés, ce qui implique la notion de transfert. On parle de « transfert proche » lorsque les gains de l'entraînement améliorent la performance du sujet dans une tâche similaire (exemple

: entraînement de l'attention dans une tâche attentionnelle A et amélioration de l'attention dans une tâche attentionnelle B non entraînée). On parle de « transfert éloigné » lorsque l'entraînement améliore la performance dans des tâches différentes (exemple : entraînement de l'attention dans une tâche attentionnelle et amélioration de la performance dans une tâche de raisonnement) (Tajik-Parvinchi et al., 2014). Appliquée au TDAH, l'idée est donc d'entraîner l'enfant dans des tâches mettant en jeu les processus déficitaires dans le TDAH en espérant réduire les symptômes du TDAH par « transfert éloigné ».

La plupart des études rapportent des entraînements de la mémoire de travail ou de l'attention (Catalá-López et al., 2017). Une méta-analyse sur l'entraînement cognitif incluant 6 études chez les enfants avec un TDAH a montré que lorsque les symptômes sont évalués par les parents ou des personnes qui sont au courant de la thérapie suivie par l'enfant, celle-ci semble être efficace pour réduire les symptômes. En revanche, lorsque les symptômes sont évalués de façon aveugle, c'est-à-dire par des personnes qui ne savent pas si l'enfant suit un entraînement cognitif ou pas, alors l'effet positif de la thérapie sur la réduction des symptômes n'est pas significatif (Sonuga-Barke et al., 2013). Plus récemment, une méta-analyse réalisée par Cortese et collaborateurs (2015) incluant 15 études a évalué l'effet de l'entraînement sur, à la fois, les processus neuropsychologiques directement entraînés, les symptômes et les performances académiques. L'entraînement avait un effet positif sur les symptômes d'inattention quand les évaluations étaient faites par des proches de l'enfant (les parents), mais cet effet diminuait fortement quand les évaluations étaient faites par des personnes qui ne pouvaient, *a priori*, pas savoir si l'enfant avait suivi un traitement, comme par exemple, les enseignants. Par ailleurs, bien qu'il y ait eu une amélioration significative de la mémoire de travail, aucun autre

effet positif n'a été trouvé sur l'attention, les symptômes d'hyperactivité et d'inhibition, ou les performances académiques.

**Pour conclure, l'entraînement cognitif ne semble pas réellement efficace lorsque les effets sont évalués en double aveugle et il aurait des effets limités sur les symptômes ou les performances académiques. Quant à la thérapie comportementale, ses effets potentiels font toujours débat et ses mécanismes d'actions éventuels ont été très peu, voire pas, étudiés. Pour cette raison, nous nous sommes intéressés aux effets d'une thérapie comportementale sur les performances de contrôle de l'interférence chez des adolescents avec un TDAH (contribution expérimentale 3).**

#### 1.7.2.2. Stimulation cérébrale

Le fait que la plasticité cérébrale soit particulièrement grande chez les enfants et adolescents a permis de développer de nouveaux traitements basés sur la neuromodulation transcrânienne. Des thérapies de stimulations cérébrales non invasives comme la rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) et la tDCS (transcranial direct current stimulation) ont commencé à être utilisées depuis quelques années.

##### 1.7.2.2.1. TMS

Le principe de la SMTr (stimulation magnétique transcrânienne répétée, rTMS pour *repetitive transcranial magnetic stimulation*) est de générer un champ électrique dans le cerveau via une induction électromagnétique créée par des impulsions magnétiques, brèves et intenses, délivrées par une bobine placée sur la tête du sujet. Cette technique a principalement été testée chez l'adulte; la seule étude à ma

connaissance menée chez les enfants a montré qu'appliquer une SMTr sur le cortex préfrontal dorsolatéral gauche améliorerait les symptômes du TDAH, en particulier l'inattention à l'école et l'hyperactivité/impulsivité à la maison (Gomez et al., 2013). En revanche, des maux de tête ont également été rapportés à la suite de l'utilisation de cette technique, ce qui est peu encourageant. L'utilisation de la stimulation par courant continu (tDCS pour *transcranial direct current stimulation*) semble plus prometteuse (Rubia, 2018).

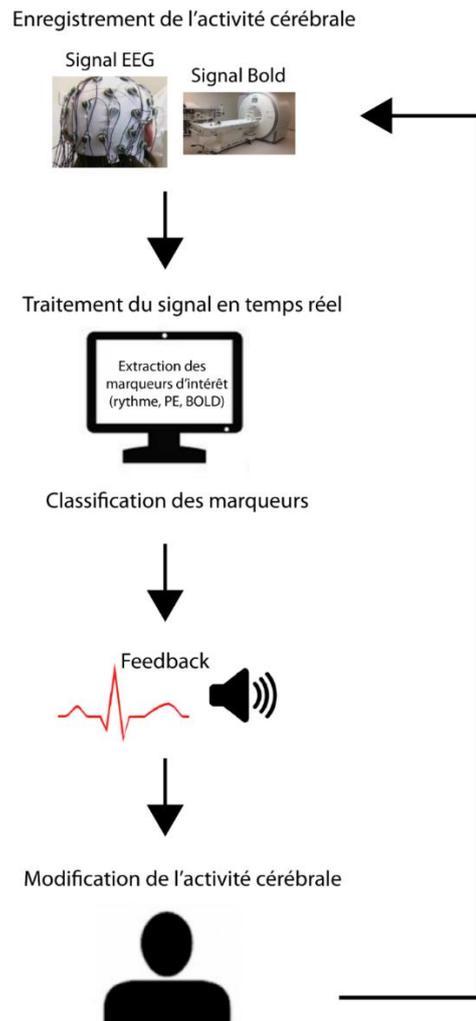
#### 1.7.2.2.2. tDCS

La tDCS, considérée comme non invasive, paraît être une technique de choix pour modifier l'excitabilité cérébrale. Elle permet d'induire une modification transitoire de l'excitabilité d'une zone d'intérêt à l'aide d'un courant électrique de très faible intensité (1 à 2 mA) circulant entre deux électrodes, une anode et une cathode. Ces électrodes sont positionnées, pour l'une, sur la zone d'intérêt (électrode active) et pour l'autre, sur une zone choisie pour induire le moins d'interférence possible (électrode de référence). L'effet de la stimulation est supposé dépendre de l'électrode placée au niveau de la zone d'intérêt. Lorsque l'anode est placée sur la zone d'intérêt, un courant positif est envoyé, entraînant ainsi une suractivation de la région d'intérêt. A l'opposé, la cathode génère un courant négatif entraînant une inhibition de la région d'intérêt. De ce fait, les fonctions cérébrales peuvent être temporairement et réversiblement modulées (Nitsche & Paulus, 2000), permettant ainsi d'observer l'impact de celles-ci lorsqu'elles sont suractivées ou inhibées. La tDCS est plus simple à appliquer, moins chère et moins désagréable que la SMT, et les effets indésirables sont minimes, ce qui en fait une technique mieux adaptée aux enfants.

D'après différentes études récentes, appliquer la tDCS sur différentes régions préfrontales améliorerait certaines fonctions cognitives altérées dans le TDAH, dont le contrôle inhibiteur (Breitling et al., 2016; Nejati et al., 2017; pour revue, Rubia, 2018). Une amélioration des symptômes d'inattention ainsi que de la mémoire de travail et de l'attention soutenue a également été rapportée chez des adolescents, ayant reçu cinq séances de vingt minutes de stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche. De plus, ces effets sont plus prononcés sept jours après la dernière stimulation que juste après la dernière séance, suggérant une éventuelle consolidation à long terme des effets de la tDCS, et donc des changements physiologiques et neuropsychologiques durables (Soff et al., 2017). Un avantage majeur de la tDCS serait probablement l'efficacité à long terme comparé à la médication stimulante qui n'est plus efficace si le traitement est arrêté ou qui, selon le traitement, peut s'affaiblir dans le temps (Molina et al., 2009). Dans une autre étude, la même équipe de chercheurs a montré qu'en plus d'augmenter l'activation cérébrale et la connectivité de la région située immédiatement sous l'électrode de stimulation, on observait également une augmentation de l'activité de régions plus éloignées (Sotnikova et al., 2017). Il est donc possible que la stimulation d'une région particulière perturbe l'activation d'autres régions, et altère ainsi des fonctions non ciblées (Sarkar et al., 2014). Bien que cela n'enlève rien à l'intérêt de la tDCS, il semble donc très important de s'assurer des bénéfices et inconvénients pour chaque patient. Ceci semble d'autant plus important chez les enfants qui ont une plus grande plasticité cérébrale et chez qui on risque davantage de perturber l'activité de régions éloignées de la zone de stimulation et, par conséquent, perturber des fonctions non ciblées (pour revue, voir Rubia, 2018).

### 1.7.2.3. Neurofeedback

Le neurofeedback (NF) permet aux sujets de contrôler certains paramètres de leur activité cérébrale afin d'améliorer la régulation de leur comportement dans la vie de tous les jours. Plus précisément, il apprend au sujet à moduler sa propre activité cérébrale grâce à l'utilisation d'un renforcement. L'idée est de renforcer positivement le sujet lorsque son activité cérébrale change dans la direction voulue et de ne pas le récompenser quand ce n'est pas le cas. Ainsi, peu à peu, le sujet peut apprendre à réguler son activité neuronale tout seul et à la normaliser. C'est dans cette optique que le NF peut être utilisé comme un outil thérapeutique visant à diminuer les symptômes du TDAH (Enriquez-Geppert et al., 2019). Le NF peut être réalisé avec l'activité électroencéphalographique (EEG) ou la réponse BOLD (IRM) (Figure 9).



**Figure 9.** Schéma général du fonctionnement du Neurofeedback. On enregistre l'activité cérébrale d'un participant à l'aide de l'EEG ou l'IRM. Le signal est traité en temps réel et des marqueurs d'intérêt comme les rythmes, les potentiels évoqués ou le signal BOLD sont extraits puis classifiés. Un feedback est ensuite envoyé au participant ce qui va lui permettre de modifier son activité cérébrale.

### 1.7.2.3.1. Neurofeedback par EEG

Le NF utilise souvent l'activité électroencéphalographique (EEG) car sa très bonne résolution temporelle permet de délivrer un feedback au sujet en temps réel, ce qui est très important pour l'apprentissage. De manière schématique, des électrodes sont placées sur le cuir chevelu pour enregistrer l'activité cérébrale en continu, les marqueurs d'intérêt sont extraits de cette activité en temps réel et un feedback est délivré au sujet visuellement ou auditivement en temps réel pour lui indiquer s'il a modifié son activité cérébrale dans le sens souhaité. Le feedback peut

être délivré dans le cadre d'un jeu, par exemple, on peut lui demander d'utiliser des stratégies mentales pour faire évoluer en temps réel une image sur un écran (déplacer une montgolfière) ou un son (faire baisser les aiguës) qui représente l'activité EEG qu'il doit moduler.

Plusieurs marqueurs d'intérêt sont utilisés à travers les études. On peut distinguer deux catégories, soit les rythmes cérébraux, soit les potentiels évoqués cérébraux. Ces marqueurs sont issus de données ayant montré certaines particularités du signal EEG chez les enfants avec un TDAH. Par exemple, des études EEG chez les enfants avec un TDAH ont montré une augmentation du rythme thêta (4-8 Hz) associé à la rêverie et la somnolence et une diminution du rythme bêta (13-30 Hz) associé à la concentration et l'activité intellectuelle et du rythme alpha (8-12 Hz) associé à un état détendu (lorsqu'un sujet a les yeux fermés mais est éveillé) (pour revue, Barry et al., 2003). Il a même été proposé qu'un rapport élevé entre thêta et bêta soit un marqueur représentatif de l'hypo-éveil dans le TDAH. Mais, plus tard, les mêmes auteurs ont suggéré que le rapport thêta/bêta indiquerait plutôt la fonctionnalité des substrats corticaux du traitement attentionnel, autrement dit l'activation (c'est-à-dire le changement d'éveil entre le repos et la tâche) dans les tâches cognitives (Barry et al., 2009; Barry & Ploskova, 2004). Ainsi, de nombreuses études utilisent l'entraînement par NF pour réduire l'activité des ondes thêta et augmenter celle des ondes bêta, autrement dit pour diminuer le rapport thêta/bêta (Duric et al., 2012; Meisel et al., 2013; Nazari et al., 2011). Des auteurs ont proposé que l'augmentation des ondes bêta à l'issue de l'entraînement par NF pourrait améliorer l'éveil et l'amplitude des potentiels évoqués attentionnels comme la P300 (Egner & Gruzelier, 2004).

Par ailleurs, il a été montré qu'un entraînement visant à augmenter l'intensité du rythme sensorimoteur (ou SMR pour sensory motor rhythm) (12-15 Hz) associé à l'activité motrice et des potentiels corticaux lents (ou SCP pour slow cortical potentials) associés à la régulation de l'excitabilité corticale par NF pouvait améliorer la qualité du sommeil (diminuer la latence d'endormissement, augmenter la durée du sommeil) résultant en une normalisation de l'insomnie du début du sommeil, ce qui permettrait une stabilisation de la vigilance et ainsi pourrait diminuer les symptômes d'inattention (Arns & Kenemans, 2014).

On peut ainsi entraîner le sujet à modifier les différents rythmes cérébraux ou encore, même si cela concerne moins d'études, à modifier l'amplitude de certains potentiels évoqués (comme les potentiels lents cérébraux). Ce genre de thérapie est certainement très intéressante, mais il me semble qu'elle pourrait gagner en efficacité si l'on pouvait identifier chez chaque sujet quels sont précisément les « anomalies » dans leur activité EEG afin de cibler un marqueur spécifique pour utiliser le NF de la meilleure façon.

#### *1.7.2.3.2. Neurofeedback par IRMf*

Le NF peut également être basé sur l'activité IRMf. La résolution temporelle étant moins bonne que celle de l'EEG, mais sa résolution spatiale meilleure, le but est alors d'apprendre aux sujets à auto réguler la réponse BOLD dans des régions cérébrales spécifiques. Les principales régions d'intérêt sont le cortex frontal inférieur droit et le cortex cingulaire antérieur, dont on sait qu'elles sont dysfonctionnelles dans le TDAH.

Dans l'étude d'Alegria et collaborateurs (2017), des adolescents avec un TDAH sont entraînés à augmenter l'activation du cortex frontal inférieur droit (CFId)

(région cible) ou du gyrus parahippocampique gauche (région contrôle). Après 11 séances, les données IRMf montrent que l'activation est augmentée dans le CFId et qu'il existe une corrélation entre les changements comportementaux et cette augmentation d'activité. En outre, une réduction des symptômes est encore visible 11 mois après le traitement, suggérant une consolidation à long terme des effets du NF.

Dans une étude plus récente utilisant la même zone d'intérêt, il a été montré qu'en plus d'améliorer l'activation du CFId, le NF améliorerait également la connectivité fonctionnelle entre le CFId et d'autres régions du réseau fronto-striatal comme le cortex cingulaire antérieur et le noyau caudé dorsal, et diminuait la connectivité fonctionnelle avec des régions du DMN comme le cortex cingulaire postérieur, le precuneus, les gyri parahippocampique et lingual (Rubia et al., 2019). Ces changements de connectivité sont par ailleurs associés à une amélioration des symptômes du TDAH.

Un avantage du NF est que les effets de consolidation à long terme semblent plus prononcés lors des évaluations de suivi que juste après la session de NF (Alegria et al., 2017; Arns & Kenemans, 2014), ce qui renforce l'idée que l'auto-régulation cérébrale via le NF pourrait affecter la neuroplasticité et ainsi avoir une efficacité à long terme (Molina et al., 2009). De plus, le NF est sans effet indésirable (Arns & Kenemans, 2014; Gevensleben et al., 2010). Il présente donc plusieurs avantages par rapport à l'utilisation de psychostimulants, cependant il est à noter que presque la moitié des enfants n'en tirent que de faibles bénéfices (Gevensleben et al., 2009). La médication stimulante étant également souvent insuffisante, il a parfois été suggéré que ce soit plus bénéfique de coupler thérapie pharmacologique et NF (Micoulaud-Franchi et al., 2011).

**Pour résumer, de nombreux traitements pharmacologiques ont été testés afin de réduire les symptômes du TDAH. A ce jour, le MPH reste le psychostimulant le plus prescrit, c'est pourquoi nous avons voulu préciser son effet sur le contrôle de l'interférence chez des adolescents avec un TDAH (contribution expérimentale 1). Mais à cause des effets secondaires indésirables des traitements pharmacologiques, des traitements non pharmacologiques se développent. Et même si pour l'instant, il semble plutôt recommandé de les coupler à la prise d'un psychostimulant comme le MPH pour optimiser leurs effets, des traitements tels que la thérapie comportementale ou le neurofeedback semblent prometteurs, ce qui nous a conduits à nous intéresser également aux effets d'une thérapie cognitive comportementale sur le contrôle de l'interférence dans le TDAH (contribution expérimentale 3).**

# Chapitre 2

## Le contrôle de l'interférence

### 1. Le contrôle de l'interférence dans les tâches de conflit

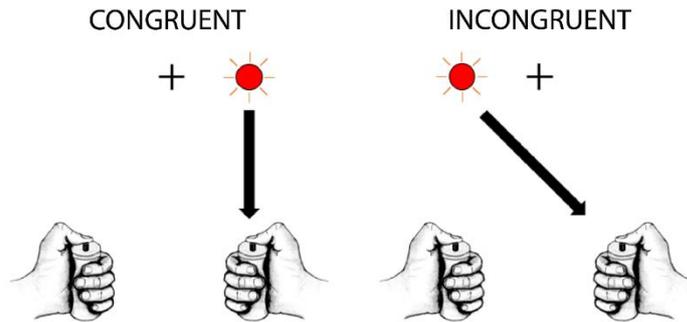
Imaginez la scène : vous êtes en voiture, le feu passe au vert, et de façon automatique vous démarrez mais soudain un enfant court sur la route pour rattraper son ballon. Vous devez donc stopper l'action en cours afin de ne pas écraser cet enfant. Nous sommes quotidiennement soumis à ce type de situation dans lesquelles nous devons stopper une action automatique au profit d'une action plus adaptée. Pour résoudre ce conflit entre une action automatique mais inappropriée (appuyer avec le pied droit sur la pédale de l'accélérateur pour démarrer car le feu est vert) et une action contrôlée dirigée vers un but (appuyer avec le pied gauche sur la pédale de frein pour laisser passer l'enfant), nous faisons appel à des mécanismes de contrôle cognitif.

En laboratoire, les capacités de contrôle cognitif sont généralement étudiées à l'aide des tâches de conflit, telles que les tâches de Stroop (Stroop, 1935), d'Eriksen (Eriksen & Eriksen, 1974) et de Simon (Simon, 1969), bien connues pour générer un conflit entre une réponse automatique déclenchée par un stimulus prégnant mais non pertinent à la réalisation de la tâche et une réponse répondant aux exigences de la tâche. Tous les travaux réalisés au cours de ma thèse ont utilisé la tâche de Simon. C'est pour cela que je vais présenter plus précisément le cadre théorique associé à cette tâche dans le paragraphe suivant.

## 1.1. Description de la tâche de Simon

La tâche de Simon est une tâche de temps de réaction de choix présentée pour la première fois par Simon et Rudell en 1967. Dans la version classique, un stimulus apparaît à gauche ou à droite d'un point de fixation central et les participants doivent appuyer, le plus vite possible et sans faire d'erreur, avec leur main droite ou gauche selon la couleur du stimulus (ou sa forme selon les versions de la tâche). Par exemple, les participants ont pour consigne d'appuyer à droite quand le stimulus est rouge et à gauche quand le stimulus est vert (Figure 10). Pour répondre, le sujet devra alors ignorer la position du stimulus, qui est non pertinente, et se fier à la couleur du stimulus, qui, elle, est la caractéristique pertinente pour la réalisation de la tâche.

Dans cette tâche, on distingue deux types d'essais selon l'association stimulus-réponse : les essais compatibles ou congruents lorsque la réponse à donner est ipsilatérale à la position du stimulus et les essais incompatibles ou incongruents lorsque la réponse à donner est controlatérale à la position du stimulus. Dans la suite du manuscrit et dans les articles, nous avons choisi d'utiliser les termes de congruent et incongruent. Il est classiquement observé plus d'erreurs et des temps de réaction (TR) plus longs dans les essais incongruents que dans les essais congruents. Ce résultat est connu sous le nom d'effet d'interférence, effet de compatibilité ou encore effet Simon.



**Figure 10.** Tâche de Simon avec pour consigne : « Rouge à droite et vert à gauche ». Exemple d'essai congruent vs incongruent.

## 1.2. Interprétation théorique de l'effet d'interférence

### 1.2.1. Modèle de la double-route

L'effet d'interférence a classiquement été interprété dans le cadre du modèle de la double-route (De Jong et al., 1994; Kornblum et al., 1990). Selon ce modèle, les différents attributs du stimulus, la position et la couleur, sont traités par deux routes fonctionnellement distinctes et parallèles, une route rapide et automatique *versus* une route lente et contrôlée (Figure 11). La position du stimulus, bien que non pertinente, activerait la réponse qui lui est ipsilatérale par une route rapide et automatique alors que la couleur du stimulus, qui est l'attribut pertinent, activerait la réponse requise par la consigne par une route lente et contrôlée (Kornblum, 1994; Kornblum et al., 1990). Ainsi, dans un essai congruent, les deux attributs du stimulus activent la même réponse ce qui facilite son exécution. A l'opposé, dans un essai incongruent, la position et la couleur du stimulus activent chacune une route différente. Les deux réponses sont alors en compétition, ce qui se traduit comportementalement par des TR plus longs et plus d'erreurs commises. En d'autres termes, la route automatique facilite la réponse correcte dans un essai congruent mais interfère avec la réponse correcte dans un essai incongruent. Par conséquent,

dans un essai incongruent, la réponse ipsilatérale activée automatiquement doit être supprimée au bénéfice de la réponse controlatérale requise.

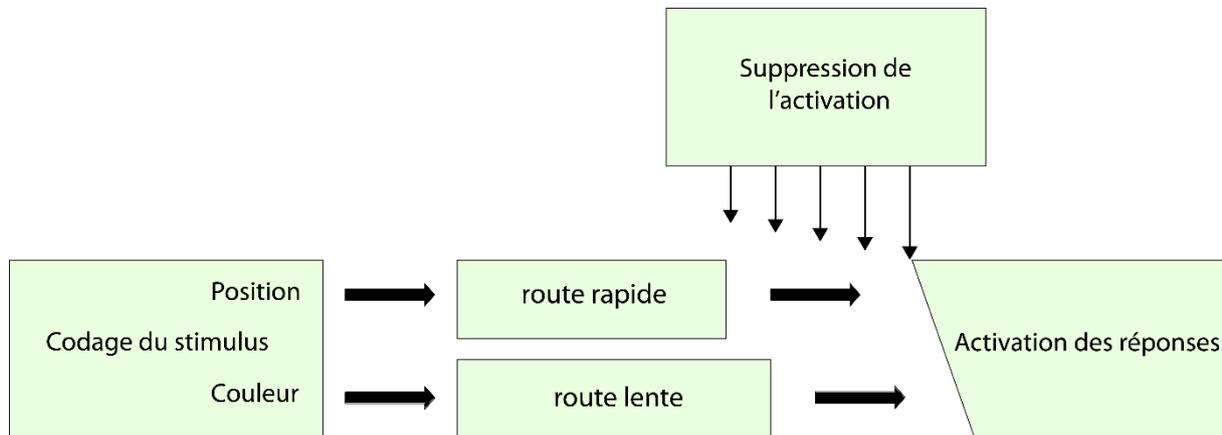


**Figure 11.** Schéma du modèle de la double-route (adapté de Kornblum et al., 1990).

### 1.2.2. Modèle de « la suppression de l'activation »

Quelques années plus tard, Ridderinkhof (2002a) propose une évolution de ce modèle en rajoutant l'hypothèse d'une suppression progressive de la réponse activée automatiquement (« Activation-suppression model ») (Figure 12). L'information nouvelle ici est que la suppression aurait besoin de temps pour se mettre en place et ainsi annuler l'interférence générée par la position du stimulus dans les essais incongruents. Par conséquent, ce modèle introduit la notion de dynamique temporelle dans le contrôle de l'interférence et permet de faire deux prédictions. Premièrement, si la suppression de la réponse automatique est progressive et prend du temps pour être efficace, on peut supposer que pour les TR les plus courts, l'inhibition sélective (c'est-à-dire la suppression de l'activation de la réponse automatique) n'a pas encore eu le temps d'avoir eu lieu. De ce fait, beaucoup plus d'erreurs, appelées erreurs rapides, sont attendues. Deuxièmement, pour les TR les plus longs, on suppose que l'inhibition sélective a eu le temps de se mettre en place, donc l'effet d'interférence (c'est-à-dire la différence de TR entre les essais congruents et incongruents) devrait diminuer. Ces prédictions ne peuvent pas être vérifiées avec la seule analyse des mesures de tendance centrale (moyenne et

écart-type) des temps de réaction et des taux d'erreurs. Mais elles peuvent l'être grâce à un outil plus sophistiqué qui permet d'étudier le déroulement temporel de ces deux variables : les analyses de distribution.



**Figure 12.** Modèle de l'activation et suppression de la réponse automatique. La réponse comportementale activée par l'attribut non pertinent du stimulus (position) est progressivement inhibée. L'augmentation de la taille des flèches indique la dynamique de cette inhibition sélective (Ridderinkhof, 2002a).

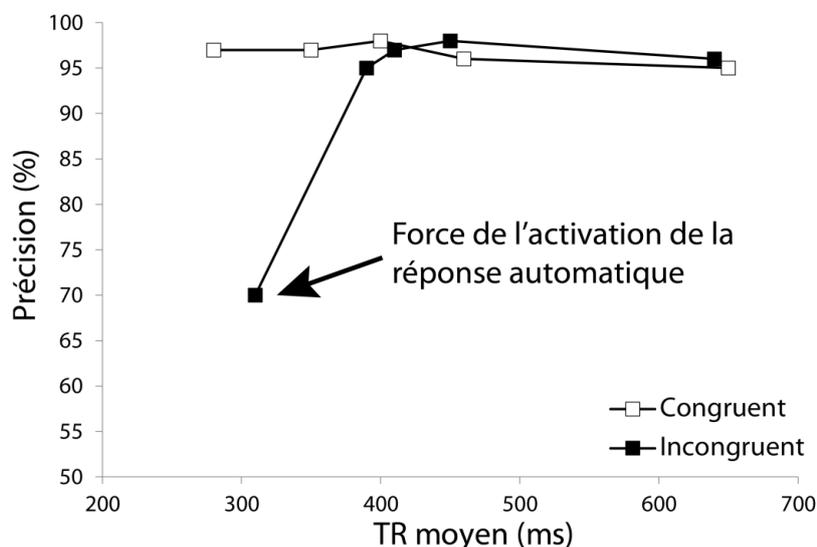
### 1.3. Les analyses de distribution pour étudier la dynamique du contrôle de l'interférence

Les analyses de distribution, qui reposent sur le principe de « vincentisation » ont été d'abord proposées par Vincent (1912), puis développées ensuite par Ratcliff (1979). Elles permettent une estimation fiable de la distribution des observations obtenues dans une condition expérimentale.

#### 1.3.1. Analyse dynamique de la précision : courbe CAF (*conditional accuracy function*)

L'analyse dynamique de la précision se fait grâce aux courbes CAF. Celles-ci se construisent de la manière suivante. Toutes les réponses, qu'elles soient correctes ou incorrectes, sont classées en ordre croissant en fonction de leur TR. Ensuite, l'ensemble des observations est divisé en classes de même effectif

(quantiles) pour chaque sujet et pour chaque condition expérimentale (par exemple, essais congruents et incongruents) et le taux de réponses correctes est calculé pour chaque classe et représenté en fonction du TR. Le calcul du taux de réponses correctes de chaque quantile permet d'obtenir une distribution qui correspond à la précision conditionnelle (conditional accuracy function) pour chaque type d'essai, congruent et incongruent (Figure 13). Si nous observons les distributions de réponses correctes pour chaque type d'essais, congruent ou incongruent, il apparaît que la différence la plus importante entre ces deux types d'essais se situe au niveau des TR les plus courts. La probabilité de faire des erreurs est plus grande dans le cas d'essais incongruents que congruents. En effet, la probabilité de commettre des erreurs rapides dans les essais congruents est presque nulle tandis qu'un nombre important d'erreurs rapides est observé dans les essais incongruents. Ainsi, il a été proposé que la valeur du premier quantile de la courbe CAF pourrait fournir une mesure efficace de la force de l'activation de la réponse déclenchée automatiquement par la position du stimulus (Ridderinkhof, 2002a; 2002b van den Wildenberg et al., 2010; Wylie et al., 2009; 2010a; 2010b).

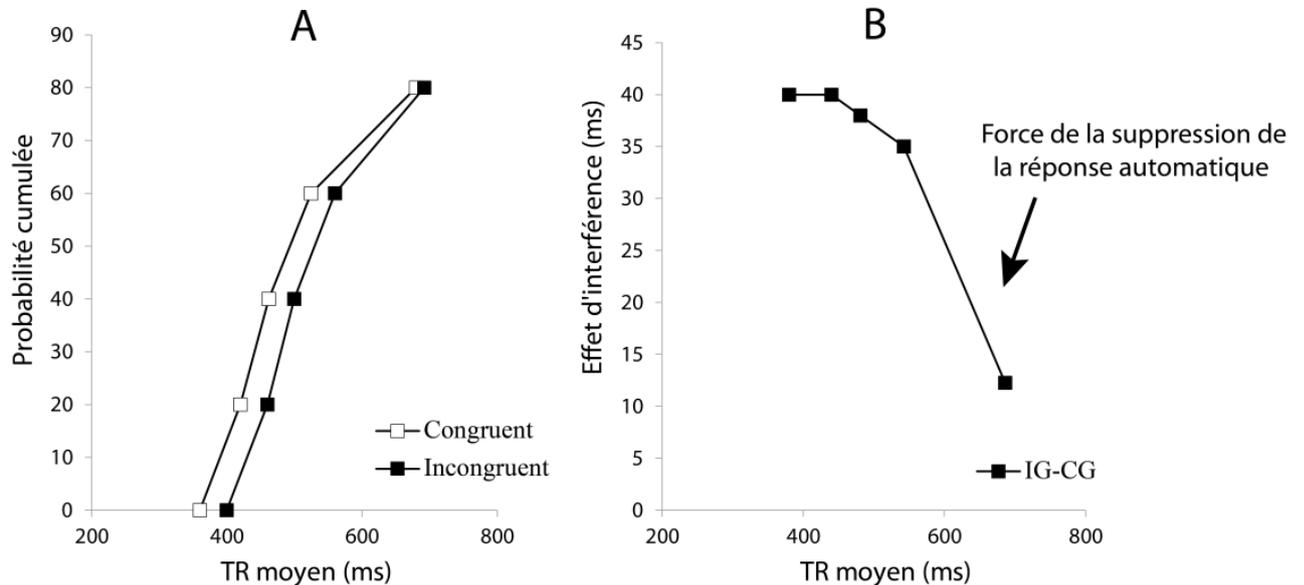


**Figure 13.** Fonction de précision conditionnelle (CAF). La courbe CAF est obtenue à partir de l'analyse de la précision de la réponse en fonction du TR. Le taux de réponses correctes est représenté en fonction du TR. Le premier point de la courbe pour les essais incongruents (carrés noirs) montre un taux de réponses correctes plus faible.

### 1.3.2. Analyse dynamique de l'effet d'interférence : courbe delta

Pour réaliser une analyse dynamique de l'effet d'interférence, il faut d'abord construire de manière séparée les analyses de distribution des TR pour chaque type d'essais, congruent et incongruent. Pour cela, les TR des essais corrects seulement sont d'abord classés en ordre croissant pour chaque sujet et chaque condition, puis ils sont divisés en quantiles et un TR moyen est calculé pour chacune de ces classes. Le calcul du TR moyen de chaque quantile permet d'obtenir une distribution qui correspond à la fonction de densité de probabilité cumulée (la fonction de densité de probabilité fournit la probabilité que la réponse se produise pour une valeur donnée du TR). Ensuite, une manière plus simple de visualiser la dynamique temporelle de l'effet d'interférence en fonction du TR est de tracer une courbe de différence entre les distributions des essais congruents et incongruents, dite courbe-delta (Figure 14). Typiquement, les distributions des essais congruents et incongruents convergent pour les TR les plus longs, ce qui signifie que la différence entre les essais congruents et incongruents diminue avec l'allongement des TR. Ceci se traduit par une courbe-delta qui décroît avec le temps et illustre donc la diminution de l'effet d'interférence à mesure que le TR augmente. Il a été proposé que la pente du dernier quantile ou le dernier point de la courbe-delta soient de bons indices de mesure de l'inhibition de la réponse déclenchée automatiquement (Ridderinkhof, 2002a; 2002b ; van den Wildenberg et al., 2010; Wylie et al., 2009 ; 2010a; 2010b). Ceci ne signifie pas que les effets de la suppression ne peuvent pas être visibles dans les segments plus précoces, mais cela dépend de plusieurs facteurs dont la

force de l'activation de la réponse initiale, le nombre de segments et la force du mécanisme de suppression.



**Figure 14. A.** Fonction de densité de probabilités cumulée. Distributions des temps de réaction (TR) obtenus dans la tâche de Simon pour les essais congruents (CG) et incongruents (IG). Les deux distributions convergent avec l'allongement des TR, c'est-à-dire que la différence entre les essais CG et IG décroît. **B.** Courbe-delta correspondant à la différence entre les deux distributions. La convergence des distributions est visualisée par une courbe-delta de pente négative.

**En résumé, grâce à ces analyses de distribution, nous avons à notre disposition deux outils permettant d'évaluer de manière indépendante la force de l'activation de la réponse automatique (valeur du premier point de la courbe CAF des essais incongruents) et la force de l'inhibition sélective de celle-ci (pente du dernier segment ou valeur du dernier point de la courbe-delta). En d'autres termes, nous pouvons évaluer la vulnérabilité d'un sujet à activer une réponse automatique et sa capacité à l'inhiber. Cette dissociation n'étant pas possible avec l'analyse des performances globales simples (moyenne des TR et taux d'erreurs) présentées dans la plupart des études, j'ai choisi d'utiliser ces outils pour étudier de manière indépendante deux composantes du**

**contrôle de l'interférence qui sont l'activation et la suppression d'une réponse automatique, permettant ainsi une analyse plus fine des processus de contrôle cognitif mis en jeu en situation de conflit.**

#### **1.4. Contribution des activités électromyographiques à l'étude du contrôle de l'interférence**

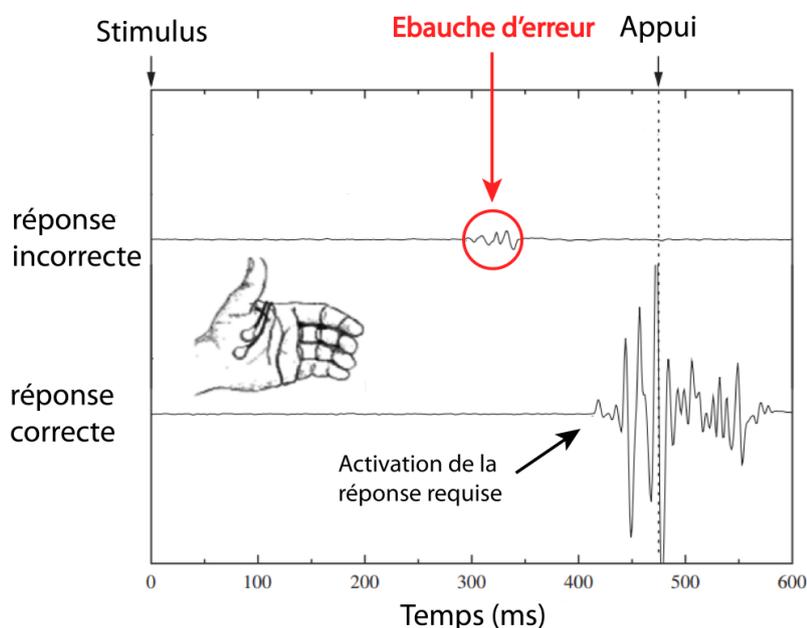
Bien que les analyses de distributions soient un outil puissant pour étudier de façon dissociée la dynamique de l'activation et de l'inhibition subséquente d'une réponse automatique, la notion d'activation automatique fait référence à un processus qui n'est pas directement observable dans le comportement. Enregistrer l'activité des muscles impliqués dans les réponses permet, en revanche, d'associer directement l'activité électromyographique (EMG) aux réponses motrices et ainsi de détecter ces activations automatiques invisibles dans le comportement.

Dans toute tâche de temps de réaction de choix nécessitant de choisir entre deux réponses alternatives, l'enregistrement de l'activité EMG des muscles impliqués dans les réponses permet d'étudier l'activation et l'exécution de la réponse. Des marqueurs électrophysiologiques du contrôle cognitif, issus de l'activité EMG, ont ainsi été développés et permettent d'analyser très finement les processus impliqués dans le contrôle cognitif (Burle et al., 2002; Hasbroucq et al., 1999). Dans la pratique, on enregistre la différence de potentiels entre deux électrodes de surface positionnées au-dessus du muscle d'intérêt. Durant ma thèse, les muscles d'intérêt étaient les muscles courts fléchisseurs des pouces car ce sont les muscles agonistes principaux impliqués lorsqu'on demande aux participants d'appuyer avec les pouces sur un bouton de réponse.

### 1.4.1. Notion d'ébauches d'erreurs

Grâce à l'enregistrement de l'activité EMG des muscles impliqués dans les appuis donnant lieu à des réponses, il est possible d'observer que lors de la réalisation d'une tâche de temps de réaction de Simon, dans 15 à 20 % des essais corrects, l'EMG des muscles impliqués dans la réponse produite correcte est précédée par une activité EMG infraliminaire dans les muscles impliqués dans la réponse incorrecte non produite. Ces activités infraliminaires ne donnant donc pas lieu à un appui sur le bouton de réponse sont appelées « ébauches d'erreurs » (Figure 15). Plusieurs arguments ont permis de conclure que les ébauches d'erreurs ne sont pas de simples décharges musculaires spontanées mais des activations incorrectes qui ont été corrigées, la réponse correcte étant finalement donnée. Premièrement, il a été montré que les ébauches d'erreurs sont plus nombreuses dans les essais incongruents que dans les essais congruents, c'est-à-dire, selon le modèle de la double-route, dans les essais où l'attribut non pertinent du stimulus (dans la tâche de Simon, la position) active la réponse à laquelle il est associé (c'est-à-dire la réponse ipsilatérale au stimulus) (Hasbroucq et al., 2001). Deuxièmement, les analyses électroencéphalographiques ont montré que ces activités EMG incorrectes présentes avant la réponse étaient suivies d'une négativité d'erreur (Ne), qui est une onde associée à la présence d'une erreur, ce qui n'était pas le cas pour les activités EMG incorrectes présentes après une réponse correcte (Burle et al., 2008). Troisièmement, il a été observé un ralentissement du TR après un essai contenant une ébauche d'erreur, comme ce qui est observé après une erreur (Burle et al., 2002). De plus, un argument issu de l'analyse dynamique de la précision montre que lorsqu'on trace les courbes CAF de ces ébauches d'erreurs, le pourcentage d'activations incorrectes rapides dans les essais incongruents (situées

au niveau des TR les plus courts) est bien au-dessous du seuil de la chance, ce qui exclut également l'idée que les ébauches d'erreurs puissent être le résultat de simples paris (pour revue, voir van den Wildenberg et al., 2010). Ainsi, les ébauches d'erreurs semblent bien représenter un cas particulier où une activation incorrecte a eu lieu mais a été détectée et stoppée, donc inhibée, avant d'atteindre le niveau d'activation suffisant pour déclencher une erreur consommée (Burle et al., 2002; Hasbroucq et al., 1999; Spieser et al., 2015). Les ébauches d'erreurs sont considérées comme la manifestation directe de l'activation et de la suppression subséquente « on-line » de la réponse automatique incorrecte (Burle et al., 2002). Par conséquent, les ébauches d'erreurs constituent un élément clef dans l'étude du contrôle de l'interférence puisqu'en considérant ces ébauches d'erreurs, nous accédons à une information qui, dans les approches purement comportementales, reste invisible.



**Figure 15.** Tracé EMG représentant une ébauche d'erreur. Contraction infraliminale du muscle impliqué dans la réponse à ne pas produire (réponse incorrecte) précédant la contraction du muscle impliqué dans la réponse à produire (réponse correcte).

#### 1.4.2. Deux indices du contrôle de l'interférence révélés par les ébauches d'erreurs : le taux d'activations incorrectes et le taux de correction

Etant donné les considérations présentées précédemment, lorsque l'on dispose de l'activité EMG, l'on peut trier les essais, non plus en deux catégories (corrects *versus* incorrects), mais en trois : les *réponses correctes* « *pures* », qui correspondent aux essais dans lesquels on observe une unique activité EMG dans la main associée à la réponse correcte, les *ébauches d'erreurs* qui correspondent aux essais dans lesquels une activité musculaire infraliminaire dans la main associée à la réponse incorrecte précède l'activité EMG dans la main associée à la réponse correcte et les *vraies erreurs* qui correspondent aux essais dans lesquels on observe une unique activité EMG dans la main associée à la réponse incorrecte.

A partir de ces trois catégories d'essais, il est possible de calculer deux indices : le taux d'activations incorrectes et le taux de correction. Le taux d'activations incorrectes correspond au rapport entre le nombre d'activations incorrectes (c'est-à-dire la somme des ébauches d'erreurs et des erreurs réelles) et le nombre total de réponses, on considère qu'il fournit une quantification précise de la force de l'activation incorrecte, indépendamment d'une éventuelle correction subséquente. Ainsi, si l'on considère le taux d'activations incorrectes dans les essais incongruents en particulier, on peut considérer avoir un indice fiable de la force de l'activation des réponses automatiques.

*Taux d'activation incorrecte = (ébauches d'erreurs + erreurs réelles) / nombre total d'essais*

Le taux de correction correspond au rapport entre le nombre d'ébauches d'erreurs (c'est-à-dire les erreurs rattrapées à temps) et le nombre total d'activations

incorrectes (erreurs réelles + ébauches d'erreurs). Il fournit donc une information sur la proportion d'activations incorrectes qui ont été détectées et corrigées, donc sur la proportion d'activations incorrectes qui ont été supprimées. Il est ainsi considéré comme un indice pertinent de la capacité à inhiber sélectivement les activations incorrectes.

*Taux de correction = Nombre d'ébauches d'erreurs / (Nombre d'ébauches d'erreurs + Nombre d'erreurs réelles)*

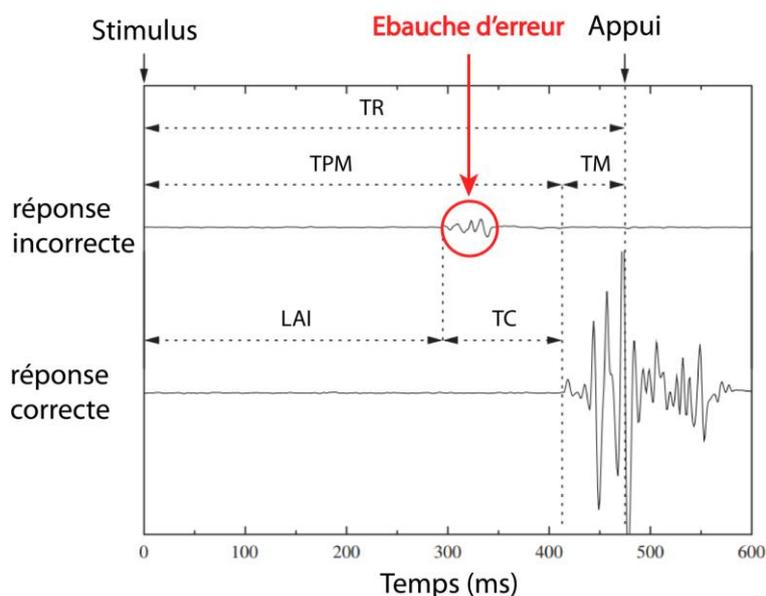
Ainsi, grâce à l'analyse des activités EMG, nous disposons de deux indices, à savoir le taux d'activations incorrectes et le taux de correction, qui permettent d'étudier, de façon plus directe encore que les analyses de distribution, respectivement, la force de l'activation d'une réponse automatique et la capacité à inhiber sélectivement cette activation.

### 1.4.3. Indices chronométriques fournis par l'EMG

L'analyse des activités EMG permet également l'accès aux différentes étapes du traitement de l'information. Dans ce cadre, le temps de réaction peut être divisé en deux composantes chronométriques reflétant chacune des processus distincts. Ainsi, le TR des essais corrects, défini comme la latence entre la présentation du stimulus et l'appui de la réponse, peut être fractionné en un « temps prémoteur » (TPM) et en un « temps moteur » (TM) (Hasbroucq et al., 1999) (voir Figure 16). Le TPM correspond à l'intervalle de temps entre la présentation du stimulus et le début de l'activité EMG impliquée dans la réponse et le TM correspond à l'intervalle de temps entre le début de l'activité EMG et l'appui de la réponse. On considère que le TPM reflèterait plutôt les processus sensoriels et centraux liés à l'étape décisionnelle (Hasbroucq et al., 2002) tandis que le TM reflèterait les processus périphériques liés

à l'exécution de la réponse (Hasbroucq et al., 1995). L'idée que ces indices reflètent des processus distincts est soutenue par le fait qu'ils peuvent être affectés différemment par certains facteurs. Par exemple, dans une étude focalisée sur les effets de l'attribut non pertinent du stimulus sur le TR, Hasbroucq et collaborateurs (1999) ont montré que seul le TPM était affecté par la compatibilité spatiale entre le stimulus et la réponse. Une autre étude comparant le fractionnement EMG du TR des réponses correctes et des erreurs a, elle, révélé qu'alors que le TPM était plus court dans les erreurs que dans les ébauches d'erreurs, le TM, lui, était plus long (Allain et al., 2004).

Dans le cas où une ébauche d'erreur est commise, le TPM est fractionné en deux composantes qui sont la latence de l'activation incorrecte (LAI) et le temps de correction (TC) (voir Figure 16). La LAI correspond à l'intervalle de temps entre la présentation du stimulus et le début de l'activité EMG de la réponse incorrecte. Le TC correspond à l'intervalle de temps entre le début de l'activité EMG de la réponse incorrecte et le début de l'activité EMG de la réponse correcte. Le TR des essais avec ébauches d'erreurs est donc fractionné de la manière suivante : LAI, TC puis TM.



**Figure 16.** Indices chronométriques issus de l'activité EMG. Dans les essais corrects, le temps de réaction (TR) est décomposé en temps pré-moteur (TPM) et temps moteur (TM). Dans le cas des ébauches d'erreurs, le TPM est décomposé en latence d'activation incorrecte (LAI) et en temps de correction (TC).

**En résumé, sur le plan expérimental, la tâche de temps de réaction de Simon, couplée aux analyses de distribution et/ou à l'analyse des activités électromyographiques des muscles impliqués dans les réponses, et interprétée dans le cadre théorique du modèle de la « suppression de l'activation » (Ridderinkhof, 2002a), offre un cadre conceptuel et expérimental puissant et précis pour étudier l'expression et la suppression des actions automatiques. Ce cadre d'analyse a déjà été utilisé pour étudier de façon dissociée ces deux processus aussi bien chez des sujets sains (analyses de distribution : Burle et al., 2005; Wijnen & Ridderinkhof, 2007 ; EMG : Burle et al., 2002 ; pour revue : van den Wildenberg et al., 2010), que dans des populations cliniques, comme les patients présentant la maladie de Parkinson (Fluchère et al., 2015; van Wouwe et al., 2016; Wylie et al., 2012), ou les patients avec un TDAH (analyses de distribution : Ridderinkhof et al., 2005; EMG :**

**Suarez et al., 2015a).** C'est pourquoi, je l'ai également utilisé tout au long de mon travail de recherche.

## **2. Les structures cérébrales mises en jeu dans le contrôle de l'interférence**

Des études utilisant l'électroencéphalographie (EEG) lors de la réalisation d'une tâche de Simon ont montré une activité dans le cortex pariétal postérieur (CPP) qui précédait l'activation des aires motrices, suggérant ainsi un potentiel rôle du CPP dans l'intégration visuo-motrice (Stürmer & Leuthold, 2003). Ceci est en accord avec des études précédentes chez le singe et l'homme qui ont montré que le CPP était essentiel à la transformation des entrées visuelles en réponse motrice et essentiellement impliqué dans la genèse d'intentions et de planification des mouvements (Milner & Goodale, 1995; Snyder et al., 2000) et également avec une étude qui a montré que la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) sur le CPP droit, 200 ms avant le début du stimulus, entraînait une réduction de l'effet d'interférence (Stürmer et al., 2007). De plus, dans cette dernière étude, les auteurs ont proposé que l'intégration visuo-motrice précoce réalisée par le CPP droit pourrait être considérée comme le corrélât neuroanatomique de l'activation de la route directe dans le modèle de la double-route (Kornblum et al., 1990). Ainsi, le CPP droit pourrait être un élément clef dans le déclenchement d'un conflit entre une réponse automatique (auquel il participe) et une réponse contrôlée, ce qui expliquerait pourquoi l'effet d'interférence est réduit lorsque cette structure est inactivée au moment de la présentation du stimulus.

Le cortex cingulaire antérieur (CCA) et le cortex préfrontal gauche semblent également particulièrement activés dans les tâches de conflit (Fan et al., 2003). Par

exemple, il a été montré lors d'une tâche d'Eriksen que le CCA et le cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL) s'activaient lors d'une interférence générée par le conflit de réponse (Casey et al., 2000) et que l'activation de ces régions étaient d'autant plus importante que le conflit était important et inattendu.

En ce qui concerne le CCA, il a été proposé dans plusieurs études qu'il soit particulièrement impliqué dans le processus de détection et de gestion du conflit (Botvinick et al., 2001). Un des arguments en faveur de cette hypothèse était que dans une tâche de Stroop, l'activation du CCA augmentait dans les essais incongruents, c'est à dire quand il y a un conflit entre la dénomination de la couleur de l'encre utilisée et la lecture du nom de couleur écrit (par exemple, quand le mot vert est écrit en rouge), suggérant que son recrutement a lieu lorsque les processus de contrôle sont engagés pour empêcher l'activation de la réponse automatique (Pardo et al., 1990). Dix ans plus tard, toujours avec la tâche de Stroop, il a été montré que l'activation du CCA était plus grande lorsqu'un essai incongruent était présenté à un sujet qui s'attendait à recevoir un essai congruent, alors que cette augmentation n'était pas observée dans le cas inverse, c'est-à-dire lorsqu'un stimulus congruent était présenté à un sujet qui s'attendait à recevoir un stimulus incongruent (Carter et al., 2000). Mais comme le CCA est souvent activé en même temps que le CPF DL, certains auteurs ont finalement proposé que le CCA soit plutôt impliqué dans la détection des erreurs ou du conflit potentiel et qu'il « informerait » ensuite le CPF DL qui serait la structure qui interviendrait dans la résolution du conflit (Fan et al., 2003; Fassbender & Schweitzer, 2006).

D'après l'ensemble des informations trouvées dans la littérature, il semblerait que le CPF DL soit plutôt impliqué dans la suppression de comportement inapproprié. Ces conclusions ont été tirées à partir de travaux sur les effets séquentiels (Egner,

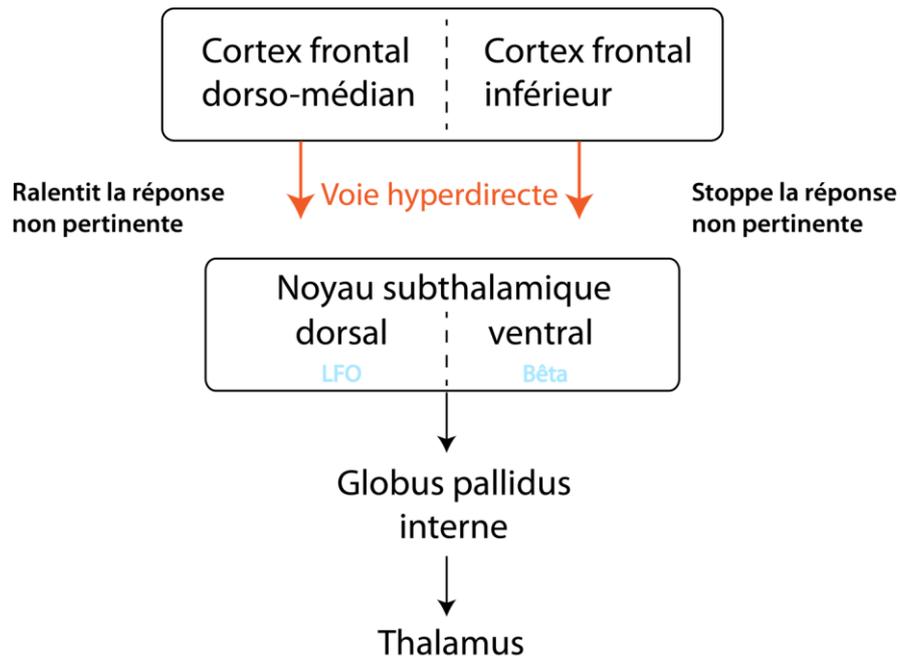
2007; Stürmer et al., 2007) c'est-à-dire des travaux qui s'intéressent à l'effet d'interférence en fonction du type de l'essai précédent (CG ou IG), autrement dit plutôt axés sur un contrôle proactif de l'interférence. Dans ce cadre, Stürmer et collaborateurs (2007) ont montré qu'appliquer une SMTr sur le CPFDL gauche, 500 à 300 ms avant l'apparition du stimulus, empêche la réduction de l'effet d'interférence indépendamment du type d'essai précédent. Ceci suggère que la SMTr entrave l'activité anticipatoire de prévention du conflit basée sur les conflits précédents car d'ordinaire l'effet d'interférence diminue après un essai incongruent ce qui est d'ailleurs considéré comme un marqueur de la suppression de l'amorçage de la route directe. Les auteurs proposent donc que le CPFDL soit impliqué dans l'anticipation du conflit et plus particulièrement dans la mise en place de la suppression de la réponse inappropriée déclenchée par le stimulus non pertinent. Il exercerait ce contrôle avant même que les réponses en conflit n'aient été activées (Stürmer et al., 2007). Il est à noter cependant que les processus attentionnels sont mis en jeu dans les effets séquentiels et que le CPFDL est connu pour être impliqué dans les processus attentionnels (Reteig et al., 2017), son implication pourrait donc être due aussi à la mise en jeu de ces processus.

Plusieurs études se sont également intéressées à l'aire prémotrice supplémentaire (APMS), mais celle-ci est anatomiquement très proche du CCA, ce qui rend leur dissociation très difficile. Aussi, il est souvent proposé que le conflit entre plusieurs réponses potentielles active principalement le cortex frontal dorsomédian (CFdm) sans distinguer précisément le CCA et l'APMS (Ridderinkhof et al., 2004a; 2004b). Mais certaines études mettent néanmoins plus l'accent sur l'APMS. Il a, par exemple, été montré que quand des réponses sont en conflit, la sélection de l'action appropriée est associée à une plus forte activité de l'APMS par

rapport à des situations où les conflits de réponse sont absents (Ullsperger & von Cramon, 2001). L'activité de l'APMS semble donc d'autant plus importante que le conflit est important. Dans le même sens, une étude anatomique a révélé que l'effet d'interférence était plus important chez les sujets dont le volume de matière grise de l'APMS était plus faible, suggérant que la sélection de la réponse appropriée, et par conséquent la résolution du conflit, est moins efficace chez les sujets dont l'APMS était de petit volume (van Gaal et al., 2011). Plus récemment, en se basant sur l'observation que l'APMS est directement liée au noyau sub-thalamique (NST), il a été proposé que lors d'un conflit, l'APMS active le NST par la voie hyperdirecte, celui-ci activant alors la connexion inhibitrice du globus pallidus interne vers le thalamus, ce qui freinerait le déclenchement de la réponse. Ainsi, dans le conflit, cette activation du NST permettrait un léger ralentissement, laissant un peu de temps pour accumuler davantage d'informations et finalement activer la bonne réponse (pour revue, Aron et al., 2016) (Figure 17). Une augmentation des oscillations de basse fréquence (LFO, pour low frequency oscillations) a d'ailleurs été observée dans le cortex frontal dorsomédian (Cavanagh et al., 2012) et le NST (Zavala et al., 2014) lors d'un conflit, ce qui fournit un argument supplémentaire pour l'implication de ces deux régions dans le conflit.

Enfin, le cortex frontal inférieur (CFI) constitue également un nœud crucial du contrôle cognitif notamment par son implication dans le contrôle inhibiteur (pour revue, voir Chambers et al., 2009). Une activation du CFI droit est communément rapportée dans les études utilisant l'imagerie fonctionnelle durant des tâches de stop ou Go/No-Go (pour revue, voir (Aron, 2007; Aron et al., 2014; Mostofsky & Simmonds, 2008). Il a également été montré que l'arrêt d'une réponse est associé à l'activation du CFI droit (CFId), de l'APMS (qui est fonctionnellement et

structurellement connectée au CFId), du NST, du globus pallidus interne et du striatum. Le CFId pourrait donc, lui aussi, implémenter sa fonction inhibitrice *via* une projection corticale vers le NST (voie hyperdirecte) (Aron et al., 2014). Une augmentation des oscillations dans la bande de fréquence bêta dans les régions frontales (Swann et al., 2012) et le NST (Bastin et al., 2014) semble être le marqueur de cette inhibition. En lien avec ces données sur les oscillations, lors d'une tâche de Stroop, il a été observé une augmentation à la fois de l'activité des LFO et du rythme bêta dans le NST. Les auteurs ont suggéré que la gestion du conflit et l'arrêt de la réponse pourraient être deux processus différents sous-tendus par deux circuits neuronaux distincts : le CFId-NST et le CFdm-NST (Brittain et al., 2012). Ces circuits pourraient être recrutés de façon successive : l'activation du système CFdm-NST aurait d'abord pour effet de ralentir la réponse puis celle du CFId-NST serait d'inhiber la réponse non pertinente (voir revue de Aron et al., 2016). Ainsi, différentes aires corticales frontales projettent directement vers le NST via la voie hyperdirecte et constitueraient deux circuits parallèles. La détection et la gestion du conflit engageraient le CFdm (APMS) en lien avec la partie dorsale du NST, et se manifesterait par une augmentation des LFO dans le NST tandis que l'arrêt d'une réponse ou d'une action recruterait plutôt le CFId en lien avec la partie ventrale du NST, et se manifesterait par une augmentation du rythme bêta dans le NST (Figure 17).

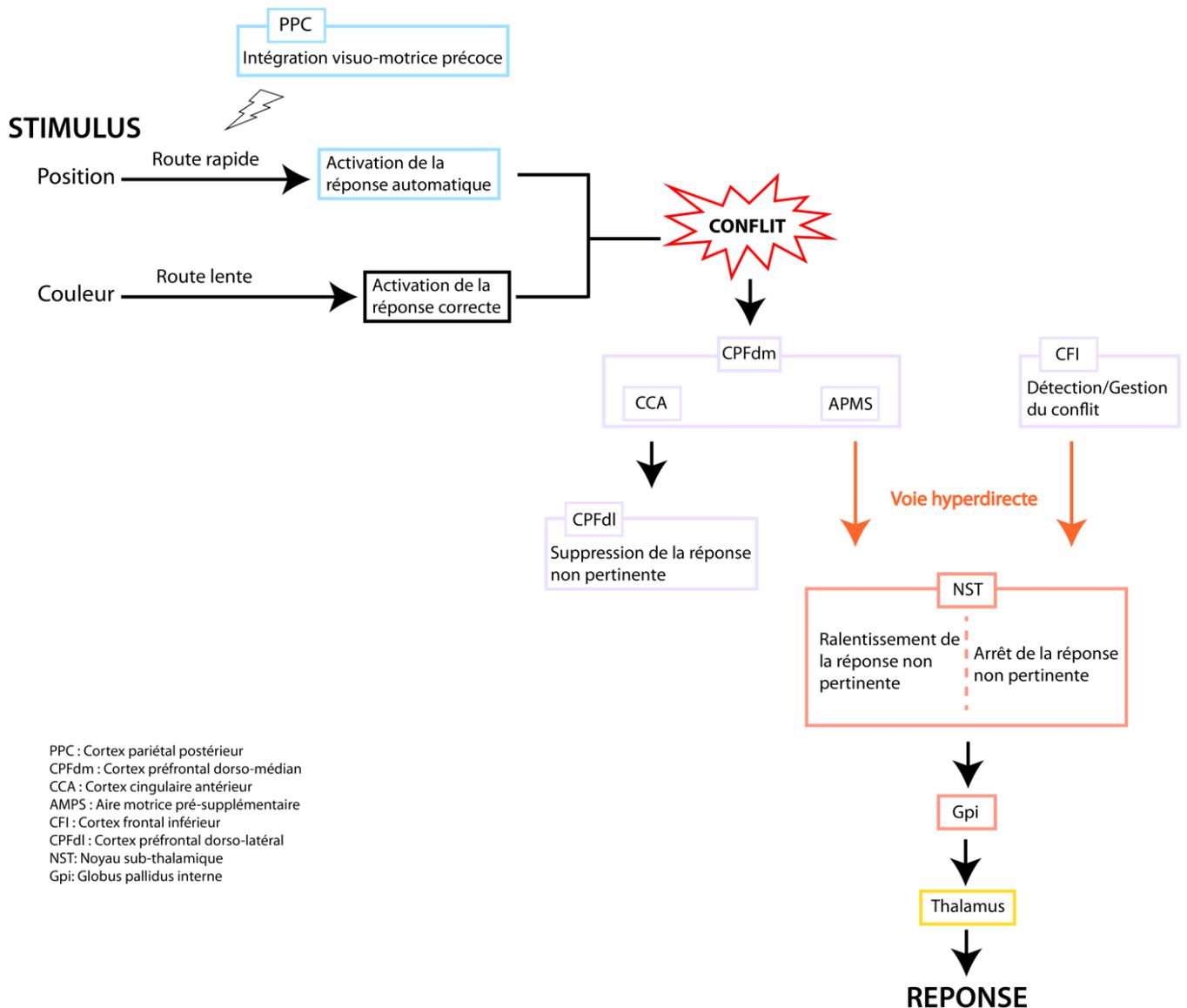


**Figure 17.** Représentation schématique des circuits neuronaux impliqués dans la gestion du conflit et l'arrêt de la réponse et impliquant la voie hyperdirecte.

Ces hypothèses permettraient de mieux comprendre certains résultats qui ne semblent pas cohérents entre eux (Forstmann et al., 2008; van Campen et al., 2018). En effet, en corrélant les indices issus des analyses de distribution avec les niveaux d'activation mesurés par l'IRMf dans le but d'étudier les bases neuronales de la capture automatique et de la suppression sélective de la réponse automatique, des auteurs ont trouvé une corrélation positive entre la valeur du premier quantile de la courbe CAF des essais IG et l'activation de l'APMS, d'une part, et entre la pente du dernier segment de la courbe-delta et l'activation du CFId, d'autre part (Forstmann et al., 2008). Ces auteurs ont donc conclu que l'APMS était impliquée dans la capture automatique et le CFId dans l'inhibition de la réponse automatique. Mais une étude plus récente utilisant la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) ne confirme pas totalement ces conclusions (van Campen et al., 2018). En effet, une SMTr sur le CFId a perturbé la suppression sélective de la réponse automatique, confirmant ainsi les résultats de Forstmann et collaborateurs en ce qui concerne le

rôle du CFId, mais l'application de la SMTr sur l'APMS n'a pas eu d'effet sur la capture automatique, ce qui n'est pas en accord avec les résultats de Forstmann et collaborateurs et laisse donc ouverte la question du rôle exact de l'APMS dans le traitement du conflit. Cependant, si l'on fait l'hypothèse que l'APMS est impliquée dans la détection du conflit, il est raisonnable de penser que son activité augmente lorsque la capture est plus importante et crée donc un conflit plus important. L'APMS serait donc plutôt impliquée dans la détection du conflit que dans l'activation de la réponse inappropriée. Cependant, il est également possible que Van Campen et collaborateurs ne retrouvent pas d'effet sur la capture après stimulation de l'APMS, car la zone est plus profonde que le CFId, donc il peut y avoir une perte d'efficacité de la SMTr. Les auteurs suggèrent également que la variable comportementale mesurée n'est pas assez pure pour avoir accès à la capture de la réponse automatique et qu'il faudrait utiliser l'enregistrement de l'activité EMG de manière à utiliser les ébauches d'erreurs (voir chapitre 2, section 1.4.1). A ce titre, il est à noter que dans une étude utilisant les indices EMG, Spieser et collaborateurs (2015) montrent qu'appliquer une stimulation par courant continue (tDCS) sur l'APMS n'a pas d'incidence sur le taux d'ébauches d'erreur mais augmente le taux de correction, c'est-à-dire réduit le nombre d'ébauches d'erreurs transformées en erreur consommée. Ceci suggère que l'APMS n'empêche pas l'activation d'actions automatiques rapides mais empêche leur transformation en erreur consommée en permettant leur correction, c'est-à-dire en supprimant l'activation. Cette étude semble donc davantage en faveur d'un rôle de l'APMS dans la suppression de la réponse automatique, plutôt que dans son activation. Le rôle de l'APMS n'est donc pas totalement clair.

Pour résumer, de nombreuses études ont mis en avant le rôle des structures préfrontales en association avec les ganglions de la base dans le contrôle de l'interférence (Aron, 2007; Forstmann et al., 2008a; 2008b; Hazeltine et al., 2000; Ridderinkhof et al., 2011; 2004a; 2004b). La figure 18 tente de schématiser les processus impliqués en précisant le rôle des différentes structures cérébrales.



**Figure 18.** Tentative de synthèse pour présenter le rôle des différentes structures impliquées dans les processus du contrôle de l'interférence.

### 3. Le contrôle de l'interférence dans le TDAH

#### 3.1. Données comportementales et neurobiologiques dans les tâches de conflit

D'un point de vue comportemental, bien que les résultats soient contradictoires, la plupart des études (Mullane et al., 2009) mais pas toutes (van Mourik et al., 2009), montrent que les enfants avec un TDAH manifestent des performances altérées dans les tâches de conflit. Lorsque des différences sont rapportées entre les enfants avec un TDAH et les enfants au développement typique, elles font état d'un taux d'erreurs plus fort (Jonkman et al., 1999), de TR plus lents et plus variables (Borella et al., 2013; Cao et al., 2013; Crone et al., 2003; Homack & Riccio, 2004; Tsal et al., 2005) et d'un effet d'interférence plus large (Albrecht et al., 2008; Lansbergen et al., 2007; Ridderinkhof et al., 2005). Ces déficits sont généralement interprétés comme un déficit d'inhibition mais les difficultés de ces enfants dans les tâches de conflit peuvent être dues non seulement à un déficit dans la suppression des réponses automatiques mais aussi à une plus grande vulnérabilité pour les activer. Ces processus ne sont pas séparés dans la plupart des études, dans lesquelles la performance est analysée en termes de TR moyen, de taux d'erreurs et de taille d'effet d'interférence seulement. Or, la seule observation de l'effet d'interférence ne permet pas de dissocier ces deux processus. Le seul moyen d'étudier de manière dissociée ces deux processus est donc d'utiliser une analyse dynamique à la fois des temps de réaction moyens et des taux d'erreurs, comme décrit précédemment. La seule étude à ma connaissance qui s'est intéressée au contrôle de l'interférence des enfants avec un TDAH en dissociant ces deux processus a été menée par Ridderinkhof et collaborateurs (2005) avec des enfants avec un TDAH (7-12 ans) réalisant une tâche d'Eriksen. Cette étude a révélé que les

déficits observés au niveau des performances globales chez les enfants avec un TDAH seraient dus à un déficit de l'inhibition sélective de la réponse automatique mais pas à une plus grande vulnérabilité de ces enfants vis-à-vis de la capture automatique.

D'un point de vue neurobiologique, très peu d'études ont été menées sur le contrôle de l'interférence dans le TDAH. Les données issues de l'imagerie fonctionnelle ont montré que les structures impliquées dans les tâches de conflit sont hypo-activées chez les enfants et adolescents avec un TDAH. Dans une tâche d'Eriksen modifiée, Vaidya et collaborateurs (2005) ont montré que les enfants avec un TDAH activaient bien le réseau fronto-striato-pariétal lorsqu'il s'agissait de supprimer l'interférence mais avec un engagement réduit. En revanche, les auteurs observent que l'activité du noyau caudé était plus réduite et proposent que ce soit une caractéristique clef de ce trouble. Dans une étude comparant les activations cérébrales d'enfants avec un TDAH et d'enfants au développement typique (8-15 ans) réalisant une tâche de compatibilité spatiale entre le stimulus et la réponse<sup>4</sup> (« spatial stimulus-response compatibility task), il a été montré que les enfants avec un TDAH présentaient une activité fronto-striatale réduite, particulièrement dans le putamen gauche en situation d'incompatibilité spatiale (Vloet et al., 2010). Rubia et collaborateurs (2011b) ont tenté de trouver des anomalies dans les réseaux neuronaux impliqués dans le contrôle de l'interférence spécifiques du TDAH en comparant l'activation cérébrale d'enfants avec un TDAH avec celle d'enfants avec un trouble obsessionnel compulsif lorsqu'ils réalisent une tâche de Simon. Les résultats montrent que les deux groupes d'enfants présentent un défaut d'activation

---

<sup>4</sup> Dans la tâche de compatibilité spatiale entre le stimulus et la réponse, un stimulus apparaît à gauche ou à droite d'un point de fixation central. Dans la condition de compatibilité spatiale, le sujet doit répondre du côté ipsilatéral au stimulus, par exemple, il doit appuyer à droite si le stimulus apparaît à droite. Dans la condition d'incompatibilité spatiale, le sujet doit répondre du côté controlatéral au stimulus, par exemple, il doit appuyer à gauche si le stimulus apparaît à droite.

dans les régions fronto-médianes mais que les enfants avec un TDAH présentent spécifiquement en plus un défaut d'activation dans le lobe pariétal inférieur. Enfin, la revue de Hart et collaborateurs (2013) qui regroupe 6 études (comprenant au total 100 patients avec un TDAH *versus* 114 sujets contrôles) dans lesquelles des tâches de conflit ont été utilisées révèle une hypo-activation du CCA dorsal gauche, du CFI droit, de l'insula, du noyau caudé droit, de l'insula postérieure gauche et du lobe pariétal.

**En résumé, les données issues de la neuroimagerie montrent que les enfants avec un TDAH réalisant des tâches de conflit présentent une hypo-activation des zones fronto-striatales et pariétales, ce qui est cohérent avec le déficit comportemental observé chez ces patients dans ces tâches.**

### **3.2. Données issues des études sur les effets de la médication stimulante**

Plusieurs études ont montré que la prise de MPH améliorait la performance dans les tâches qui impliquent les processus inhibiteurs au sens large, c'est-à-dire comprenant l'inhibition globale (inhibition d'une réponse en continue, d'une réponse en cours) et sélective (contrôle de l'interférence) (Konrad et al., 2004; Ridderinkhof et al., 2005; Scheres et al., 2003; Tannock et al., 1989; 1995; Vaidya et al., 1998).

Scheres et collaborateurs (2003) ont étudié l'effet du MPH sur trois formes d'inhibition de réponse dont le contrôle de l'interférence. Bien qu'ils aient montré que la prise de MPH améliorait l'inhibition d'une réponse dans la tâche de Stop<sup>5</sup> et dans

---

<sup>5</sup> tâche de stop. Dans la tâche de stop, le participant répond à un stimulus « go » qui est toujours le même. Occasionnellement, un signal « stop » est présenté juste après le stimulus « Go » et la réponse doit être inhibée. L'intervalle de temps entre l'apparition du signal « stop » et l'arrêt de la réponse, appelé « *stop signal reaction time* » représente la latence de l'inhibition.

la « Follow task<sup>6</sup> », qui permet de mesurer l'inhibition d'une réponse continue, ils n'ont malheureusement pas montré d'effet du MPH sur le contrôle de l'interférence.

Concernant plus précisément les tâches de conflit, les données n'offrent pas un paysage cohérent. En effet, une des premières études s'intéressant à l'effet du MPH sur le contrôle de l'interférence a été réalisée par Jonkman et collaborateurs (1999). Dans celle-ci, des enfants avec un TDAH devaient réaliser une tâche d'Eriksen, sous MPH *versus* placebo. Les résultats ont montré que la prise de MPH améliorait la précision des enfants mais n'avait d'effet ni sur le TR, ni sur l'effet d'interférence. Ce résultat a été de nouveau confirmé par la même équipe, un peu plus tard, dans une étude dans laquelle ils ont utilisé l'EEG pour mieux comprendre les processus impliqués (Jonkman et al., 2007). Deux résultats intéressants ont ainsi pu être ajoutés. Premièrement, le manque de précision des enfants avec un TDAH pourrait être lié à une plus grande fragilité face au conflit, mise en évidence par une plus grande amplitude de la N2, une composante qui apparaît après l'apparition du stimulus et est considérée comme étant impliquée dans la détection du conflit, mais également à une conscience réduite de l'erreur, mise en évidence par une amplitude plus petite de la Pe, une onde qui apparaît après une erreur et est considérée refléter la conscience d'avoir fait une erreur. Deuxièmement, la prise de MPH normaliserait la conscience de l'erreur (normalisation de Pe), ce qui pourrait expliquer l'amélioration de la précision. Une étude plus récente montre également une amélioration de la précision après 12 semaines de traitement au MPH ou à l'ATX lorsque les enfants réalisent une tâche de Stroop (Nakanishi et al., 2017).

---

<sup>6</sup> « follow task » est une variante de la tâche de stop présentée sous forme d'une tâche de tracking visuel. Le participant doit suivre une flèche qui se déplace continuellement sur l'écran et s'arrête dès qu'un signal stop apparaît. Cette tâche permet de mesurer l'inhibition d'une réponse en cours en continu (Morein-Zamir & Meiran, 2003).

Dans une tâche de Stroop, Langleben et collaborateurs (2006) ont montré une réduction de l'effet d'interférence chez des enfants (2-12 ans) avec un TDAH sous traitement au MPH pendant 2 à 3 mois et testés 36h après la dernière prise de MPH. Ces mêmes auteurs rapportent également que malgré l'amélioration des performances, celle-ci reste moins bonne que celle des enfants n'ayant pas de TDAH mais testés 36h après la prise d'une seule dose de MPH. Dans une autre étude utilisant une variante de la tâche de Stroop (« counting stroop task »), Chou et collaborateurs (2015) ont montré une amélioration du TR chez des enfants et adolescents (7-17 ans) après 12 semaines de traitement au MPH. L'ensemble de ces travaux révèlent donc une amélioration des performances dans les tâches de conflit sous MPH, mais toutes ne reposent que sur l'analyse globale des performances.

La seule étude qui s'est intéressé à l'effet du MPH sur le contrôle de l'interférence en dissociant la force de l'activation automatique et son inhibition grâce aux analyses de distribution (Ridderinkhof et al., 2005) a été faite avec une tâche d'Eriksen. Les résultats ont montré que le MPH raccourcissait les TR des enfants avec un TDAH et diminuait l'effet d'interférence. Plus précisément, les analyses de distribution (décrites précédemment) ont permis de préciser que le MPH améliorait l'inhibition sélective. Enfin, l'analyse de l'effet dose a révélé que les effets semblaient être plus prononcés pour les plus fortes doses de MPH.

D'autres études, en revanche, ne rapportent aucune amélioration après la prise de MPH. En effet, malgré la normalisation de la sous-activation des régions fronto-striales grâce au MPH chez des adolescents (11-16ans), Rubia et collaborateurs (2011a) ne montrent pas d'amélioration au niveau comportemental.

### 3.3. Hétérogénéité des résultats

Les études consacrées au contrôle de l'interférence dans le TDAH montrent en fait des résultats assez hétérogènes si l'on regarde avec précision les différentes variables, dans le sens où les effets ne sont pas les mêmes sur le TR, la précision, l'effet d'interférence d'une étude à l'autre. Mais plusieurs facteurs peuvent expliquer cela.

Premièrement, étudier le contrôle cognitif chez les enfants et adolescents présentant un TDAH implique de prendre en compte à la fois l'évolution du trouble avec l'âge et le développement du contrôle cognitif en lui-même. Selon les modèles de développement, les symptômes évoluent avec l'âge : les enfants très jeunes manifestent souvent plus de symptômes d'hyperactivité et les symptômes d'inattention s'ajoutent plus tard (Barkley, 1997). Les symptômes d'hyperactivité tendent même à diminuer à l'âge adulte alors que les symptômes d'inattention persistent (Biederman et al., 2000). Les déficits neuropsychologiques des enfants avec un TDAH semblent également évoluer avec l'âge. Les enfants entre 5 et 7 ans présenteraient un déficit du système attentionnel superviseur évalué principalement par les tâches de conflit et de flexibilité tandis que les enfants entre 8 et 12 ans présenteraient plutôt un déficit touchant à la sélectivité de l'attention évaluée par des tâches d'attention focalisée, divisée, et à l'intensité de l'attention, évaluée par des tâches d'attention soutenue ou de vigilance (Hanisch et al., 2004).

Deuxièmement, beaucoup d'études ne distinguent pas les patients avec un TDAH en fonction de leur sous-type, c'est-à-dire qu'elles peuvent mélanger des patients qui ont un TDAH avec inattention prédominante avec des patients qui ont un TDAH avec impulsivité/hyperactivité prédominante, ce qui peut constituer un biais important selon le type de tâche testé. Des études incluent aussi des patients avec

un TDAH qui présentent des comorbidités. Selon le type de comorbidité, il est plus difficile de conclure qu'un effet est dû au TDAH et pas à sa comorbidité mais il est aussi très difficile de trouver des patients qui n'en présentent aucune.

Troisièmement, il y a une grande hétérogénéité dans la partie méthodologique des études. Le nombre de sujets est parfois trop petit, ce qui limite la fiabilité statistique et les âges testés sont souvent trop larges (par exemple : 6-14 ans ; 7-17 ans) ce qui n'exclut pas que la maturation des processus comportementaux et neurobiologiques avec l'âge explique des résultats contradictoires en fonction de l'âge par exemple et donc augmente la variabilité. Concernant l'effet des traitements, les résultats peuvent varier selon que les enfants avec un TDAH étaient traités avant l'expérience ou au contraire n'avaient jamais pris de traitement, ou encore selon que les effets ont été observés à la suite d'une administration unique du traitement ou après plusieurs semaines de traitement. Ces variations peuvent potentiellement expliquer les différents résultats rencontrés dans la littérature tant au niveau comportemental, que neurobiologique.

Quatrièmement, les résultats sont souvent généralisés dans la littérature alors que les tâches expérimentales utilisées ne mesurent pas les mêmes processus. Par exemple, des déficits dans les tâches de Stop, de Go/No-Go et de conflit peuvent toutes les trois amener à conclure à un déficit d'inhibition, or elles ne mesurent pas exactement la même inhibition. En effet, la tâche de stop mesure l'inhibition d'une réponse prépondérante, tandis que la tâche de Go/No-Go mesure l'inhibition d'une réponse en cours et que la tâche de conflit mesure l'inhibition sélective d'une réponse activée automatiquement<sup>7</sup>. De façon encore plus subtile, les tâches de

---

<sup>7</sup> *L'inhibition d'une réponse prépondérante* que l'on mesure avec la tâche de Stop. Dans la tâche de Stop, le participant réalise une tâche de TR de choix. Il doit répondre à un stimulus « go » qui est occasionnellement interrompue par un signal « stop » indiquant au participant de ne pas répondre. Plus le signal stop apparaît tard après la présentation du stimulus « go », plus le participant va avoir

conflit présentent également des nuances. Par exemple, le type de conflit généré dans la tâche d'Eriksen n'est pas de la même nature que celui généré dans la tâche de Simon puisqu'il est perceptivo-perceptif, et celui de la tâche de Simon perceptivo-moteur.

Cinquièmement, la majorité des études tirent leurs conclusions à partir de l'analyse des moyennes des temps de réaction et des taux d'erreurs et ne permettent pas d'accéder à la dynamique temporelle des processus qui peut apporter des informations très pertinentes sur le contrôle cognitif mis en jeu, comme on l'a vu précédemment. De la même manière, l'utilisation de l'activité EMG enregistrée au-dessus des muscles impliqués qui permet de préciser les processus de contrôle de l'exécution n'est jamais utilisée.

En conclusion, afin de tenir compte de ces disparités et d'essayer de les réduire dans la mesure du possible, nous avons diminué l'échelle d'âge des participants et nous avons réalisé toutes les études avec une seule tâche, la tâche de Simon. De plus nous avons choisi de mener toutes nos expérimentations chez des adolescents qui ont un TDAH mixte et seule la contribution expérimentale 2 inclut des patients avec des comorbidités. Enfin, nous avons utilisé des outils sophistiqués permettant d'étudier la dynamique temporelle de nos processus d'intérêt.

---

du mal à stopper son comportement. La performance dans la tâche de stop est généralement comparée à une course de chevaux entre le processus « go » et le processus stop. Si le processus « go » gagne la course, la réponse est exécutée, en revanche, si c'est le processus stop qui gagne, la réponse est inhibée. Cette tâche permet de mesurer la latence du processus d'arrêt (*stop-signal reaction time*, SSRT).

L'*inhibition d'une réponse en cours*, que l'on mesure avec la tâche de Go/No-Go. Dans la tâche de Go/No-Go, le participant répond à un certain stimulus (« go ») mais ne doit pas fournir de réponse quand un stimulus « No Go » apparaît. La mesure la plus pertinente de cette tâche est le taux de commissions, c'est-à-dire lorsque le sujet répond à un stimulus « No Go » alors qu'il ne fallait pas. Beaucoup d'erreurs signifient un défaut d'inhibition. Ces deux formes d'inhibition impliquent une inhibition globale c'est-à-dire un arrêt total de la réponse.

Enfin, le contrôle de l'interférence met en jeu l'*inhibition sélective* d'une réponse automatique non pertinente à la réalisation de la tâche, que l'on mesure avec les tâches de conflit telles que les tâches de Stroop, Eriksen et Simon, décrite dans la thèse. Dans ce cas on parle d'inhibition sélective car la réponse est inhibée pour favoriser la bonne réponse.

# Chapitre 3

## Motivation et contrôle de l'interférence

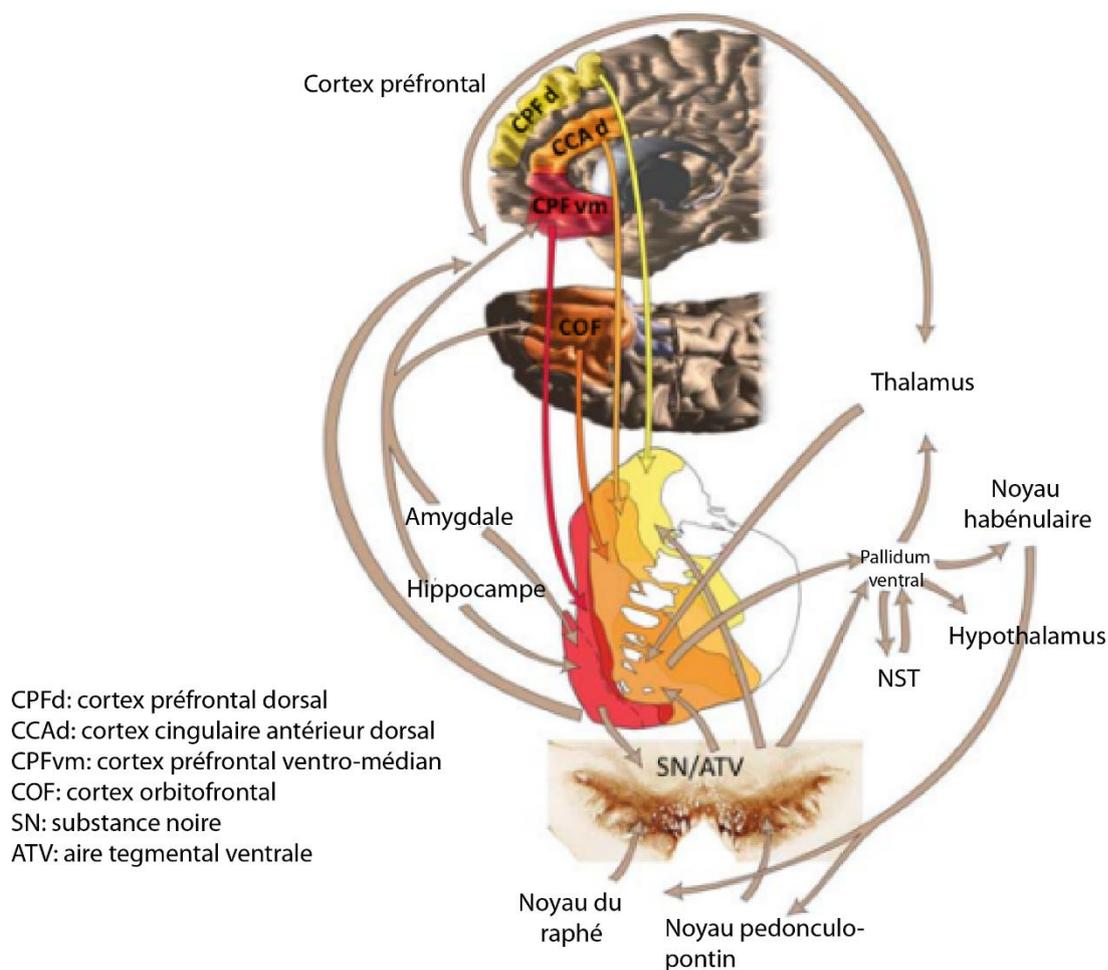
### 1. Brève présentation du concept de motivation

De façon générale, un comportement est guidé par des buts internes et externes et est influencé par la motivation. Par exemple, la capacité à focaliser mon attention sur l'écriture de ma thèse, sans être distraite par ce qui se passe autour de moi ou par mes propres pensées, dépend de mes compétences mais aussi de mon niveau actuel de motivation. L'efficacité à s'engager dans une tâche repose sur deux types de motivation : la motivation intrinsèque et la motivation extrinsèque. La motivation intrinsèque est un type de motivation basée sur l'intérêt naturel et personnel du sujet pour cette tâche et pour la satisfaction inhérente à la réalisation de celle-ci, qui représente en elle-même une source de plaisir. Ainsi, un comportement est réalisé car il est intrinsèquement intéressant et agréable pour le sujet. La motivation extrinsèque, quant à elle, implique de réaliser une activité afin d'atteindre un résultat, dit externe car séparable de l'activité en elle-même. Celui-ci peut, par exemple, être le fait d'obtenir une récompense ou d'éviter une sanction (Deci & Ryan, 2000). Les comportements intrinsèquement motivés sont généralement associés à un meilleur apprentissage, une plus grande créativité, plus de flexibilité cognitive et une plus grande augmentation du bien être que les comportements extrinsèquement motivés (Cerasoli et al., 2014; Deci & Ryan, 2000). De plus, une méta-analyse de 128 expériences a montré que la motivation extrinsèque (caractérisée par une récompense extrinsèque) avait tendance à affaiblir

la motivation intrinsèque. Après avoir reçu une récompense externe (comme de l'argent) les sujets trouvaient l'activité moins intéressante et la reproduisaient moins spontanément qu'avant d'avoir reçu une récompense (Deci et al., 1999). Il a également été montré que d'autres événements spécifiques tels que la présence d'une récompense, d'un délai ou encore d'un feedback pouvaient affecter le seuil de satisfaction d'un sujet et donc sa motivation intrinsèque (Deci & Ryan, 2010).

## 2. Bases neurobiologiques de la motivation

La motivation repose sur la mise en jeu du système de récompense et de nombreuses études chez le primate non humain, puis chez l'homme ont permis de mettre en évidence un réseau cortico-basal au cœur du système de récompense et plus précisément un réseau cortico-basal ventral. Ainsi, les structures clefs du circuit de la récompense incluent le cortex cingulaire antérieur, le cortex orbitofrontal, le striatum ventral, le pallidum ventral et les neurones dopaminergiques du mésencéphale. D'autres structures sont impliquées dans la régulation de ce circuit, à savoir, le cortex préfrontal dorsal, l'amygdale, l'hippocampe, le thalamus et le noyau habénulaire et d'autres noyaux du tronc cérébral comme le noyau pedonculopontin et le noyau du raphé (pour revue, Haber & Knutson, 2010). En résumé, les réseaux fronto-striataux jouent un rôle crucial dans le traitement de la récompense (Figure 19).



**Figure 19.** Illustration schématique des structures et des voies du circuit de la récompense. La flèche rouge représente les entrées du cortex préfrontal ventromédian (CPFvm), la flèche orange foncé représente les entrées du cortex orbitofrontal (COF), la flèche orange clair représente les entrées du cortex cingulaire antérieur dorsal (CCAAd), la flèche jaune représente les entrées du cortex préfrontal dorsal (CPFd) et les flèches marron représentent les connexions importantes du circuit de la récompense. Au centre est représenté le striatum, avec les noyaux caudé, le putamen et le noyau accumbens (striatum ventral) délimité en pointillés. Les couleurs du striatum correspondent aux connexions avec le cortex frontal (traduit de Haber & Knutson, 2010).

Les circuits fronto-striataux, décrits dans le chapitre 2 (section 2) comme étant impliqués dans le contrôle cognitif, semblent donc également impliqués, au moins en partie, dans le système de récompense. Ceci suggère que les processus de motivation et de contrôle cognitif pourraient interagir, des structures communes sous-tendant ces deux processus. En effet, les ganglions de la base, impliqués dans la suppression motrice (Chambers et al., 2009), constituent également une structure clef du système de récompense (Haber & Knutson, 2010), avec notamment le

striatum ventral qui joue un rôle très important dans le traitement de la récompense (Knutson et al., 2001). Le cortex cingulaire antérieur (CCA), proposé pour jouer un rôle crucial dans la détection et la gestion du conflit, semble également jouer un rôle « énergisant » lors des comportements dirigés vers un but, c'est-à-dire que le CCA servirait à motiver un comportement dirigé vers un but en fournissant l' « énergie » nécessaire pour soutenir une réponse rapide ou encore un comportement qui demande de l'effort (Holroyd & Yeung, 2012; Kouneiher et al., 2009). Il a été proposé que le CCA soit la structure commune clef qui ferait le lien entre le contrôle cognitif et le système de la récompense (pour revue, voir Botvinick & Braver, 2015). Le cortex préfrontal dorsolatéral, impliqué dans le contrôle exécutif, semble aussi faire partie d'un réseau impliqué dans l'initiation des processus motivationnels en jouant un rôle dans l'intégration de la motivation et des processus exécutifs nécessaire à la poursuite d'un but (Spielberg et al., 2012).

Par ailleurs, des études réalisées chez les adolescents au développement typique ont suggéré que des changements développementaux concernant l'interaction entre la récompense et le contrôle cognitif ont lieu à l'adolescence (Casey et al., 2008; Crone & Dahl, 2012). Il a été proposé que l'interaction entre les ganglions de la base, déjà relativement matures et réactifs, avec des régions corticales du contrôle encore sous-développées pourrait expliquer l'impulsivité comportementale des adolescents (Casey et al., 2008). L'idée serait que les structures sous-corticales plus matures seraient plus réactives et donc l'emporteraient sur les processus inhibiteurs contrôlés par les régions corticales encore immatures, entraînant une hyper-réactivité. Ceci est d'ailleurs cohérent avec les résultats d'une étude qui montrent que les adolescents présentent un système de récompense striatal hyper-réactif (Galvan, 2010). Il est à noter cependant que les

résultats autour de cette question restent assez mitigés. En effet, bien que certaines études rapportent une hyper-réactivité du système de récompense (Galvan, 2010; Galvan et al., 2006; Van Leijenhorst et al., 2010), d'autres suggèrent plutôt qu'il serait hypo-réactif (Bjork et al., 2004). La divergence de ces résultats peut être expliquée par l'utilisation de protocoles différents, le moment où la récompense est présentée ou encore l'âge des sujets, sachant que la période de l'adolescence est une période de changements importants d'un point de vue développemental.

### 3. Motivation et performance

Les effets de la motivation sur les performances cognitives sont souvent étudiés par l'investigation des effets d'une récompense sur la performance dans une tâche cognitive. La tâche la plus couramment utilisée dans la littérature est la « monetary incentive delay task –MID task » qui permet d'évaluer à la fois les effets d'anticipation puis de réception d'une récompense (Knutson et al., 2000; 2001). Dans sa version princeps, la tâche consiste simplement à détecter des cibles mais un indice renseignant sur la possibilité d'obtenir un gain ou non est présenté au début de chaque essai et un feedback informant le participant sur sa récompense est présenté à la fin de l'essai. La logique de la tâche MID a été adaptée dans plusieurs protocoles évaluant le contrôle cognitif.

La majorité des études étudiant l'effet de la récompense sur la performance dans une tâche cognitive, ont montré que la récompense entraînait une amélioration de celle-ci, suggérant l'amélioration de différents processus. En effet, une amélioration de la performance en présence de récompense a été observée dans différents domaines tels que l'inhibition de réponse, mesurée par une tâche de Stop (Leotti & Wager, 2010), la mémoire de travail (Jimura et al., 2010; Krawczyk et al.,

2007), ou encore la recherche visuelle (Kiss et al., 2009; Navalpakkam et al., 2010). Cependant, il est à noter que quelques études ont également montré que la récompense pouvait n'entraîner que de faibles effets sur la performance, voire l'altérer (Zedelius et al., 2011). En résumé, il semble que les effets d'une récompense ne soient pas encore clairement établis car la présence d'une récompense peut soit améliorer, soit dégrader la performance (pour revue, voir Botvinick & Braver, 2015) selon les modalités avec laquelle elle est délivrée.

En ce qui concerne plus particulièrement les interactions entre la motivation et le contrôle cognitif, elles ont été investiguées en étudiant l'effet d'une récompense sur les performances dans les tâches de conflit. La logique de la tâche MID a été adaptée dans plusieurs protocoles évaluant le contrôle cognitif. Dans l'étude de Padmala & Pessoa (2011), un indice renseignant sur la possibilité d'obtenir un gain ou non était délivré au début de chaque essai d'une tâche de Stroop modifiée. Dans cette situation, l'indice peut moduler les mécanismes préparatoires comme le contrôle attentionnel préparatoire ou encore les processus liés à l'anticipation d'une récompense, qui vont ensuite influencer le traitement du stimulus. Les résultats ont montré que les participants, de jeunes adultes sains, présentaient un effet d'interférence plus petit dans la condition où l'indice prédisait une récompense (condition récompense) comparé à la condition où l'indice prédisait qu'il n'y aurait pas de récompense (condition sans récompense). D'un point de vue neurobiologique, l'amélioration de l'effet d'interférence dans la condition récompense était accompagnée d'une augmentation d'activité dans le réseau attentionnel fronto-pariétal et dans les régions sous-corticales impliquées dans le traitement de la récompense lors du traitement de l'indice. Ce pattern d'activation était suivi par une diminution d'activité dans les régions frontales médianes impliquées dans le

traitement du conflit, lors du traitement du stimulus. Selon les auteurs, ces résultats suggèrent que les indices prédisant une récompense améliorent le contrôle exécutif, par exemple l'engagement attentionnel et/ou les capacités d'inhibition, ce qui par conséquent va réduire les activités neuronales des régions impliquées dans le conflit bien que comportementalement on observe une amélioration de la performance. Cependant, cet effet de réduction de l'effet d'interférence en condition de récompense n'est pas toujours retrouvé dans les études utilisant une tâche de Stroop classique (van den Berg et al., 2014; Veling & Aarts, 2010).

Dans une autre étude utilisant la tâche de Stroop, l'information concernant la récompense était directement contenue dans le stimulus, c'est-à-dire que certaines couleurs d'encre étaient associées à la présence d'une récompense (Krebs et al., 2010). Dans ce cas, l'indice peut modifier la manière dont le stimulus lui-même est traité ou les processus qui lui sont liés. Les résultats ont révélé que la performance des jeunes adultes sains était meilleure dans la condition où l'encre était associée à une récompense potentielle. Or dans cette même condition, dans les essais incongruents (quand le nom de couleur écrit ne correspondait pas à l'encre), les effets du conflit étaient plus marqués lorsque le nom de couleur était écrit avec une couleur qui faisait partie des couleurs pouvant prédire la récompense que lorsqu'il était écrit avec une couleur qui ne faisait pas partie des couleurs pouvant prédire la récompense. Ceci suggère que, bien que la perspective d'obtenir une récompense semble améliorer le traitement de la caractéristique pertinente, lorsqu'une information non pertinente est associée à une récompense potentielle, cela peut au contraire altérer la récompense.

Il semble donc que la récompense module le contrôle de l'interférence, parfois en l'améliorant (Padmala & Pessoa, 2011), parfois en l'altérant (Aarts et al., 2014;

Krebs et al., 2010). Une hypothèse intéressante pour expliquer ces différences de résultats a été proposée par Aarts et collaborateurs (2014). Pour eux, les différences individuelles dans la capacité de synthèse de dopamine dans le striatum pourraient jouer un rôle important dans les effets de la motivation sur le contrôle cognitif et expliquer l'incohérence des résultats dans la littérature. Ils expliquent leurs résultats en se référant à l'hypothèse de l'existence d'un niveau de dopamine optimal, proposée par Cools & D'Esposito (2011). Selon Arts et collaborateurs, chez des individus présentant une faible capacité de synthèse de la dopamine (donc avec un niveau de base de dopamine bas), la présence d'un indice prédisant une récompense potentielle pourrait augmenter le niveau de la dopamine, entraînant ainsi un contrôle cognitif plus optimal chez ces individus. En revanche, chez des individus qui ont une haute capacité de synthèse de la dopamine (un niveau de base de dopamine élevé), la récompense pourrait entraîner une surdose de dopamine ce qui entraînerait plutôt une altération du contrôle cognitif.

## 4. Motivation et TDAH

### 4.1. Structures liées à la motivation trouvées déficitaires dans le TDAH

Comme énoncé précédemment, un réseau de structures impliquant les régions frontales et préfrontales en connexion avec les ganglions de la base semble sous-tendre à la fois un contrôle cognitif et un contrôle motivationnel efficaces. Certaines de ces structures dysfonctionnent chez les individus présentant un TDAH, ce qui suggère que le contrôle cognitif mais aussi motivationnel puissent dysfonctionner en présence d'un TDAH (pour revue, Cubillo et al., 2012). Il a d'ailleurs été proposé qu'un dysfonctionnement du circuit orbito-frontal-striatal lié au

traitement de la récompense puisse causer les symptômes du TDAH et perturber le comportement (Durston et al., 2011) et les données issues de différentes études utilisant l'IRMf semblent soutenir cette hypothèse. Scheres et collaborateurs (2007) ont ainsi montré une diminution de l'activation du striatum ventral durant l'anticipation d'une récompense chez des adolescents avec un TDAH comparé à des enfants au développement typique, cette activation étant négativement corrélée aux symptômes d'hyperactivité/impulsivité, c'est-à-dire que plus le niveau d'activation était bas, plus le niveau d'hyperactivité/impulsivité était important. Les processus d'anticipation d'une récompense pourraient être moins efficaces chez les enfants avec un TDAH et être reliés à leur symptôme d'impulsivité. Le protocole de MID (« monetary incentive delay task »), décrit précédemment, a été utilisé pour étudier de façon dissociée les réponses cérébrales associées à l'anticipation d'une récompense et à sa réception. Les résultats indiquent que les adolescents avec un TDAH présentent une augmentation d'activité dans le CCA, le cortex frontal antérieur et le cervelet durant l'anticipation de la récompense et dans le cortex orbito-frontal, le cortex occipital et le striatum ventral durant la réception de la récompense (von Rhein et al., 2015). Ces résultats révèlent une modulation des réponses neuronales dans les circuits fronto-striataux spécifiques de l'anticipation et de la réception de la récompense chez les adolescents avec un TDAH. Une augmentation d'activation dans le cortex orbitofrontal ventrolatéral gauche, région fortement innervée par le striatum ventral, et dans le cortex temporal supérieur bilatéral ainsi qu'une réduction d'activation dans les régions du cervelet ont également été trouvées chez des enfants/adolescents avec un TDAH lors de la réalisation d'une tâche d'attention soutenue impliquant une récompense (Rubia et al., 2009a; 2009b). Toutes ces études mettent donc bien en évidence un ensemble de structures dont l'activité est modulée (hyperactivation ou

hypoactivation) lorsque les sujets avec un TDAH réalisent des tâches associées à une récompense.

En ce qui concerne la connectivité fonctionnelle, il a été montré dans le chapitre 1 (section 6.2) qu'au repos, les enfants avec un TDAH ont une connectivité plus faible dans les régions du réseau attentionnel dorsal (cortex pariétal supérieur) et du DMN (*precuneus*) ainsi que dans le cervelet. De plus, ils ont une connectivité plus forte dans les régions liées à la motivation (striatum ventral et cortex orbitofrontal) mais une connectivité diminuée entre les régions de la motivation (cortex orbitofrontal) et celles du réseau attentionnel (cortex pariétal supérieur) (Tomasi & Volkow, 2012). Ainsi, ces résultats suggèrent alors qu'en plus d'un déficit de la connectivité sous-tendant l'attention et le contrôle cognitif, le TDAH présente également un déficit de la connectivité sous-tendant la motivation. Les auteurs concluent alors qu'une altération des interactions entre les voies sous-tendant le contrôle cognitif et celles sous-tendant la motivation pourrait être à l'origine des déficits d'attention et de motivation dans le TDAH.

**En résumé, comme chez les sujets au développement typique, la présence d'une récompense peut entraîner une hypo- ou une hyperactivation de certaines régions, comme le striatum ventral, selon le protocole utilisé, le moment auquel l'information de récompense est présentée au sujet et l'âge des sujets. Cependant, l'ensemble des observations témoignent d'un traitement perturbé de la récompense et semblent converger vers l'idée d'un dysfonctionnement du système de la motivation dans le TDAH.**

## 4.2. Effet de la motivation sur les processus inhibiteurs dans le TDAH

Au niveau comportemental, des auteurs ont étudié les effets de la motivation sur le contrôle cognitif et en particulier l'inhibition chez des enfants avec un TDAH. Il a été montré dans une tâche de Stop, dans laquelle les participants doivent répondre en appuyant sur un bouton à gauche ou à droite en fonction du côté d'apparition d'un stimulus et stopper leur réponse quand un stimulus stop apparaît, que l'inhibition de réponse mesurée par le SSRT (pour *Stop-signal reaction time*) des enfants avec un TDAH s'améliore et devient similaire à celle des enfants contrôles en présence d'une récompense (Konrad et al., 2000). Scheres et collaborateurs (2001) ont retrouvé ce résultat et ont en plus rapporté un fort ralentissement des TR dans les essais non stoppés. La récompense n'étant attribuée que lorsque l'inhibition de la réponse était réussie, les enfants semblent changer de stratégie et ainsi ralentir leur réponse pour avoir plus de chance de l'inhiber et donc être récompensés.

La présence d'une récompense semble également améliorer la performance des enfants et adolescents avec un TDAH dans une tâche de Go/No-Go (Demurie et al., 2016; Groom et al., 2010) dans laquelle les participants doivent appuyer sur un bouton le plus rapidement possible après un essai « Go » et retenir l'appui après un essai « No Go ». De plus, en enregistrant l'amplitude de deux marqueurs électroencéphalographique du contrôle inhibiteur, la N2 comme index de l'inhibition de réponse ou de la détection/résolution du conflit et la P3 comme index de l'attention, Groom et collaborateurs (2010) ont montré que la récompense améliorerait également l'amplitude de ces marqueurs, suggérant une amélioration de la détection/résolution du conflit et de l'attention. Ces résultats, dans leur ensemble, suggèrent qu'en agissant sur le système motivationnel, la récompense améliorerait l'inhibition et ils soutiennent donc l'idée d'une relation entre motivation et inhibition.

### 4.3 Effet de la motivation sur le contrôle de l'interférence dans le TDAH

De nombreuses études rapportent que les enfants avec un TDAH ont un contrôle de l'interférence déficitaire (pour revue, voir Mullane et al., 2009). De ce fait, quelques études se sont intéressées à l'effet de la motivation sur les capacités de contrôle de l'interférence. Geurts et collaborateurs (2008) ont étudié l'effet d'une motivation sociale plutôt que monétaire sur le contrôle de l'interférence avec des enfants avec et sans TDAH. Pour cela, ils ont comparé les performances des enfants (8-13 ans) lorsqu'ils réalisaient une tâche d'Eriksen dans une condition classique (condition neutre) et dans une condition dans laquelle les auteurs faisaient croire aux enfants qu'ils jouaient à un jeu contre d'autres enfants (condition motivation). Les résultats ont montré une amélioration de la performance (mesurée avec le TR moyen et le taux de précision) dans la condition motivation pour tous les enfants. Concernant les enfants avec un TDAH, ils ont atteint un niveau de précision similaire à celui des enfants au développement typique mais sont restés plus lents, suggérant néanmoins que la motivation pouvait améliorer la qualité de leur contrôle de l'interférence. Le même pattern de résultats a été retrouvé dans une étude dans laquelle les participants (10-12 ans) réalisaient également une tâche d'Eriksen mais cette fois, dans la condition motivation, à la fin de chaque essai un feedback était présenté et indiquait un gain de deux points si l'enfant répondait correctement et assez rapidement ou aucun gain si l'enfant ne répondait pas correctement et/ou pas assez rapidement (en fonction de sa propre performance de TR). Une somme d'argent correspondant au nombre de points gagnés était attribuée à la fin de l'expérience (Rosch & Hawk, 2013). Dans cette étude, les résultats montrent une amélioration de la précision dans la condition récompense ainsi qu'une augmentation de l'amplitude de l'onde P3 et de la positivité d'erreur (Pe) signifiant une amélioration

du traitement des stimuli pertinents et de la conscience de l'erreur, respectivement. Ma et collaborateurs (2016) ont, eux, utilisé une tâche de Stroop dans laquelle la couleur de l'encre prédisait également la possibilité ou non d'obtenir une récompense. Au niveau comportemental, les résultats ont montré que la récompense améliorait la vitesse et la précision de tous les adolescents, bien que les adolescents avec un TDAH restent plus lents et moins précis que les adolescents du groupe contrôle, mais ne réduisait pas l'effet d'interférence. Au niveau fonctionnel, les données IRMf ont révélé une augmentation d'activité dans le striatum ventral et le gyrus frontal supérieur lors de l'anticipation de la récompense et une hyper-connectivité cortico-striatale entre le striatum ventral et les régions motrices durant le contrôle de l'interférence des essais pouvant entraîner une récompense chez les adolescents avec un TDAH. Mais aucune association entre la connectivité cortico-striatale et l'amélioration de la performance n'a été retrouvée chez les adolescents avec un TDAH suggérant que cette hyper-connectivité cortico-striatale était inefficace chez ces derniers. Ainsi, ces observations indiquent que la récompense peut améliorer le contrôle cognitif et notamment l'inhibition de réponse et, en outre, ils sont cohérents avec les modèles qui proposent que le TDAH peut être caractérisé par un déficit motivationnel.

**En résumé, un certain nombre de données neurobiologiques comme comportementales semblent soutenir à la fois l'idée d'un déficit du système motivationnel chez les enfants et adolescents avec un TDAH et celle d'un lien entre motivation et contrôle de l'interférence. C'est pourquoi, j'ai réalisé une étude dans laquelle le but était d'explorer les effets d'un renforcement de la motivation sur le contrôle de l'interférence chez des adolescents avec un TDAH (contribution expérimentale 4).**

# Chapitre 4

## Attention et contrôle de l'interférence

### 1. Le concept d'attention

L'attention est l'une des grandes fonctions qui permet d'optimiser le traitement, l'organisation et l'acquisition des informations qui influenceront par la suite nos comportements. Sous ce terme largement utilisé dans la vie quotidienne, se cache en fait une fonction complexe, ce qui a amené certains auteurs à proposer que l'attention regroupe plusieurs sous-systèmes et à suggérer qu'il serait préférable de parler de processus attentionnels ou systèmes attentionnels. Goldstein & Goldstein, (1990) ont été parmi les premiers auteurs à souligner que l'attention était un terme générique et à identifier un ensemble de processus, chacun d'eux pouvant constituer une fonction spécifique de l'attention. On peut ainsi considérer que l'attention remplit au moins trois fonctions : activation, sélectivité, contrôle. Je propose d'en faire une présentation rapide dans la suite.

#### 1.1. La fonction d'activation

Une des premières fonctions de l'attention peut être ce qu'on appelle la fonction d'activation. La fonction d'activation de l'attention fait référence à l'état général de préparation qui permet au sujet de traiter et de répondre à une stimulation non déterminée de manière efficace. Elle est influencée par des facteurs externes (liés aux stimuli) et internes (liés aux aspects biologiques). Elle recouvre les états d'alerte, de vigilance et d'attention soutenue. L'état d'alerte peut correspondre, par exemple, à l'état de préparation d'un sujet à la suite d'une consigne ou d'un signal

avertisseur lui annonçant l'arrivée imminente d'un stimulus à traiter. Le signal avertisseur permet au sujet de mobiliser toutes ses ressources pour atteindre un état préparatoire optimal qui lui permettra d'être le plus efficace et réactif possible. En fonction de la durée de cet état préparatoire, on distingue l'alerte phasique et l'alerte tonique. L'alerte phasique correspond à une préparation attentionnelle maximale pendant une durée brève, inférieure à une minute, par exemple, celle d'un sprinter dans les starting-blocks. L'alerte tonique, elle, permet de rester préparé pendant une plus longue période, environ plusieurs minutes, mais avec un état de réactivité un peu moindre. Cela correspond, par exemple, à l'état dans lequel nous pouvons être lorsque nous sommes les premiers arrêtés au feu rouge et que nous attendons qu'il passe au vert. Le niveau d'activation pourra être plus élevé en alerte phasique mais maintenu moins longtemps qu'en alerte tonique. Il y a donc un échange entre la durée dans laquelle on peut maintenir un état optimal et le niveau de réactivité.

Lorsque la durée des tâches augmente encore, on parle de vigilance ou d'attention soutenue. La vigilance fera plutôt référence à la capacité de maintenir un niveau suffisant d'efficacité attentionnelle au cours de tâches monotones et de longue durée exigeant, par exemple, la détection d'évènements qui se produisent rarement. Autrement dit, la vigilance est la capacité qui nous permet de rester concentrés même en absence de stimulation significative. L'attention soutenue est, elle, plutôt mise en jeu lorsque le flux d'informations est constant et implique un traitement actif continu de la part du sujet. L'attention soutenue fait référence à la capacité de maintenir sa concentration sur une tâche donnée pendant une période de temps importante.

## 1.2. La fonction de sélection

Une deuxième fonction de l'attention peut être ce qu'on appelle la fonction de sélection. La fonction de sélection correspond à la capacité de sélectionner une information (un stimulus ou une caractéristique d'un stimulus comme la couleur, la position...) parmi un flux d'informations. Cette fonction permet au cerveau de ne traiter qu'une partie de toutes les informations perceptives qui arrivent simultanément. En d'autres termes, cette fonction réfère à la capacité de se focaliser sur un stimulus spécifique et d'ignorer les autres stimuli ou distracteurs. On parle alors d'attention sélective car l'attention a d'abord été considérée comme un filtre sélectif qui ne laisserait passer que l'information pertinente (Broadbent, 1958). De nombreuses études pendant toute une décennie ont essayé de préciser la position du filtre (précoce ou tardive) dans la chaîne de traitement de l'information et les propriétés de ce filtre (sélectif ou atténuateur). Puis dans les années 80, il a été progressivement introduit la notion de quantité de ressources attentionnelles limitées associée à celle d'attention divisée (Wickens et al., 1983). Je vais présenter un peu plus précisément la théorie des ressources limitées et le protocole de double-tâche qui a été largement utilisé pour explorer cette notion ainsi que les théories interprétatives principales car j'ai utilisé ce protocole dans une de mes études (contribution expérimentale 5).

### 1.2.1. Le paradigme de double-tâche et l'attention divisée

Le paradigme de double tâche se définit par la réalisation de deux tâches simultanément. Depuis Navon et Gopher (1979), ce paradigme a été utilisé pour étudier l'impact de la limitation des ressources attentionnelles sur la performance. Classiquement, on observe que les sujets sont moins performants (plus lents, plus

d'erreurs) en situation de double-tâche par rapport aux situations où ils ne doivent réaliser qu'une seule tâche à la fois (Hazeltine et al., 2002; Jacoby, 1991; Moscovitch, 1992; Navon & Gopher, 1979; Pashler, 1984; Schumacher et al., 2001; Tombu & Jolicœur, 2002). La théorie des ressources propose qu'un sujet peut accorder de façon différentielle son attention à des tâches concurrentes et que la performance d'une tâche est directement liée à la quantité d'attention engagée dans celle-ci (Navon & Gopher, 1979; Sperling & Melchner, 1978). Ainsi, lorsqu'un sujet réalise deux tâches en même temps et accorde plus d'attention à une tâche qu'à l'autre, la performance de la tâche prioritaire va s'améliorer au détriment de la performance dans l'autre tâche. Ce paradigme repose alors sur l'idée générale que deux tâches réalisées simultanément peuvent interférer, c'est-à-dire entraîner une concurrence ou une division des ressources attentionnelles, si elles partagent des processus communs.

### 1.2.2. Modèles théoriques interprétatifs de l'interférence dans la double-tâche

Dans la littérature sur le paradigme de double tâche, différents modèles tentent d'expliquer l'interférence observée lors de la réalisation de deux tâches concurrentes. Pour plus de clarté et par souci de concision, nous regrouperons les modèles prédominants en trois catégories : 1/ les modèles à goulot d'étranglement (*bottleneck*) qui reposent sur le principe d'un système de traitement à capacité limitée, 2/ les modèles à capacité partagée (*capacity sharing*) qui propose que l'attention est une ressource fluide pouvant être partagée par différents processus mentaux et 3/ les modèles « *crosstalk* » qui postulent que l'interférence entre les tâches observée lors de la réalisation d'une double-tâche dépend du contenu de la tâche.

### **Les modèles à goulot d'étranglement**

Une explication possible des coûts de la double tâche repose sur l'hypothèse d'un « goulot d'étranglement » dans la sélection de la réponse (Pashler, 1984). Les modèles de type « goulot d'étranglement » considèrent que l'architecture cognitive du cerveau a un seul canal de communication. Cette conception suppose que l'étape centrale de la chaîne de traitement de l'information, qui correspond à la traduction de l'information du stimulus en une réponse, est limitée à un processus à la fois en raison d'un goulot d'étranglement central. De ce fait, les informations sont traitées de manière séquentielle, c'est-à-dire les unes après les autres, puisque seulement une information à la fois peut avoir accès au processeur central.

Dans le cadre des modèles à goulot d'étranglement, deux conceptions s'opposent. En effet, la limitation centrale peut être considérée comme une limitation structurale ou stratégique. Pour les auteurs qui proposent que la limitation centrale soit structurale, l'interférence aurait lieu lorsque deux tâches doivent avoir accès simultanément à la même structure. Il a été suggéré que les régions cérébrales concernées par le goulot d'étranglement seraient celles responsables de la sélection de la réponse et de la prise de décision (Lien et al., 2003; McCann & Johnston, 1992; Pashler & Johnston, 1989). Pour d'autres, la limitation centrale pourrait être due à une adaptation stratégique liée aux demandes de l'expérience (Meyer & Kieras, 1997a; 1997b).

### **Les modèles à capacité partagée**

Pour les modèles à capacité partagée, les ressources centrales peuvent être partagées par deux tâches de manière simultanée (Navon & Miller, 2002; Tombu & Jolicoeur, 2002; 2003). Cependant, l'exécution en parallèle est limitée à cause de la

capacité de traitement limitée, ces limitations n'étant pas généralisables à toutes les étapes de traitement nécessaires pour l'accomplissement de la tâche mais seulement limitées à certaines opérations centrales (Kahneman, 1973). Ainsi, dans les protocoles de double-tâche, si les ressources sont partagées entre deux tâches, cela signifie que chaque tâche doit être réalisée avec une quantité de ressources moindre par rapport aux situations où elles sont réalisées seules, expliquant la chute de performance observée en double-tâche dans la plupart des études. Dans son modèle, Kahneman insiste en outre sur la fonction d'activation de l'attention et fait, en quelque sorte, un lien entre la fonction de sélection et la fonction d'activation. En effet, il propose que la quantité de ressources globales disponibles à un instant  $t$  soit dépendante du niveau d'éveil en plus des différences individuelles. L'allocation des ressources à une tâche ou l'autre serait ensuite sous contrôle volontaire.

Dans les années 80, Wickens (1980; 1983) propose une théorie des ressources multiples dans laquelle il existerait plusieurs réservoirs de ressources. Les ressources d'un même réservoir pourraient être partagées entre plusieurs tâches, et inversement une même tâche pourrait puiser dans des réservoirs différents mais le contenu serait toujours limité. Ainsi, ce modèle pourrait expliquer pourquoi il est parfois possible de partager son attention entre plusieurs tâches sans forcément observer une détérioration des performances. En effet, il pourrait y avoir une réorganisation de l'utilisation des ressources, et plusieurs réservoirs pourraient même travailler en parallèle. Cette théorie implique une notion de superviseur central et donne un rôle fonctionnel au système attentionnel, qui pourrait avoir pour fonction première de gérer l'allocation des différentes ressources attentionnelles.

## **Les modèles « cross-talk »**

Les modèles « cross-talk » s'inspirent des réservoirs multiples et accentuent le rôle du contenu de la tâche dans l'interférence (Hazeltine & Ruthruff, 2006; Navon, 1984; Navon & Miller, 1987). Ces modèles postulent que l'interférence est liée à l'activation simultanée des liens spécifiques entre les modalités d'entrée et de sortie, autrement dit, aux interactions entre les codes centraux (Hazeltine et al., 2006). En d'autres termes, ils postulent que l'interférence sera d'autant plus importante que les liens entre entrées et sorties, encore appelés codes centraux, seront proches. Par exemple, il a été montré que les stimuli visuels sont plus plutôt associés aux réponses manuelles et les stimuli auditifs sont plutôt associés aux réponses verbales (Teichner & Krebs, 1974). Ainsi, la sélection d'une réponse manuelle à un stimulus visuel engagera un ensemble d'opérations centrales différent de celui engagé par la sélection d'une réponse vocale à un stimulus auditif et de ce fait moins d'interférence entre les deux tâches devraient être observée si elles sont réalisées simultanément.

**La contribution expérimentale 5 avait pour but d'étudier si les processus d'inhibition sélective mis en jeu dans le contrôle de l'interférence sont sous contrôle attentionnel. Pour cela, nous avons utilisé un protocole de double-tâche dans lequel les sujets devaient réaliser simultanément une tâche de Simon en concurrence avec une tâche secondaire. Nous avons manipulé les caractéristiques de la tâche secondaire en nous référant aux modèles cross-talks.**

### **1.3. La fonction de contrôle**

Une troisième fonction de l'attention parfois mentionnée est la notion de fonction de contrôle. Elle fait référence aux processus de l'attention contrôlée par

opposition à l'attention automatique et s'inscrit dans la suite des travaux qui se sont intéressés aux processus automatiques *versus* contrôlés dans les années 70. En 1975, Posner et Snyder proposent pour la première fois une distinction entre ces deux processus. Selon eux, trois critères définissent un processus « purement automatique » : il doit avoir lieu involontairement et sans intention, ne doit pas être accompagné d'une prise de conscience et ne doit pas produire d'interférence avec tout autre activité mentale en cours, c'est-à-dire qu'il peut fonctionner en parallèle avec d'autres processus sans demander de ressources attentionnelles. Par exemple, le processus de lecture est considéré comme un processus automatique qui se produit de manière involontaire. A l'opposé, le processus contrôlé serait lent, mis en œuvre seulement dans des situations nouvelles ou complexes, séquentiel, autrement dit, deux processus contrôlés ne peuvent être exécutés de manière simultanée, et consommerait des ressources attentionnelles.

Certains auteurs ont envisagé qu'une telle distinction pouvait également s'appliquer aux processus attentionnels et ont introduit les termes d'attention automatique et attention contrôlée. La première fait référence à une orientation de l'attention vers un stimulus, réalisée de manière rapide et involontaire. On parle aussi de capture de l'attention par le stimulus. L'attention contrôlée fait, elle, référence à une allocation des ressources attentionnelles plus lente et volontaire en direction d'un objet précis. Un des pionniers dans le domaine a été Posner (1980) qui a introduit les concepts d'attention endogène et exogène correspondant à deux modes d'orientation de l'attention vers un stimulus recoupant les notions d'attention automatique *versus* contrôlée. L'attention endogène fait référence à une attention contrôlée et volontairement dirigée dans l'espace vers un objet précis. Elle correspondrait à la mise en jeu volontaire de la sélection de l'information pertinente

due à un contrôle cognitif descendant de type « *top-down* ». L'attention exogène fait référence à une attention automatiquement et involontairement dirigée dans l'espace vers un objet précis. Elle mettrait en jeu des mécanismes de sélection du stimulus déclenchés par une stimulation sensorielle externe et serait donc sous contrôle de mécanismes périphériques de type « *bottom-up* ».

A la même période, Treisman & Gelade (1980) ont développé un paradigme dans lequel il est demandé aux participants de chercher visuellement une cible parmi des distracteurs. Alors que dans la plupart des cas, le temps de réponses dans ce type de tâche varie avec le nombre de distracteurs, il existe certaines situations dans lesquelles ce n'est pas le cas. Qu'il y ait peu ou beaucoup de distracteurs, la cible est toujours identifiée aussi rapidement comme si elle sautait aux yeux, par exemple lorsqu'il s'agit de repérer un carré parmi des ronds. Cette saillance de la cible a été décrite dans la littérature comme le phénomène de *pop-out*. Ce traitement dont le participant a peu conscience peut s'apparenter au traitement automatique décrit par Shiffrin & Schneider (1977) plus haut. Ainsi les tâches dites de *pop-out* mettraient, elles aussi, en jeu l'attention automatique.

**On peut faire l'hypothèse que, dans la tâche de TR de Simon, la position du stimulus capte l'attention de manière automatique, le traitement de cette caractéristique du stimulus entraînant ensuite l'activation de la réponse associée spatialement, alors que le traitement de la couleur nécessiterait de l'attention contrôlée requérant des ressources attentionnelles.**

## 2. Substrats neurobiologiques de l'attention

Les substrats neurobiologiques des mécanismes attentionnels ont principalement été établis à partir de résultats issus d'études utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et la tomographie par émission de positrons (TEP).

### 2.1. Substrats neurobiologiques de l'orientation attentionnelle et de l'attention sélective

Les premières données sur les substrats neurobiologiques de l'attention datent des années 1990 et viennent des études sur l'orientation spatiale de l'attention. Elles ont rapporté l'implication du cortex pariétal dans ces processus d'orientation spatiale (Corbetta et al., 1993; 2000; Posner & Petersen, 1990). Lors de la réalisation d'une tâche d'orientation spatiale de l'attention visuelle, Corbetta et collaborateurs (1993) ont observé une augmentation d'activité dans le cortex pariétal supérieur et le cortex frontal supérieur quand les participants devaient déplacer leur attention du centre vers la périphérie par rapport à quand ils devaient la maintenir au centre d'une scène visuelle. Ils ont également observé une augmentation d'activité dans le cortex pariétal supérieur droit lorsque les sujets portaient leur attention vers la gauche, et une augmentation bilatérale de l'activité dans les cortex pariétaux supérieurs droit et gauche lorsqu'ils portaient leur attention vers la droite. Les auteurs ont alors conclu que le cortex pariétal supérieur sous-tendait les processus permettant un changement d'orientation de l'attention. Un peu plus tard, avec un protocole permettant de distinguer une première phase d'orientation visuelle volontaire puis une seconde phase d'attention focalisée (protocole de détection de cible avec présentation préalable d'un indice valide ou invalide renseignant sur la

position potentielle de la cible), les mêmes auteurs ont montré une activation au niveau du sillon intra-pariétal (SIP) quand l'attention portait sur un endroit donné avant la présentation de la cible mais après présentation de l'indice, suivie d'une augmentation d'activité au niveau de la jonction temporo-pariétale (JTP) lorsqu'une réorientation attentionnelle était nécessaire car la cible ne se situait pas à l'endroit attendu (c'est-à-dire lorsque l'indice était invalide). Les auteurs ont alors proposé que le cortex pariétal serait impliqué à la fois dans un processus d'orientation volontaire de l'attention vers une cible (attention sélective) et de réorientation de l'attention.

Par la suite, deux réseaux attentionnels anatomiquement et fonctionnellement distincts ont été identifiés comme étant impliqués dans l'attention sélective regroupant alors les processus d'attention focalisée et de réorientation attentionnelle (pour revue, Corbetta & Shulman, 2002; Petersen & Posner, 2012; Vossel et al., 2014) : un réseau fronto-pariétal dorsal et un réseau fronto-pariétal ventral. Le réseau fronto-pariétal dorsal est organisé de façon bilatérale et composé du sillon intra-pariétal et des champs oculaires frontaux (frontal eye field, FEF). Ces régions s'activent lorsque l'attention est volontairement orientée dans l'espace, par exemple, dans la direction indiquée par un indice. Ce réseau est également activé lorsque l'attention est orientée vers une caractéristique d'un stimulus, par exemple, quand la couleur d'une cible est pré-indicée. Ce réseau est donc impliqué dans l'engagement volontaire de l'attention vers un stimulus (mécanismes *top-down*) (pour revue, Corbetta & Shulman, 2002; Petersen & Posner, 2012; Vossel et al., 2014)

Le réseau fronto-pariétal ventral comprend la jonction temporo-pariétale (JTP) et le cortex frontal ventral. Ce réseau s'activerait dans deux conditions : lors de la détection automatique de stimuli pertinents mais inattendus, permettant ainsi de filtrer des distracteurs, mais également lors de la réorientation attentionnelle, par

exemple, lorsqu'une cible est mal indiquée et que le sujet doit réorienter son attention vers l'endroit où se trouve réellement la cible (pour revue, Corbetta & Shulman, 2002; Petersen & Posner, 2012; Vossel et al., 2014).

L'activation de la JTP a été observée lors de la mise en jeu de différentes fonctions cognitives, comme l'attention, la cognition sociale et la mémoire épisodique. Il a même été proposé que la JTP serait impliquée dans la communication entre les différents réseaux (Maurizio Corbetta et al., 2008). Par conséquent, la JTP ne serait pas exclusivement impliquée dans la réorientation attentionnelle et le filtrage des distracteurs mais sa fonction dépendrait de sa connectivité avec les autres régions. En effet, différentes sous-régions de la JTP sont connectées avec différentes régions cérébrales ce qui pourrait expliquer l'implication de la JTP dans de multiples fonctions cognitives. Par exemple, en se basant sur sa connectivité structurale et fonctionnelle, la JTP pourrait être divisée en trois sous-régions : une région dorsale et deux régions ventrales impliquées de façon dissociée dans deux réseaux corticaux différents. La région ventrale antérieure est couplée au cortex préfrontal antérieur et l'insula antérieure, deux structures associées au réseau attentionnel ventral. La région ventrale postérieure est couplée au cortex préfrontal antérieur médian, au cortex cingulaire postérieur et au *precuneus*, des régions associées au DMN. De plus, Cabeza et collaborateurs (2012) ont tenté d'expliquer le rôle du cortex pariétal ventral dans différentes fonctions cognitives en proposant que cette structure soit liée aux traitements mettant en jeu une attention déclenchée par des stimuli sensoriels externes (bottom-up) (Cabeza et al., 2012). En résumé, l'activation du cortex pariétal ventral pourrait être associée au processus de capture attentionnelle automatique déclenchée par un stimulus ou une de ses caractéristiques, comme ce que l'on retrouve notamment dans les tâches de conflit,

telle la tâche de Simon.

Plus récemment, il a été proposé qu'une interaction entre ces deux réseaux, dorsal et ventral, permette aux sujets de bénéficier d'un contrôle attentionnel flexible. L'idée est que ces deux réseaux fonctionneraient ensemble pour permettre des processus attentionnels spécifiques liés à un contexte donné, et par conséquent, les traitements contrôlés (*top-down*) ou déclenchés automatiquement par un stimulus (*bottom-up*) ne seraient finalement pas attribués à des systèmes isolés (Vossel et al., 2014).

L'attention sélective repose également sur la mise en jeu de structures frontales (Posner & Petersen, 1990) telles que les aires du cortex préfrontal médian comprenant le cortex cingulaire antérieur (CCA) et l'aire motrice supplémentaire (AMS). L'activation du CCA a été observée aussi bien dans une tâche d'orientation spatiale de l'attention visuelle (Corbetta et al., 1993) que dans des tâches d'attention sélective auditive (Tzourio et al., 1997).

Plus récemment, des auteurs ont comparé les activations cérébrales associées à l'attention sélective, l'attention divisée et la distraction. Les sujets réalisaient une tâche de discrimination visuelle ou auditive seule (attention sélective) ou de façon simultanée (attention divisée), en présence ou non de distracteurs visuels ou auditifs. Dans la condition d'attention sélective, les résultats ont montré une activation des réseaux fronto-pariétaux à la fois dans les conditions visuelle et auditive, mais différentes régions frontales étaient impliquées selon les modalités impliquées. L'attention sélective auditive était associée à une activité bilatérale du gyrus frontal inférieur et du gyrus frontal médian et l'attention sélective visuelle à une activité bilatérale du gyrus frontal supérieur postérieur, autrement dit le FEF. Dans la condition d'attention divisée, c'est-à-dire lorsque ces deux tâches étaient réalisées

simultanément, les données d'imagerie montrent une augmentation de l'activité dans le gyrus frontal médian gauche et dans le cortex préfrontal ventromédian droit. Les auteurs proposent que cela corresponde à la désactivation du DMN lors de la réalisation de tâches dirigées vers un but. Il est à noter également dans cette étude que, bien que les TR soient plus lents dans les essais avec distracteurs suggérant que ceux-ci capturent l'attention des participants de manière automatique, les auteurs n'ont pas retrouvé d'augmentation de l'activité fronto-pariétale ventrale supposée associée à la capture attentionnelle automatique (Salo et al., 2017).

**En résumé, nous pouvons distinguer deux réseaux fronto-pariétaux impliqués dans l'orientation attentionnelle, un réseau attentionnel dorsal impliqué dans l'orientation volontaire de l'attention et un réseau attentionnel ventral impliqué dans la réorientation attentionnelle et le filtrage de distracteurs. Mais de plus en plus d'arguments laissent finalement penser que ceux-ci ne seraient pas indépendants mais fonctionneraient de manière complémentaire pour permettre un contrôle attentionnel flexible et adapté, la JTP pouvant être la structure commune permettant la communication entre les deux réseaux.**

## **2.2. Substrats neurobiologiques de l'activation**

Comme décrit dans la section 1.1 (chapitre 4), la fonction d'activation recouvre différents états en fonction du niveau de réactivité maintenu par le sujet, allant de l'alerte phasique à l'attention soutenue. Le système noradrénergique originaire du *locus coeruleus* jouerait un rôle crucial dans l'état d'alerte (Posner & Petersen, 1990). Il a été montré qu'un signal avertisseur était accompagné par une activité dans le

*locus coeruleus* (Aston-Jones & Cohen, 2005) et qu'une modulation du système noradrénergique par des agonistes ou antagonistes entraînerait une modulation des effets du signal avertisseur, c'est-à-dire les améliorerait ou les altérerait, respectivement.

Dans les années 90, les études réalisées en imagerie fonctionnelle ont convergé vers l'idée que le développement et le maintien de la vigilance et/ou attention soutenue reposait sur l'implication d'un réseau situé dans l'hémisphère droit (pour revue, voir Sturm & Willmes, 2001). Ce réseau comprend principalement le cortex cingulaire antérieur (CCA), le cortex frontal dorsolatéral (CFDL), le cortex pariétal inférieur (CPI), en connexion réciproque avec le thalamus et le *locus coeruleus*. Le CCA, considéré comme le centre d'anticipation des actions et de la préparation attentionnelle et le CFDL exerceraient un contrôle cognitif descendant de type « *top-down* » sur l'activation noradrénergique des structures du tronc cérébral. Ce contrôle serait effectué par l'intermédiaire du noyau réticulaire du thalamus qui est connecté aux régions corticales frontales (pour revue, voir Sturm & Willmes, 2001). Plus récemment, Sadaghiani et D'Esposito (2015) ont manipulé de façon séparée les demandes d'attention sélective et de vigilance tonique grâce à un paradigme de discrimination de fréquences en continu. Leur étude a montré que l'activité du réseau cingulo-operculaire, composé de l'insula antérieure, du CCA et du thalamus, et la connectivité entre les structures de ce réseau augmentaient quand la tâche devenait plus exigeante d'un point de vue de la vigilance (vitesse de présentation des cibles plus élevée). Ils ont alors conclu que le rôle fonctionnel du réseau cingulo-operculaire était spécifiquement relié au maintien de la vigilance tonique et de l'alerte tonique.

### 3. Attention et inhibition

Le lien entre attention et inhibition semble intéresser de plus en plus d'auteurs et les arguments en faveur d'un rôle de l'attention dans l'inhibition sont d'origine diverse. Par exemple, il a été proposé que l'attention et, en particulier, l'attention sélective, autrement dit la capacité à se focaliser sur un stimulus spécifique et à ignorer les autres stimuli ou distracteurs, constituerait dans la petite enfance l'un des premiers éléments sur lequel les fonctions exécutives, telles que la mémoire de travail ou le contrôle inhibiteur, se construisent lorsque les enfants grandissent (Garon et al., 2008; Hendry et al., 2016).

Par ailleurs, certaines études qui se sont intéressées à l'effet du MPH sur les symptômes du TDAH ont permis de montrer que cette substance améliorait à la fois l'attention et les processus inhibiteurs. Dans une étude évaluant l'effet du MPH sur l'inhibition de réponse lors d'une tâche de Stop (Pauls et al., 2012), il a été montré que le MPH améliorait la performance et donc l'inhibition mais modulait également l'activation du cortex frontal inférieur droit, dont on sait qu'il est impliqué dans l'inhibition mais aussi dans la gestion attentionnelle (Hampshire et al., 2010; Perri et al., 2015; Sharp et al., 2010). Les auteurs ont alors conclu que les effets du MPH sur l'inhibition de réponse seraient probablement dus à son influence sur les mécanismes attentionnels.

Ensuite, si l'on considère l'ensemble des structures citées précédemment comme étant impliquées dans les processus attentionnels et celles citées dans le chapitre 2 (section 2) comme étant impliquées dans le contrôle cognitif, on se rend compte qu'il y a un fort recouvrement. En effet, des structures semblent impliquées à la fois dans l'attention et l'inhibition comme le CFI droit, impliqué dans l'inhibition (Aron et al., 2004; Hampshire et al., 2010) et l'attention soutenue (Hampshire et al.,

2010; Shallice et al., 2008) ou l'AMS considérée comme une région clef de l'inhibition et de l'attention sélective (Chen et al., 2010; Hahn et al., 2008; Leung & Cai, 2007; Perri, 2020). Sur cette base, des modèles récents ont intégré l'attention dans le contrôle inhibiteur. Par exemple, certains auteurs comme Perri (2020) ont repris le modèle dualistique du contrôle inhibiteur de Braver et collaborateurs (2008), qui dissocie les processus inhibiteurs en deux types d'inhibition : l'inhibition proactive qui a lieu avant l'apparition du stimulus, durant l'étape de préparation, et l'inhibition réactive qui est mise à l'œuvre directement après l'apparition d'un stimulus, et ont proposé que l'inhibition soit un processus unitaire plutôt qu'un processus à deux modes (proactif et réactif), reposant principalement sur différents processus attentionnels. Ainsi, dans son modèle du « contrôle inhibiteur attentionnel », Perri (2020) propose que le contrôle inhibiteur soit une fonction exécutive unitaire implémentée par l'attention soutenue et sélective. Ce modèle, principalement basé sur des données physiologiques, suggère donc qu'il existe des connexions intrinsèques entre les contrôles attentionnels et inhibiteurs. Selon celui-ci, l'attention soutenue et sélective pourraient moduler l'inhibition différemment tout au long de la tâche (c'est-à-dire avant et après présentation du stimulus).

#### **4. Attention et contrôle de l'interférence**

En ce qui concerne les liens entre attention et contrôle de l'interférence, les études sur le sujet se sont d'abord majoritairement intéressées au rôle de l'attention sélective dans la genèse du conflit. Deux positions principales se sont opposées. Certains auteurs pensent que l'attention n'est pas nécessaire à la genèse de l'effet d'interférence (Hommel, 1994) car, selon eux, les réponses ipsilatérales au stimulus sont activés automatiquement par la position du stimulus (Kornblum et al., 1990;

Simon, 1969). Ainsi l'effet d'interférence serait lié à des problèmes de sélection de la réponse ou plus précisément à l'activation automatique des codes de réponses induite par la position du stimulus, ne nécessitant pas d'attention. D'autres auteurs, au contraire, suggèrent que l'attention est nécessaire à la genèse de l'effet d'interférence (Melara et al., 2008). Leur hypothèse est que l'attention est nécessaire pour générer le code spatial qui sous-tend la sélection de la réponse (Stoffer & Umiltà, 1997 : Théorie du déplacement de l'attention du codage spatial). Une étude utilisant l'EEG a plus récemment apporté des arguments électrophysiologiques en faveur de cette hypothèse (Malera et al., 2008). Les résultats ont montré que l'effet d'interférence dépendait de la quantité d'attention accordée à la position du stimulus (attribut non pertinent), comme indexée par l'augmentation d'amplitude de la composante N1, considérée reflétée la quantité d'attention accordée au traitement du stimulus, dans les essais incongruents.

En revanche, peu d'études se sont intéressées au lien entre l'attention et la suppression de la réponse automatique activée lors d'une tâche de conflit par l'attribut non pertinent du stimulus. A ma connaissance, les deux principales sont celles de Ward et collaborateurs (2005) et celle de Suarez et collaborateurs (2015b). Dans la première, les auteurs ont réalisé deux expériences dans lesquelles ils ont utilisé une tâche de temps de réaction proche de la tâche de Simon dans laquelle les sujets doivent répondre en fonction de la couleur d'une lettre cible qui apparaît à droite ou à gauche de l'écran, et en plus au milieu d'un nombre variable de lettres non-cibles. Ils ont ainsi pu manipuler, dans l'expérience 1, le délai entre le début de la présentation des stimuli et la sélection de la cible (en variant le nombre de distracteurs) et, dans l'expérience 2, le délai entre la sélection de la cible et la réponse (en décalant la présentation de la lettre cible et de sa couleur). Grâce à ce

protocole, les auteurs ont montré que l'attention sélective était nécessaire à la suppression de l'activation automatique. Dans la seconde, les auteurs ont utilisé le protocole de double-tâche, dans lequel les sujets devaient réaliser simultanément une tâche de Simon et une tâche secondaire, pour réduire les ressources attentionnelles disponibles pour réaliser la tâche de Simon. Ils ont ainsi montré que l'inhibition de la réponse automatique pouvait être supprimée dans certaines conditions de double-tâche. Les auteurs ont proposé que la suppression sélective soit sous contrôle attentionnel et puisse dépendre de ressources attentionnelles spécifiques qu'il reste à déterminer. Cela a été l'objectif de la contribution expérimentale 5.

## 5. Déficits attentionnels dans le TDAH

On sait que les enfants avec un TDAH ont des difficultés attentionnelles, mais ce qui est moins clair, c'est de savoir quels sont les types de processus attentionnels particulièrement touchés. La plupart des études montrent que les enfants/adolescents avec un TDAH présentent des déficits d'attention soutenue (Hanisch et al., 2004; Konrad et al., 2004; Medina et al., 2010; Nichols & Waschbusch, 2003; Tsal et al., 2005), même si ce n'est pas le cas de toutes (Tucha et al., 2009). Pour les autres types d'attention, ils sont rarement étudiés avec des protocoles expérimentaux précis et les données de la littérature reposent plus souvent sur des données issues de tests neuropsychologiques pas toujours très sélectifs. Dans l'étude de Tsal et collaborateurs (2005) qui évalue 4 fonctions attentionnelles (attention sélective, attention exécutive, attention soutenue et orientation de l'attention), les résultats montrent que les enfants avec un TDAH présentent un déficit dans toutes les fonctions attentionnelles évaluées mais que le

déficit est plus marqué pour l'attention soutenue. L'étude de Hanish et collaborateurs (2004) proposent que les déficits attentionnels sont différents selon l'âge des enfants. Les études s'intéressant aux effets du MPH suggèrent que celui-ci améliore l'attention soutenue (Hanish et al., 2004 ; Rubia et al., 2009b). Konrad et collaborateurs (2004) qui ont étudié l'effet dose rapportent un effet dose pour l'attention soutenue et l'attention focalisée, mais aucun effet sur l'attention divisée. Tucha et collaborateurs (2006) confirment l'effet positif du MPH sur la vigilance et l'attention sélective mais également dans les tâches évaluant l'attention divisée, à la différence de ce qui est rapporté dans l'étude de Konrad et collaborateurs (2004).

Les données comportementales n'offrent donc pas un paysage très cohérent. Mais de manière intéressante, il a été montré que certaines techniques comportementales visant à réguler l'attention soutenue, comme la technique SAT (« *Self-alert training* ») permettait d'améliorer le comportement global des sujets avec un TDAH. Le principe est d'apprendre aux participants à augmenter leur éveil de façon transitoire pour compenser les diminutions périodiques du contrôle attentionnel endogène qui entraînent des pertes d'attention momentanées. Il a été montré qu'après entraînement, les jeunes adultes avec un TDAH parvenaient à moduler leur niveau d'éveil durant une tâche d'attention soutenue et augmentaient leur performance jusqu'à les rendre comparables à celles des contrôles (O'Connell et al., 2008). De la même manière, la pratique de l'exercice physique pourrait également être une technique visant à améliorer le maintien de l'attention soutenue. Medina et collaborateurs (2010) ont montré une amélioration de la performance dans une tâche d'attention soutenue (CPT) chez des enfants/adolescents avec un TDAH après avoir fait 30 minutes d'exercice physique sur un tapis roulant, et ceci indépendamment de l'effet de la médication.

D'un point de vue neurobiologique, plusieurs études s'intéressant à l'attention soutenue ont révélé une réduction d'activation dans le cortex frontal inférieur, le cortex préfrontal dorsolatéral, l'insula, le striatum, le thalamus, le lobe pariétal inférieur et le cervelet, et une augmentation d'activation dans les régions du DMN incluant le cortex cingulaire antérieur, le cortex cingulaire postérieur et le *precuneus* (Christakou et al., 2013; Hart et al., 2013; Rubia, 2018; Rubia et al., 2019). La prise de MPH par des adolescents avec un TDAH normaliserait la sous-activation de ces structures et hyper-régulerait l'activité du cortex temporal supérieur médian, de la partie rostrale du *precuneus* et du cortex préfrontal ventrolatéral gauche (Kowalczyk et al., 2019) et, en outre, cette amélioration de l'activité fonctionnelle serait couplée à une amélioration de la performance. Il a également été rapporté une réduction d'activation dans le cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral ainsi que dans le cortex cingulaire et le noyau caudé chez l'adolescent avec un TDAH engagé dans une tâche d'attention sélective (Rubia et al., 2009c ; 2011b).

**En résumé, même si les données ne sont pas toujours cohérentes, certainement à cause de la diversité des tâches et tests utilisés pour évaluer les fonctions attentionnelles et peut-être d'un manque de cadre théorique précis pour interpréter les données, le déficit d'attention soutenue semble être le plus souvent rapporté et il pourrait être amélioré par la prise de MPH.**

## Contributions expérimentales

Durant mon travail de thèse, je me suis intéressée au contrôle de l'interférence des enfants et adolescents avec un trouble de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Comme énoncé dans l'introduction, le contrôle de l'interférence, étudié en situation de laboratoire grâce aux tâches de conflit dont la tâche de Simon, implique au moins deux processus : l'activation d'une réponse automatique engendrée par l'attribut non pertinent du stimulus et sa suppression. Etudier le contrôle de l'interférence grâce à la tâche de Simon est donc un bon moyen pour étudier le symptôme d'impulsivité des patients avec un TDAH, l'impulsivité étant définie comme la prédisposition à réagir de façon automatique à des stimulations internes ou externes bien que ces réactions ne soient pas adaptées à la situation et puissent, par exemple, avoir des conséquences négatives. Selon DeYoung et collaborateurs (2011) une action impulsive dépend de deux processus indépendants : d'une part, la force de déclenchement d'une action automatique que l'on appelle une impulsion et, d'autre part, la capacité à inhiber cette impulsion. Sur le plan expérimental, la tâche de Simon (Simon, 1969) interprétée dans le cadre théorique du modèle dit de la « suppression de l'activation » (Ridderinkhof, 2002a), offre un cadre conceptuel et expérimental puissant et précis pour étudier l'expression et la suppression des actions impulsives. C'est donc dans ce cadre que se sont inscrits mes travaux car étudier le contrôle de l'interférence chez des individus avec un TDAH semble un bon moyen pour mieux comprendre comment leur contrôle de l'impulsivité est affecté.

Mon travail s'est organisé autour de deux axes d'études. Le premier axe concerne l'étude des capacités de contrôle de l'interférence chez les jeunes

adolescents présentant un TDAH. Dans ce cadre, j'ai réalisé plusieurs études qui se sont déroulées, d'une part, au sein du service de Psychiatrie infanto-juvénile de l'hôpital Salvator à Marseille et, d'autre part, en collaboration avec l'Université de Baranquilla, en Colombie. Ces études ont eu pour objectif d'étudier l'effet 1/ du TDAH, 2/ du Méthylphénidate, 3/ d'un programme de thérapie comportementale centré sur les processus attentionnels et 4/ de la motivation sur les capacités de contrôle de l'interférence des enfants avec un TDAH. Grâce à des outils spécifiques développés au sein de mon équipe et auxquels je me suis formée (analyse des activités électromyographiques, analyse dynamique de la performance), j'ai pu étudier de manière dissociée les deux processus indépendants mis en jeu dans le contrôle de l'interférence.

Ces travaux ont permis de mettre plusieurs points en évidence. Premièrement, le TDAH dégrade le contrôle de l'interférence en augmentant la propension à déclencher une réponse automatique et également en diminuant la capacité à l'inhiber (Article 1 soumis à *Cognitive Neuropsychology* et actuellement en révision). Deuxièmement, le méthylphénidate améliore les capacités d'inhibition mais ne diminue pas la propension à activer des réponses automatiques (Article 1 soumis à *Cognitive Neuropsychology* et actuellement en révision). Troisièmement, l'utilisation d'indices physiologiques issus de l'électromyographie de surface a permis d'évaluer de manière directe la propension à déclencher et supprimer une réponse automatique chez des enfants et adolescents avec un TDAH. Les principaux résultats ont confirmé que l'altération du contrôle de l'interférence chez les enfants avec un TDAH est due à la fois à une augmentation du nombre de réponses automatiques et à une diminution de la capacité à supprimer celles-ci (Article 2 soumis à *Neuropsychology* et actuellement en révision). Quatrièmement, la thérapie

comportementale développée dans le service de Psychiatrie infanto-juvénile de l'Hôpital Salvator diminue le nombre de réponses automatiques et améliore les capacités d'inhibition (Article 3 soumis à *L'Encéphale*). Enfin, la manipulation de la motivation par l'utilisation d'un feed-back positif augmente la propension à déclencher des réponses impulsives mais améliore leur inhibition (Article 4 en préparation pour soumission à *Cognitive and Affective Behavioral Neuroscience*).

Le deuxième axe s'est intéressé de manière un peu plus directe aux liens entre attention et inhibition. Dans ce cadre, j'ai étudié les capacités d'inhibition de jeunes adultes sains en situation de restriction attentionnelle, à l'aide du paradigme de double-tâche. Cinq expériences complémentaires ont été réalisées au cours de cette étude et les résultats sont plutôt en faveur d'un rôle de l'attention dans l'inhibition (article 5 soumis à *Quarterly Journal of Experimental Psychology*).

L'ensemble de ces travaux a permis de mieux comprendre non seulement la physiopathologie du TDAH et le contrôle de l'interférence mais également les liens entre attention, motivation et contrôle de l'interférence.

## Articles

1. Grandjean, A., Suarez, I., Miquee, A., Da Fonseca, D., Casini, L. Dissociable effects of ADHD and Methylphenidate treatment on the capture and the inhibition of impulsive actions. Soumis à *Cognitive Neuropsychology* et actuellement en révision
2. Grandjean, A., Suarez, I., Diaz, E., Spieser, L., Burle, B., Blaye, A., Casini, L. Stronger impulse capture and impaired inhibition of prepotent actions in children with ADHD: an electromyographic study. Soumis à *Neuropsychology* et actuellement en révision
3. Grandjean, A., Suarez, I., Da Fonseca, D., Casini, L. Amélioration de l'expression et suppression des actions impulsives chez des adolescents avec un TDAH ayant suivi une thérapie cognitive comportementale. Soumis à *L'Encéphale*
4. Grandjean, A., Suarez, I., Da Fonseca, D., Casini, L. Effect of a positive feedback on interference control in adolescents with ADHD. En préparation pour soumission à *Cognitive and Affective Behavioral Neuroscience*
5. Grandjean, A., Suarez, I., Casini, L. The effect of attentional restriction on the selective suppression in the Simon task. Soumis à *Experimental Psychology*

## **Article 1: Dissociable effects of ADHD and Methylphenidate treatment on the capture and the inhibition of impulsive actions**

### ***Effets du TDAH et du Méthylphénidate sur la capture et l'inhibition des actions impulsives***

La plupart des études rapportent que les adolescents avec un TDAH présentent des performances dégradées lors de la réalisation des tâches de conflit. Ces difficultés sont souvent interprétées comme étant dues à un déficit d'inhibition, mais la résolution du conflit dépend à la fois de la capacité à supprimer les actions automatiques mais aussi de la propension à les activer. Or, dans la majorité des études, ces deux processus ne sont pas dissociés. La tâche de Simon interprétée dans le cadre théorique du modèle « activation-suppression » (Ridderinkhof, 2002) offre un outil conceptuel et expérimental puissant et précis pour étudier l'expression et la suppression de ces actions automatiques. Nous nous sommes donc placés dans ce cadre pour étudier l'impact du TDAH, d'une part, et du MPH, d'autre part, sur l'expression et la suppression des actions automatiques (appelées actions impulsives dans cet article).

Pour cela nous avons comparé les performances de trois groupes d'adolescents réalisant une tâche de Simon : 25 adolescents avec un TDAH non traité (12-15 ans; âge moyen = 13,6; 11 garçons), 20 adolescents avec un TDAH traité au MPH (10-16 ans; âge moyen = 13,9; 14 garçons) et 20 adolescents au développement typique (11-15 ans; âge moyen = 13,7; 9 garçons). Nous faisons l'hypothèse que le contrôle de l'interférence est perturbé chez les adolescents avec un TDAH non traité mais amélioré chez les adolescents traités au MPH.

Les résultats ont montré, premièrement, que les adolescents avec un TDAH non traité présentaient un déficit du contrôle de l'interférence dû à la fois à une plus

grande propension à activer des réponses automatiques et des difficultés pour les supprimer et, deuxièmement, que le MPH réduisait le déficit du contrôle de l'interférence en améliorant l'inhibition sélective sans réduire la force de la capture automatique.

*Running head: ADHD, MPH and Interference control*

**Word count:** 8624 (all included)

**Dissociable effects of ADHD and Methylphenidate treatment on the capture and the inhibition of impulsive actions**

Aurélie Grandjean<sup>1,2</sup>, Isabel Suarez<sup>3</sup>, Aline Miquee<sup>4</sup>, David DaFonseca<sup>4</sup>, Laurence Casini<sup>1,2</sup>

1. Aix Marseille Univ, CNRS, LNC, Laboratoire de Neurosciences Cognitives, Marseille, France  
3 place Victor Hugo  
13331 Marseille cedex 3, France

2. Aix Marseille Univ, CNRS, FR 3C, Marseille, France  
3 place Victor Hugo  
13331 Marseille cedex 3, France

3. Universidad del Norte, Departamento de Psicología, Barranquilla, Colombia  
Km. 5 Vía Puerto Colombia  
Barranquilla, Colombia

4. Child and Adolescent Psychiatry Unit, Hôpital Salvator, Marseille, France  
249 Boulevard de Sainte-Marguerite  
13009 Marseille

**Corresponding author :** Laurence Casini

*Address :* LNC, FR 3C, Case C

3 place Victor Hugo

13331 Marseille cedex 3, France

*e-mail :* laurence.casini@univ-amu.fr

*Phone :* 33 4 13 55 09 41

*fax :* 33 4 13 55 09 58

**Abstract (135 words)**

The deficit in “interference control” commonly reported in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) could be due to at least two distinct processes, which are not disentangled in most studies: a larger susceptibility to activating prepotent response impulses and a deficit in suppressing them. In this study, we investigated the effect of 1/ADHD and 2/ MPH, on these two components of interference control.

We compared interference control between children with ADHD without medication, children with ADHD under methylphenidate (MPH), and typically developing children performing a Simon conflict task.

The main findings were that 1/ children with ADHD were more susceptible to reacting impulsively but less efficient at suppressing impulsive actions than typically developing children, and 2/ MPH improved the selective inhibition of impulsive actions but did not modify the strength of response impulse activation.

**Key-words:** ADHD; interference control; methylphenidate; activation-suppression model, Simon task

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is considered one of the most common developmental disorders diagnosed in childhood. It is characterized by symptoms of inattention, hyperactivity, and impulsivity (American Psychiatric Association, 2000) that lead to severe impairments across cognitive, behavioral, and interpersonal domains, resulting in great difficulties in school learning and social and familial relationships.

Several authors described ADHD as a disorder of executive functioning (Barkley, 1997; Sergeant, Geurts, & Oosterlaan, 2002). Response inhibition is a key component of executive functioning and is required when suppressing prepotent but inappropriate responses. Difficulties in inhibiting prepotent actions have been investigated in children with ADHD with motor inhibition tasks (such as go-no go tasks, or stop tasks), but also with conflict tasks (such as Eriksen tasks, Simon tasks, or Stroop tasks), in which an automatic response (also called response impulse) triggered by irrelevant parameters of the stimuli needs to be suppressed to the benefit of the response required by the rule of the task. Most of the studies (for an overview, see Mullane, Corkum, Klein, & McLaughlin, 2009) but not all (Van Mourik et al., 2009) have found that children with ADHD manifest poor performance in conflict tasks. Lower accuracy rates, longer and more variable reaction times (RTs) (Cao et al., 2013; Homack & Riccio, 2004; Tsal, Shalev, & Mevorach, 2005), and larger interference effects (Jonkman et al., 1999) were usually reported.

Several studies have highlighted the role of frontal-basal ganglia circuitry in selecting and inhibiting impulsive actions (Fortsmann et al., 2008; Fortmann, van den Wildenberg, & Ridderinkhof, 2008; Hazeltine, Poldrack, & Gabrieli, 2000; Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004; Ridderinkhof, van den Wildenberg, Segalowitz, & Carter, 2004). Imaging studies of ADHD that report a dysfunction of the prefrontal cortex and its connections, especially with the basal ganglia (Bush et al., 1999; Dickstein, Bannon, Castellanos, & Milham, 2006; Durston, Van Belle, & De Zeeuw, 2011; Konrad & Eickhoff, 2010; Rubia et al., 2010; Vaidya et al., 2005) support the plausibility that resolving response conflict might be impaired in individuals with ADHD.

Furthermore, the symptoms of ADHD (inattention, hyperactivity and impulsivity) are usually improved under Methylphenidate (MPH) (for review, see Wilens, 2003), which is one of the most frequently prescribed treatments for ADHD. It is hypothesized that MPH would block the dopamine transporter molecules (DAT) and DA reuptake (Solanto, 1998; Volkow et al., 2001, 2002b, 2002c, 2005). It would mainly act by increasing the inhibitory influences of frontal cortical activity on subcortical structures (Zametkin & Rapoport, 1987). Studies by positron emission tomography (PET) have revealed that the highest concentrations of MPH

were found in basal ganglia, and more specifically in striatum rich in DAT molecules (Madras, Miller & Fischman, 2005; Swanson & Volkow, 2002; Volkow et al., 2002b, 2002c). Therefore, it is plausible that MPH reduces ADHD symptoms (Cantwell, 1996; Volkow et al., 2002a) by increasing the level of extracellular dopamine (DA) in the basal ganglia and frontal cortex (Madras, Miller & Fischman, 2005; Rubia et al., 2011; Volkow et al., 1995; 2001).

Through neuromodulation of fronto-striato-cerebellar circuits, DA could play a critical role in prefrontal-dependent executive functions often reported to be suboptimal in individuals with ADHD (Del campo, Chamberlain, Sahakian, & Robbins, 2011) but improved by MPH (Cantwell, 1996; Ridderinkhof, Scheres, Oosterlaan, & Sergeant, 2005). Control of interference involved in conflict tasks, which seems particularly weak in children with ADHD (Cao et al., 2013; Crone, Jennings, & Van der molen, 2003; Homack & Riccio, 2004; Jonkman et al., 1999; Mullane, Corkum, Klein, & McLaughlin, 2009; Tsal, Shalev, & Mevorach, 2005), could be due to a deficit associated with striato-frontal dopaminergic projections, which seem to play a critical role in executive control (Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004).

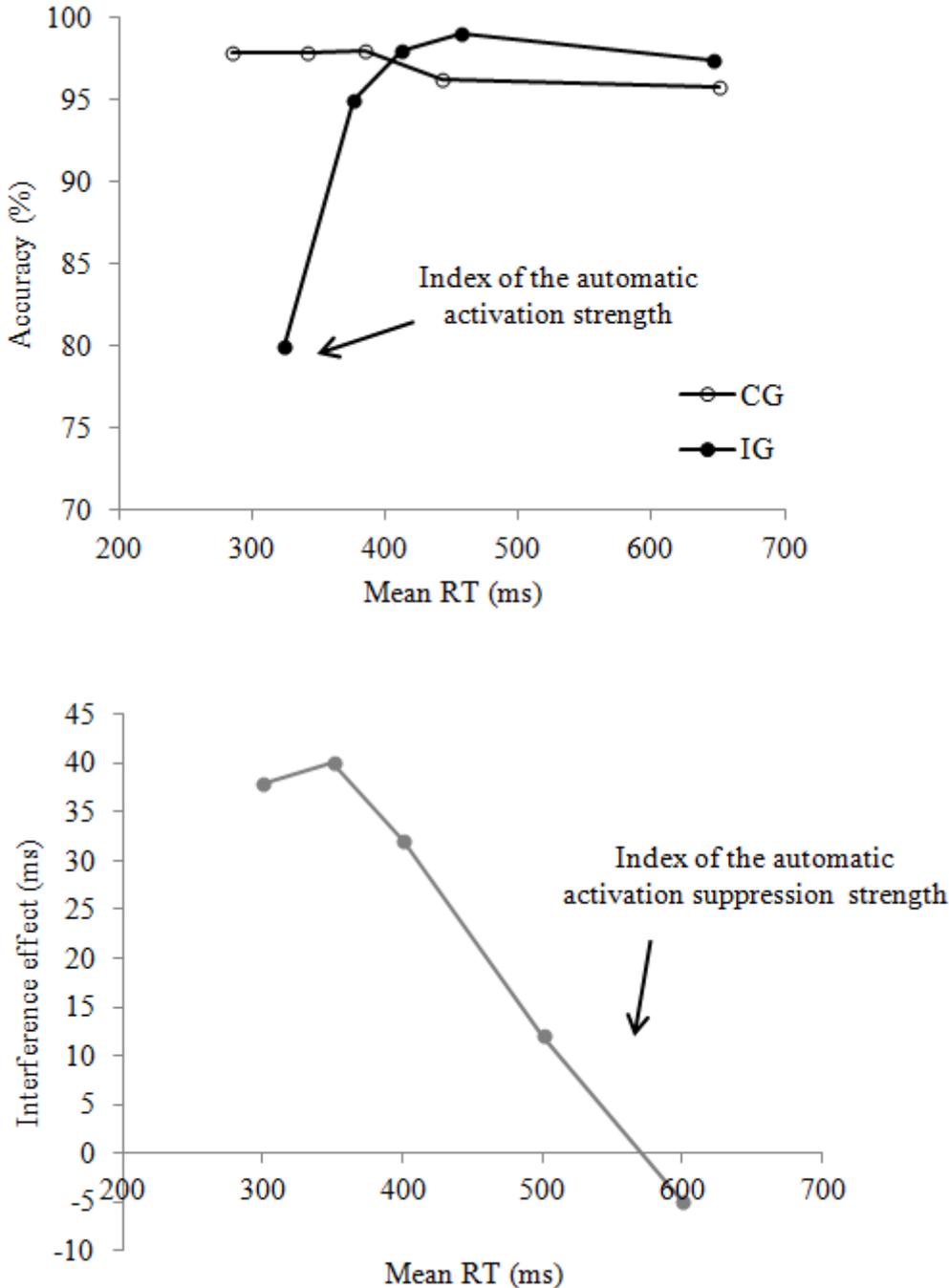
The difficulties of these children in conflict tasks may be due not only to a deficit in suppressing response impulse, but also to a larger susceptibility to activate automatic responses. These two processes are not disentangled in most of studies, in which performance is analyzed in terms of mean RT, accuracy rate, and interference effect only.

The well-known Simon task (Simon, 1969) interpreted in the theoretical framework of the Activation-Suppression model (Ridderinkhof, 2002) provides a very powerful experimental and conceptual context for investigating the expression and suppression of action impulses and therefore for investigating the control of interference. In the color Simon RT task, participants are required to choose between a right or a left response, depending on the color of a stimulus presented to either the right or the left of a central fixation point. Although the stimulus position is irrelevant to the task, performance—expressed in terms of mean RT and error rate—is better when the required response spatially corresponds to the stimulus location (congruent trials, CGs) than when it does not correspond (incongruent trials, IGs). A widely accepted interpretation of the interference effect is that the stimulus location (which is irrelevant for the task) automatically triggers a response impulse in the ipsilateral hand via a fast route, while the stimulus color (which is the relevant information) must be translated into the required response according to task instructions via a slower controlled processing route (de Jong, Liang and Lauber, 1994; Kornblum, 1994; Kornblum, Hasbroucq, & Osman, 1990; Proctor, Lu, Wang, & Duta, 1995). Therefore, in incongruent trials, the

impulse triggered by the irrelevant location activates the non-required response in the ipsilateral hand, which then competes with the required one (contralateral to the stimulus). This competition is thought to be at the origin of the performance impairment.

Ridderinkhof (2002) extended the dual-route hypothesis by proposing the Activation-Suppression model which allows for dissociating two temporally distinct cognitive processes that are masked in analyses of mean interference effects: The expression of impulse capture and the inhibitory control. This model assumes that the impulse capture triggered by the irrelevant location of the stimulus would occur very quickly after the onset of the stimulus and it further adds an active suppression of the inappropriate impulse response that would need time to get in place and reduce the interference generated by the stimulus location (Ridderinkhof, 2002). Therefore, the model enables two predictions. First, if the suppression of the automatic response is progressive and then takes time to be efficient, it can be assumed that it has no time to build up for the shortest RTs, and hence, more errors can be expected, namely fast errors. Consequently, the strength of impulse capture should then be reflected in the proportion of fast errors, which can be evaluated by plotting accuracy rates against RT (known as conditional accuracy functions, CAF; Suarez et al., 2015; Van den Wildenberg et al., 2010; van Wouve et al., 2015; Wylie et al., 2010, 2012, 2013). On the other hand, inhibitory control should be more evident during slower responses when the inhibition of the automatic response becomes more fully engaged, and the difference between the congruent and incongruent trials, that is the interference effect, should decrease. The pattern of reduced interference can be observed by plotting the difference between incongruent RTs and congruent RTs, which reflects the magnitude of interference effects as a function of response speed (so-called delta plots). The interference effect decrease in the longest RTs can be considered a reliable measure of the efficiency of the inhibition (Suarez et al., 2015; Suarez, Vidal, Burle, & Casini, 2015; Ridderinkhof, 2002; Ridderinkhof et al., 2004; Van den Wildenberg et al., 2010; Van Wouve et al., 2016; Wylie et al., 2010, 2013). Consequently, according to the activation-suppression model, the slope of the Simon effect at the longest RTs provides a measure of inhibitory control, whereas the first point of the distribution analysis of the accuracy rate in incongruent trials, corresponding to the proportion of fast errors, provides a measure of the strength of impulse capture (Figure 1). Several studies using both non-clinical and clinical populations provide empirical support for this assertion (Burle et al., 2002; Ridderinkhof, Scheres, Oosterlaan, & Sergeant, 2005; Suarez et al., 2015; Suarez, Vidal, Burle, & Casini, 2015; Van Wouve et al., 2016; Wijnen & Ridderinkhof, 2007; Wylie, Ridderinkhof, Eckerle, & Manning, 2007; Wylie et al., 2009, 2010, 2012, 2013; for review,

see Ridderinkhof, Wylie, & van den Wildenberg, 2011; Van den Wildenberg et al., 2010).



**Figure 1.** Example of a distributional analysis of performance with five quantiles. (a) Conditional accuracy functions (CAF) for congruent (white circles) and incongruent (black circles) trials. (b) Delta plot representing the interference effect as a function of the response speed.

The aims of the study were to determine how the expression and suppression of impulse actions are affected by 1/ ADHD and 2/ methylphenidate treatment to better understand both the physiopathology of ADHD and the neural mechanisms and processes involved in interference control. We compared the performance of three groups of children when they were engaged in a Simon RT task: children diagnosed with ADHD who had never received medication, children diagnosed with ADHD while under MPH, and control children (typically developing peers). Our hypothesis was that the control of interference should be impaired in children with ADHD but improved by MPH because of the putative effects of this molecule on the DA system. Moreover, based on the data of the only study that used distributional analyses to study interference control in children with ADHD performing an Eriksen task, we expected that MPH improved response inhibition but not automatic response activation (Ridderinkhof, Scheres, Oosterlaan, & Sergeant, 2005).

## 1. Material and methods

### 1.1. Participants

Sixty-five children participated in this study: 25 untreated children with ADHD (aged 12–15; mean = 13.6; 11 males), 20 children with ADHD treated with MPH (aged 10–16; mean = 13.9; 14 males), and 20 control children (aged 11–15; mean = 13.7; 9 males). Demographic data are presented in Table 1.

**Table 1:** Demographic variables for the three groups (mean and standard error of the mean, SEM). IQ = Intellectual quotient; Attention symptoms and Impulsivity/Hyperactivity symptoms were assessed by using the Conner’s Parent Rating scales.

	Untreated ADHD children (n = 25) Mean (sem)	ADHD children with MPH (n = 20) Mean (sem)	Control group (n = 20) Mean (sem)	Untreated ADHD children <i>versus</i> Control $t_{43} =$	MPH- ADHD children <i>versus</i> Control $t_{38} =$
Age (years)	13.6 (0.5)	13.9 (0.4)	13.7 (0.4)	.64, $p=.52$	.71, $p=.48$
IQ	98.25 (4)	102 (5.8)	101.1 (2.4)	.38, $p=.7$	.34, $p=.73$
Attention (T-score)	85.4 (4.8)	79.9 (2.8)	46 (1.8)	7.7, $p<.001$	6.6, $p<.001$
Impulsivity/Hyperactivity (T-score)	79.8 (6.2)	74.8 (4)	45.6 (1.9)	6.16, $p<.001$	6.03, $p<.001$

### 1.1.1. Selection procedure for the ADHD group

Children with ADHD were recruited from a sample of patients who had been referred to the Department of Child and Adolescent Psychiatry (Salvator Hospital, Marseille, France) by a pediatrician or a child psychiatrist.

They all met the DSM IV diagnostic criteria for ADHD (American Psychiatric Association, 2000). The assessment was made on the basis of a semi-structured clinical diagnostic interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version; K-SADS-PL) conducted with parents and children separately by child psychiatrists. The K-SADS-PL has been used extensively to make diagnostic decisions based on DSM criteria and has previously been validated in children from 6 to 17 years old (Kaufman, Birmaher, Brent, Rao, & Ryan, 1997).

The Conner's Parent and Teacher Rating Scales (Conners, 1969) were also included as additional measures of ADHD. These were completed either by the clinical referral or the parents of the participants. Diagnosis was performed by trained child psychiatrists specialized in ADHD. The full history of the child's development and academic performance, an interview with parents and child, and behavioral observations served to confirm the diagnosis.

For this study, in order for the ADHD groups to be as homogeneous as possible but also not reduced to only one symptom (impulsivity or attention), all children met the criteria for the combined subtype. Moreover, exclusion criteria were the following: 1/ IQ inferior to 80; 2/ evidence of a neurological disorder such as epilepsy; 3/ associated medical disorders; 4/ history or evidence of psychosis; and 5/ absence of parental consent. The IQ was evaluated with the short form of the French Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-V) (Wechsler, 2005), including four subtests: similarities and vocabulary tests to estimate verbal IQ and matrices and concept identification to estimate performance IQ. The working memory index was also assessed by using three items of the WISC-V (Arithmetic, Digit Span, and Letter-Number sequencing).

It has to be noted that children of the untreated group had never received medication. The children of the treated group were all on medication during the experiment and they all took a daily treatment, included on the day of the experiment.

### 1.1.2. Criteria for the control group

The control group comprised 20 typically developing children. They were recruited via local schools in Marseille. They all attended normal classes corresponding to their age. Inclusion criteria were the following: 1/ absence of present or past diagnosis of ADHD determined by

the completion of the Conner's Parent Rating Scale (T-score below the 80<sup>th</sup> percentile); 2/ absence of emotional disturbance or learning disabilities; and 3/ no concurrent treatment with psychotropic medication. They all had an IQ superior or equal to 80. A partial IQ was evaluated on the basis of the same four subtests as those taken by ADHD children. The children were chosen to globally match with the mean age of both groups of children with ADHD (see Table 1).

## 1.2. Procedure of the Simon RT task

### 1.2.1. Stimuli and apparatus

Participants were comfortably seated facing a black computer screen, located 80 cm away, on which stimuli appeared. Responses were given by pressing one of two response buttons with either the right or the left finger. All stimuli and responses were controlled by a computer running t-scope (Stevens, Lammertyn, Verbruggen, & Vandierendonk, 2006). RTs were recorded at the nearest millisecond.

### 1.2.2. Task and procedure

The children's task was to respond as fast and accurately as possible on the basis of the color of the stimulus. After the experimenter had verified that all instructions were understood, subjects first performed 24 randomized trials, corresponding to 12 CGs (response side ipsilateral to stimulus side) and 12 IGs (response side contralateral to the stimulus side), to familiarize themselves with the task and stabilize their performance. Next, four experimental blocks of 48 trials were presented. Each trial started with the appearance of a central fixation point that participants had to fixate during the entire trial. After a delay of 400 ms, a red or a green circle appeared on either the right or the left of the fixation point. Children had to briefly press the left or the right button according to the color, red or green, of the circle. The color-response mapping was balanced across participants.

In each block, there were 24 green and 24 red stimuli. For each color, there were 12 congruent CGs and 12 IGs. The blocks were separated by a pause of 2 minutes. The entire experiment lasted about 25 minutes.

## 1.3. Dynamic analysis of performance

### 1.3.1. Dynamic analysis of interference effect

The dynamic analysis of the interference effect relies on distribution analyses of RTs. The cumulative density functions (CDF) of correct trials were estimated for each participant and

averaged through the so-called “vincentizing” procedure (Ratcliff, 1979; Vincent, 1912): RTs were rank ordered separately for each type of trial (CGs and IGs) and binned into five quantiles of equal frequencies (same number of trials). The mean of each bin was computed and equivalent bins were averaged across participants. Delta plots were constructed by plotting the difference between incongruent and congruent bins as a function of the mean of incongruent and congruent bin values (for more information, see Burle, Possamaï, Vidal, Bonnet, & Hasbroucq, 2002; Ridderinkhof, 2002; Suarez, Vidal, Burle & Casini, 2015). The slope of the last segment of the delta plot was used as an index of the efficiency of the inhibition of automatic responses, as exposed in the Introduction section.

### 1.3.2. Dynamic analysis of error rates

The dynamic analysis of error rates is based on the distributional accuracy analysis. We computed the so-called “conditional accuracy function” (CAF): Correct and erroneous trials were mixed together and the resulting distributions were vincentized as a function of the RT distribution. Five bins (quintiles) were used. For each bin, the proportion of “correct” trials was computed, along with the mean RT of the bin. These data pairs were averaged per bin through participants. This provided the mean accuracy as a function of increasing RTs. The first point of the distribution corresponding to IG trials was used as an index of the strength of vulnerability to activating automatic responses, as exposed in the Introduction section.

## 2. Results

Extreme RT values, either too fast (< 150 ms, also called anticipatory errors) or too slow (> 3 standard deviations) were removed from the analysis. This accounted for fewer than 1% of trials across participants.

The results section includes two parts. In the first part, we present data classically reported in the literature, that is, overall mean RTs and error rates. One two-way ANOVA with the between-subject factor Group (ADHD, MPH-ADHD, and Control) and the within-subject factors Congruency (CG *versus* IG) was performed on both mean RTs and accuracy rates. More precisely, since percentages cannot be submitted to ANOVA directly—as the means and variances of percentages tend to be closely related—accuracy rates were arc-sine transformed before being analyzed (Winer, 1970).

In the second part, we present the two indices computed from distributional analyses. The first one is the accuracy rates for the fastest RT bin of the CAFs which have been demonstrated to be the most sensitive measure of response capture, with stronger capture

reflected by a higher percentage of fast errors. The second one was inferred from the delta plots (which plot the interference effect as a function of RT). It corresponds to the slope between the delta values of the 2 slowest RT bins. It is considered as the most sensitive measure of the response impulse inhibition. More efficient inhibition is reflected by steeper reduction of interference (that is a larger negative-going final delta slope). A one-way ANOVA was performed on the accuracy rate values for the fastest RT bin of the IG CAFs and then t-tests were carried out for pairwise comparisons. For the interference effect, all values derived from the delta plots were first submitted to separate repeated-measures ANOVAs to examine group differences on the entire functions, and more specifically the second order interaction Group x Congruency x Quantiles. Then t-tests were performed on the slope of the last segment of the delta plot to evaluate the efficiency of the inhibition.

Homogeneity of variance was tested for each dependent variable using the nonparametric version of Levene's test of equality of error variances. The error variances between groups were not statistically different.

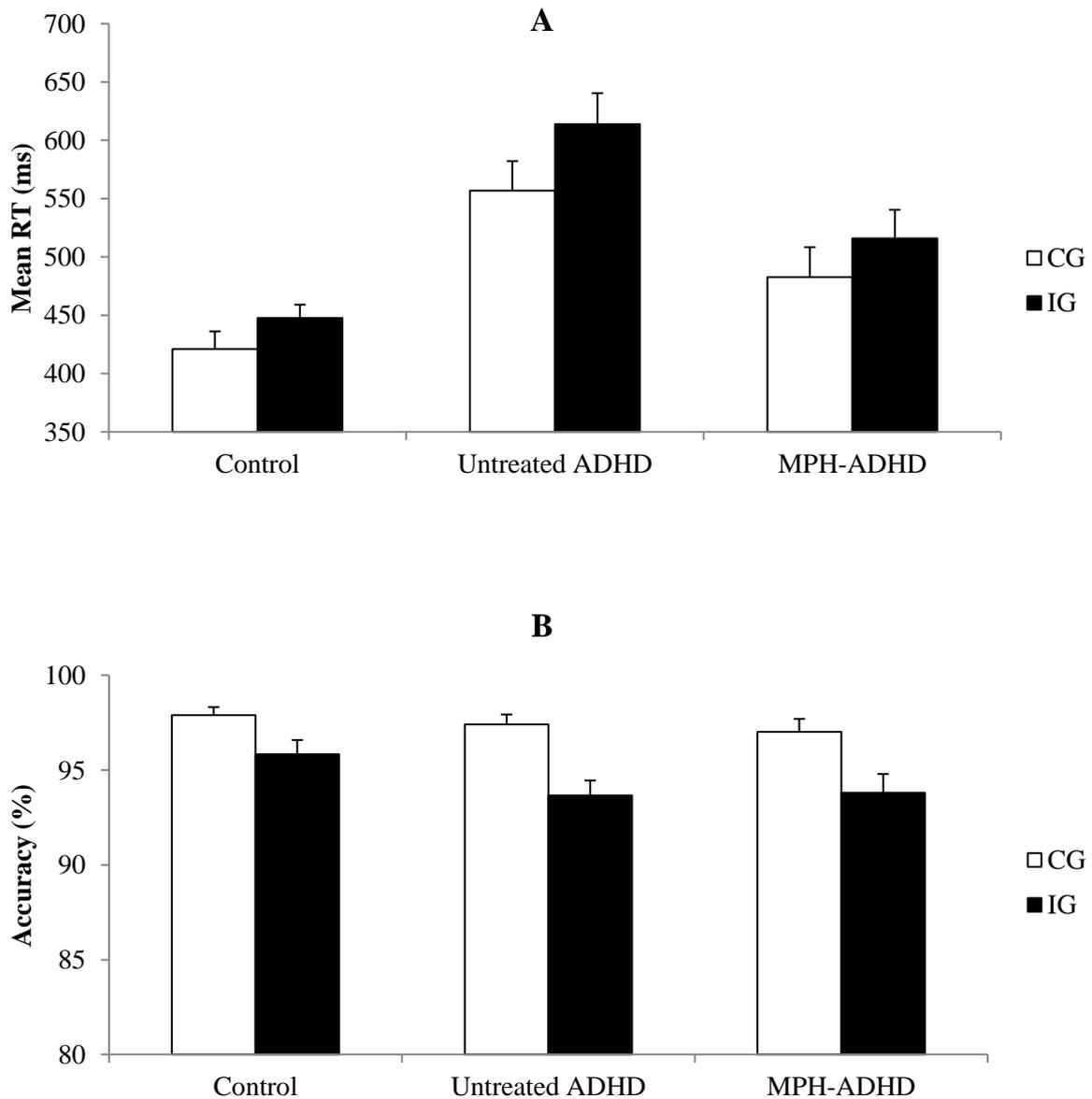
## 2.1. Mean RTs and accuracy rates

### 2.1.1. Mean RTs

Figure 2a illustrates mean RTs for the three groups of children. We can observe that response speeds were significantly different depending on the groups ( $F_{2,62} = 11.43$ ;  $p < 0.0001$ ). Mean RTs were faster for the control group (434.1 ms;  $SD = 58$ ) than for the untreated children with ADHD (584.6 ms;  $SD = 129$ ) ( $t_{43} = 5.03$ ;  $p < 0.0001$ ; effect size: Cohen's  $d = 1.50$ ). The children with ADHD taking medication were faster (498.9 ms;  $SD = 111$ ) than the children not taking medication ( $t_{43} = 2.62$ ;  $p < 0.01$ ; effect size: Cohen's  $d = 0.71$ ) but were significantly slower than the control children ( $t_{38} = 2.58$ ;  $p < 0.01$ ; effect size: Cohen's  $d = 0.73$ ).

Moreover, as classically observed, RTs were faster in the CG trials (492.2 ms;  $SD = 120$ ) than in the IG trials (532.5 ms;  $SD = 126$ ) ( $F_{1,62} = 95.8$ ;  $p < 0.0001$ ) for all groups, but the difference of RT between the CG and the IG trials, corresponding to the interference effect, varied between groups, as confirmed by Group x Congruency interaction ( $F_{2,62} = 5.84$ ;  $p < 0.01$ ). The interference effect was larger in the untreated children with ADHD (57 ms;  $SD = 36$ ) compared with control children (26.3 ms;  $SD = 28$ ) ( $t_{43} = 3.37$ ;  $p < 0.001$ ; effect size: Cohen's  $d = 0.95$ ) and children with ADHD taking MPH (32.9 ms;  $SD = 29$ ) ( $t_{43} = 2.66$ ;  $p < 0.01$ ; effect size: Cohen's  $d = 0.72$ ). There was no significant difference between the

interference effect obtained by the control children and that obtained by the children with ADHD taking medication ( $t_{38} = 1.23$ ;  $p = 0.22$ ; effect size: Cohen's  $d = 0.24$ ).



**Figure 2.** Simon task performance. Overall mean RT (a) and accuracy rate (b) for congruent (white bars) and incongruent (black bars) trials for control children, untreated children with ADHD, and children with ADHD under MPH. Error bars are mean standard errors.

### 2.1.2. Accuracy rates

As seen in Figure 2b, which represents accuracy rates for the three groups of children, treated and untreated children with ADHD did not submit fewer correct responses than the control children (untreated ADHD: 95.4%,  $SD = 2.9$ ; ADHD-MPH: 95.4%,  $SD = 3.4$ ; Controls: 96.9%,  $SD = 2.4$ ) ( $F_{2, 62} = 0.94$ ;  $p = 0.39$ ).

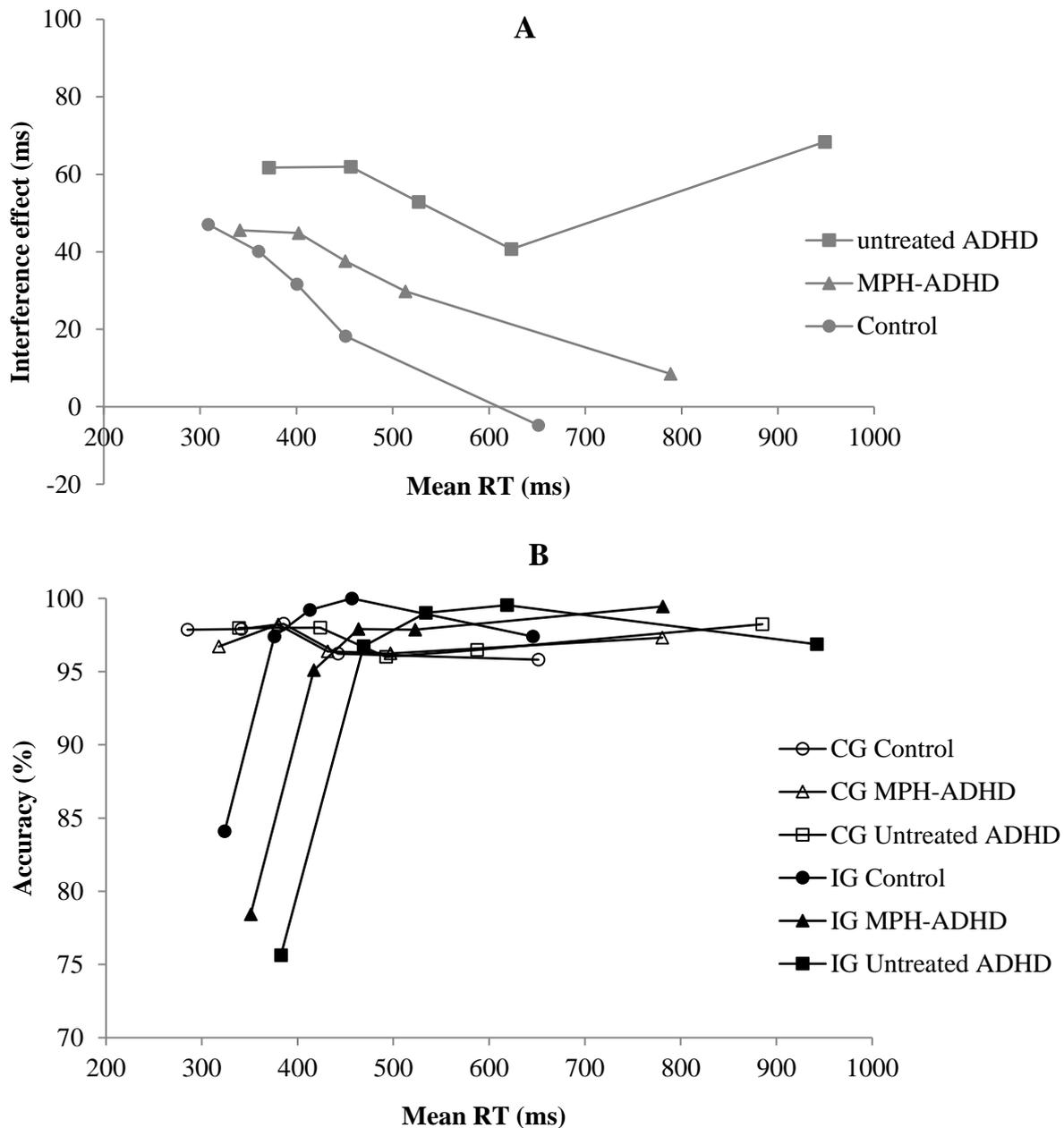
As classically observed, accuracy rates were smaller in the IGs (94.3%; SD = 3.9) than in the CGs (97.4%; SD = 2.5) ( $F_{1, 62} = 20.16$ ;  $p < 0.0001$ ). The difference between IGs and CGs that is, the interference effect—tended to vary between groups, as indicated by the marginally significant Group x Congruency interaction ( $F_{2, 62} = 2.51$ ;  $p = 0.08$ ). The interference effect was larger in the untreated ADHD children (3.7%; SD = 3.8) compared with the control children (2.1%; SD = 2.6) ( $t_{43} = 1.98$ ;  $p < 0.05$ ; effect size: Cohen's  $d = 0.51$ ). However, the interference effects for control children and ADHD children taking medication (3.2%; SD = 3.2) were not significantly different ( $t_{38} = 1.62$ ;  $p = 0.11$ ; effect size: Cohen's  $d = 0.4$ ), as between the two groups of children with ADHD ( $t_{43} = 1.02$ ;  $p = 0.3$ ; effect size: Cohen's  $d = 0.15$ ).

## 2.2. Dynamic analysis of performance

### 2.2.1. Dynamic analysis of the interference effect

Figure 3a displays delta plots, representing the size of the interference effect as a function of quintiles for the control, untreated ADHD, and MPH-ADHD groups. The evolution of the Simon effect size with the quintiles tended to be different between groups (Group x Congruency x Quintiles:  $F_{8, 248} = 2.06$ ,  $p < 0.05$ ). The interference effect decreased with the longest RTs for the control group, whereas it remained globally stable across quintiles for children with ADHD not taking medication. Very interestingly, the interference effect also decreased with increasing RT for children with ADHD under MPH.

The comparison of the slope values of the delta plot's last segments (Control *versus* untreated ADHD:  $t_{43} = 2.14$ ;  $p < 0.05$ ; effect size: Cohen's  $d = 0.59$  / Control *versus* MPH-ADHD :  $t_{38} = 1.08$ ;  $p = 0.28$ ; effect size: Cohen's  $d = 0.17$  / MPH-ADHD *versus* untreated ADHD :  $t_{43} = 1.85$ ;  $p = 0.06$ ; effect size: Cohen's  $d = 0.52$ ) confirms that the interference effect similarly decreased for the longest RTs in the control group and MPH-ADHD group but did not decrease for children with ADHD who were untreated.



**Figure 3.** Distributional analyses. (a) Delta plots showing Simon effect size as a function of response speed, expressed in reaction time (RT) quantile scores for untreated ADHD group (squares), MPH-ADHD group (triangles), and control group (circles). (b) Conditional accuracy functions (CAF) for congruent (white symbols) and incongruent (black symbols) trials for untreated ADHD group (squares), MPH-ADHD group (triangles), and control group (circles).

### 2.2.2. Dynamic analysis of accuracy

Figure 3b displays distributional analyses for accuracy rates of the two types of trials (CG and IG) and the three groups of children. As expected, low responses on IG as well as both fast and slow responses on CG trials were all above 95% of accuracy and the accuracy rate value was lower for the first point of IGs in all groups. When comparing the accuracy rate values

for the first quintile in IGs, measuring the fast errors rate, the analysis revealed differences between groups ( $F_{2,62} = 3.08$ ;  $p < .05$ ; Control *versus* untreated ADHD :  $t_{43} = 2.21$ ;  $p < 0.05$ ; effect size: Cohen's  $d = 0.53$ ; Control *versus* MPH-ADHD :  $t_{38} = 1.86$ ;  $p = 0.06$ ; effect size: Cohen's  $d = 0.41$ ; untreated ADHD *versus* MPH-ADHD :  $t = 0.95$ ;  $p = 0.34$ ; effect size: Cohen's  $d = 0.12$ ). Children with ADHD, with and without treatment, tended to commit more fast errors in IGs than control children, suggesting a higher vulnerability to response impulse (Figure 3b).

### 3. Discussion

The aim of the present study was twofold: we investigated the effect of 1/ ADHD and 2/ MPH on the expression and suppression of impulse actions. These two effects will be discussed separately.

#### 3.1. ADHD and interference control: Comparison between untreated children with ADHD and control children

The comparison of overall performance (mean RT and accuracy rate) between untreated children with ADHD and control children has revealed that children with ADHD presented weak performance compared with control children. First, they were slower without committing less errors, which excludes an explanation in terms of speed-accuracy trade-off. Second, they presented a larger interference effect than control children. These findings are quite consistent with results from other studies involving different types of conflict tasks, which report that children with ADHD present difficulties in dealing with conflicts between automatic and controlled responses, providing further arguments for an interference control deficit in children with ADHD (for a review, see Mullane, Corkum, Klein, & McLaughlin, 2009).

Interference control deficits in subjects with ADHD have mainly been interpreted as deficits in inhibitory processes (Barkley, 1997; Nigg, 2001). But these deficits can be caused by either 1/ a higher vulnerability in activating the automatic response triggered by the location of the stimulus, or 2/ a deficit in the ability to suppress automatic responses. The observation of dynamic analyses of the performance only can help with investigating these two processes separately.

Delta-plot analyses revealed that the interference effect decreased for the longest RTs for the control group, whereas it remained stable for children with ADHD. Based on the activation-suppression model (Ridderinkhof, 2002), these results indicate that children with

ADHD had difficulties in suppressing response impulse. The dynamic analysis of the accuracy revealed that children with ADHD committed more fast errors in IGs than control children. These results suggest that children with ADHD also present a stronger propensity to activate automatic responses. Therefore, our data suggest that children with ADHD present both a larger vulnerability to response impulse and more difficulties in suppressing them.

Our results are partially consistent with those presented in the only study (to our knowledge) using a dynamic analysis to investigate the performance of children with ADHD engaged in a conflict task (Ridderinkhof, Scheres, Oosterlan & Sergeant, 2005). The authors reported children with ADHD had difficulties in suppressing response impulse but did not report a larger vulnerability to response impulse. But at least two differences between the two experiments may be noted. First, concerning the response impulse, the authors have drawn their conclusions based on the analysis of delta plots for accuracy, while we directly compared the accuracy rates for the IG trials at the fastest responses, which seem a better indicator of response impulse, as suggested by more recent articles (Ridderinkhof, Wylie, & van den Wildenberg, 2011; Van Wouve et al., 2016; Van den Wildenberg et al., 2010; Wylie et al., 2012, 2013). Second, the children performed a flanker task and the nature of the interference is different in the Simon task (motor interference) and the flanker task (perceptive interference). Data from a recent study comparing the two tasks have suggested that the control of inappropriate responses is more difficult to evidence and less stable in the flanker task (Burle, Spieser, Servant, & Hasbroucq, 2014).

The inhibition deficit has often been considered the core deficit in different models of ADHD (Barkley, 1997; Nigg, 2001). According to these models, behavioral inhibition is the process behind the correct functioning of the executive system, and an impairment of this system would explain deteriorated performance of subjects with ADHD in various tasks that evaluate executive functions. But our data suggest that symptoms observed in children with ADHD—such as impulsivity and hyperactivity—may be explained as well by a larger vulnerability to response impulse and by difficulties in inhibition. In the Simon task, the vulnerability to response impulse suggests that children with ADHD would present difficulty ignoring the position of the stimulus, even if it is an irrelevant parameter. This inability to ignore the position of the stimulus, considered a distractor, could be the result of their inattention. Lapses of attention could prevent these children from focusing their attention on the relevant characteristic of the stimulus, the color, which requires controlled attention and the association between the location of the stimulus and the ipsilateral response could be

stronger for these children, who might be more prone to select the response that is used most often (that is, the ipsilateral one).

Our results seem in line with the recent neuroenergetic theory (NeT) of ADHD (Killeen, 2013; Killeen, Russell, & Sergeant, 2013) which proposes that an effortful response is impaired in ADHD because of an insufficient neuronal energy supply, leading to neuronal fatigue. The inhibition of the prepotent response (the response ipsilateral to the stimulus location), which requires effortful control, could then be impaired in ADHD. These findings are in line with those recently obtained by Huang-Pollock and colleagues (2017). By using computational modeling, they found—in a go/no-go task—that the increased task engagement among children with ADHD, due to faster event rates (which increased neuronal energy consumption), was unable to counteract the concurrent slowing of processing speed in “no-go” decisions. In the context of a go/no-go task, the preferential slowing of drift in the no-go decision relative to the go decision is consistent with the idea that fatigue would affect processes that require greater effort.

### 3.2. MPH treatment and interference control

MPH medication not only significantly improved the response speed of children with ADHD (even if they remained slower than control children) but also reduced interference effects. These data confirm results obtained by Ridderinkhof and collaborators (2005) with the flanker task but do not support data obtained in an earlier study (also using the flanker task), in which MPH was not found to reduce the interference effect (Jonkman et al., 1999).

The dynamic analysis of the interference effect revealed that MPH modified the delta plots. The slope of the last segment was negative as observed for control children. These data suggest that the MPH improved interference control for slower RTs, and hence they prove the efficiency of the selective inhibition of automatic responses. In contrast, the dynamic analysis of the accuracy rate did not reveal a positive effect of MPH on the vulnerability to response impulse: The accuracy rate measured for the shortest RTs (first quintile) in IGs tended to remain larger in children who took MPH compared with control children, and there was no significant difference between both groups of children with ADHD, indicating that, even under MPH, children with ADHD still committed more fast errors in IGs. It seems that the vulnerability to prepotent distractors (such as the stimulus location), which trigger automatic responses, was not reduced under MPH. Our findings then suggest that the global improvement of the interference effect was essentially due to an improvement in inhibition efficiency. These data only partially confirm those reported by Ridderinkhof and collaborators

(2005), who have shown an effect of MPH on both the efficiency of the selective suppression of automatic responses and the strength of the direct activation of responses by irrelevant information. Again, this discrepancy could be due to some differences between the two studies. In addition to the differences previously mentioned, it should be added that the effect of MPH was investigated in a within-subject titration study, which is not the case in the present study.

Our results confirm that MPH globally improves performance in tasks that involve response inhibition (Konrad, Günther, Hanisch & Herpertz-Dahlmann, 2004; Scheres et al., 2003; Tannock, Schachar, Carr, Chajczyk & Logan, 1989; Tannock, Schachar, & Logan, 1995; Ridderinkhof, Scheres, Oosterlan & Sergeant, 2005) but more precisely, they showed that MPH improves interference control by reducing the inhibition deficit without decreasing the vulnerability to response impulse.

From a neurobiological point of view, the resolution of the conflict is known to involve different brain areas. It has been reported in an fMRI study that individual differences in the susceptibility to activate automatic prepotent responses in the Simon task (that is, in fast error rate) are associated with stronger activation in the pre-supplementary motor area (pre-SMA), whereas adults who presented a larger ability to suppress impulsive actions in the Simon task (that is, with a steeper negative slope in delta plot) showed greater activation of the right inferior frontal cortex (rIFC) (Forstmann, Van den Wildenberg, & Ridderinkhof, 2008). These findings were in line with models describing a central role for the rIFC and its efferent projections to the basal ganglia in inhibitory action control (Aron, 2007). Therefore, our data—which revealed differential effects of MPH on the activation of automatic response and inhibitory control engaged to suppress interference produced by this capture—suggest that MPH could modulate DA brain levels in the rIFC. This is quite consistent with the results of a meta-analysis of fMRI studies, which shows that the most consistent effect of MPH is the increased activation of the rIFC (Rubia et al., 2014). The latter is also considered the most replicated neurocognitive dysfunction area of ADHD (for a review, see Dickstein, Bannon, Castellanos, & Milham, 2006). Our data then support the idea that MPH would improve clinical symptoms, including reducing impulsivity and hyperactivity by increasing rIFC activation.

Nonetheless, it has also been proposed that MPH could improve ADHD symptoms by indirectly influencing other cognitive processes, such as attention. Data coming from a PET study aimed at investigating MPH action mechanisms have suggested that the dopaminergic signal amplification induced by MPH could improve the perception of stimulus or task

salience and then lead subjects to deeper engagement in the task (Volkow, Wang, Fowler, & Ding, 2005). This attention increase, associated to a decrease in distractibility, may contribute to an improvement in performance. An increased selective attention level may help children to quickly detect the stimulus and then to shorten the time of all subsequent processes, explaining why children with ADHD under MPH were faster than children with ADHD who were medication-free. The role of attention in interference control has also been hinted at in one study, which showed that the reduction of the interference effect for longest RTs could be disrupted when the Simon task was performed under a reduced level of attention (Suarez, Vidal, Burle, & Casini, 2015). Therefore, the improvement of executive control under MPH could also be secondary to an increase in attention level.

In conclusion, our data suggest that 1/ the interference control deficit observed in ADHD could be caused by both a larger vulnerability to response impulses and a deficit in inhibitory control engaged to suppress them, and 2/ MPH reduced this deficit by only improving inhibitory processes, without reducing the strength of the impulse capture. These findings contribute to a better understanding of ADHD and also of MPH action. Nonetheless, because of the large heterogeneity of ADHD, further studies are still needed to really understand this developmental disorder. For example, the question as to whether ADHD is due to a central deficit or rather to multiple deficits, as proposed more and more often (Castellanos & Tannock, 2002; Castellanos, Sonuga-Barke, Milham, & Tannock, 2006; Nigg, Willcutt, Doyle, & Sonuga-Barke, 2005), should be a crucial question. It could be very helpful to separately investigate impulse capture and proficiency of inhibition framework to tackle this question.

**Acknowledgments**

We warmly thank all the children who participated in this study and their parents. We also warmly thank Sandra Goertz, who helped for collecting data. This work was funded by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS, France), Aix-Marseille Université and the french Agence Nationale de la Recherche (ANR-15-CE28-0008, DOPCONTROL).

**Disclosure of interest**

The authors report no conflict of interest.

## References

- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Fourth Edition Revised (DSM IV-TR). Washington DC. Traduction française: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris: Masson, 2004.
- Aron, A.R (2007). The neural basis of inhibition in cognitive control. *The Neuroscientist*, 13, 214-228.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65–94.
- Burle, B., Possamaï, C. A., Vidal, F., Bonnet, M., & Hasbroucq, T. (2002). Executive control in Simon effect: an electromyographic and distributional analysis. *Psychological Research*, 66, 324–336.
- Burle, B., Spieser, L., Servant, M., & Hasbroucq, T. (2014). Distributional reaction time properties in the Eriksen task: marked differences or hidden similarities with the Simon task? *Psychonomics Bulletin & Review*, 21, 1003–1010.
- Bush, G., Frazier, J. A., Rauch, S. L., Seidman, L. J., Whalen, P. J., Jenike, M. A., et al. (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting Stroop. *Biological Psychiatry*, 45, 1542–1552.
- Cao, J., Wang, S., Ren, Y., Zhang, Y., Cai, J., Tu, W., ... Xia, Y. (2013). Interference control in 6–11 year-old children with and without ADHD: Behavioral and ERP study. *International Journal of Development Neuroscience*, 31, 342–349.
- Cantwell, D. P. (1996). Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *Journal of the American Academic of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 978–987.
- Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature*, 3, 617–628.
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Milham, M. P., & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: Beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 117–123.
- Conners, C.K. (1969). A teacher rating scale for use in drug studies with children. *American Journal of Psychiatry*. 126, 884-888.
- Crone, E. A., Jennings, J. R., & Van der Molen, M. W. (2003). Sensitivity to interference and response contingencies in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44, 214–226.
- Del Campo, N., Chamberlain, S. R., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2011). The role of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 69, 145–157.
- Dickstein, S. G., Bannon, K., Castellanos, X., & Milham, M. P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: An ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47, 1051–1062.
- de Jong, R., Liang, C.C., & Lauber, E. (1994). Conditional and unconditional automaticity: a dual-process model of effects of spatial stimulus-response correspondence. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20(4), 731-750

- Durston, S., Van Belle, J., & De Zeeuw, P. (2011). Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *69*, 1178–1184.
- Forstmann, B. U., Jahfari, S., Scholte, H. S., et al. (2008). Function and structure of the right inferior frontal cortex predict individual differences in response inhibition: a model-based approach. *Journal of Neuroscience*, *28*, 9790–6.
- Forstmann, B. U., Van den Wildenberg, W. P. M., & Ridderinkhof, R. (2008). Neural mechanisms, temporal dynamics, and individual differences in interference control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*, 1854–1865.
- Hazeltine, E., Poldrack, R., & Gabrieli, J. D. E. (2000). Neural activation during response competition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*, 118–129.
- Homack, S., & Riccio, C. A. (2004). A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop color and word test with children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*, 725–743.
- Huang-Pollock, C., Ratcliff, R., McKoon, G., Shapiro, Z., Weigard, A., & Galloway-Long, H. (2017). Using the diffusion model to explain cognitive deficits in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *45*(1), 57–68.
- Jonkman, L. M., Kemner, C., Verbaten, M. N., Van Engeland, H., Kenemans, J. L., Gamfferman, G., ... Koelega, H. S. (1999). Perceptual and response interference in children with attention-deficit hyperactivity disorder, and the effects of methylphenidate. *Psychophysiology*, *36*, 419–429.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., & Ryan, N. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *36*, 980–988.
- Killeen, P. R. (2013). Absent without leave; a neuroenergetic theory of mind wandering. *Frontiers in Psychology*, *4*.
- Killeen, P. R., Russell, V. A., & Sergeant, J. A. (2013). A behavioral neuroenergetics theory of ADHD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*, 625–657.
- Konrad, K., & Eickhoff, S. B. (2010). Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Human Brain Mapping*, *31*, 904–916.
- Konrad, K., Günther, T., Hanisch, C., & Herpertz-Dahlmann, B. (2004). Differential effects of methylphenidate on attentional functions in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *43*, 191–198.
- Kornblum, S., Hasbroucq, T., & Osman, A. (1990). Dimensional Overlap: Cognitive basis for stimulus-response compatibility – a model and taxonomy. *Psychological Review*, *97*, 253–270.
- Kornblum, S. (1994). The way irrelevant dimensions are processed depends on what they overlap with: the case of Stroop- and Simon-like stimuli. *Psychological Research*, *56*(3), 130–135.
- Madras, B.K., Miller, G.M., & Fischman, A.J. (2005). The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *57*, 1397–1409.

- Mullane, J. C., Corkum, P. V., Klein, R. M., & McLaughlin, E. (2009). Interference control in children with ADHD: A systematic review of flanker and Simon task performance. *Child Neuropsychology*, *15*, 321–342.
- Nigg, J. T. (2001). Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychological Bulletin*, *127*, 571–598.
- Nigg, J. T., Willcutt, E.G., Doyle, A. E., & Sonuga-Barke, E. J. (2005). Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: Do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry*, *57*, 1224–1230.
- Proctor, R.W., Lu, C.H., Wang, H., & Dutta, A. (1995). Activation of response codes by relevant and irrelevant stimulus information. *Acta Psychologica*, *90*, 275–286.
- Ratcliff, R. (1979). Group reaction time distributions and analysis of distribution statistics. *Psychological Bulletin*, *86*, 446–461.
- Ridderinkhof, K. R. (2002). Activation and suppression in conflict tasks: Empirical clarification through distributional analyses. In W. Prinz, & B. Hommel (Eds.), *Attention and Performance, Vol. XIX, Common Mechanisms in Perception and Action* (pp. 494–519). Oxford, England: Oxford University Press.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, *306*, 443–447.
- Ridderinkhof, K.R., van den Wildenberg, W.P., Segalowitz, S.J., Carter, C.S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cognition*; *56*, 129–140.
- Ridderinkhof, K.R., van den Wildenberg, W.P.M., Wijnen, J., Burle, B. (2004). Response inhibition in conflict tasks is revealed in delta plots. In: Posner M, editor. *Cognitive Neuroscience of Attention*. New York: Guilford Press, 369–377.
- Ridderinkhof, K.R., Scheres, A., Oosterlaan, J., & Sergeant, J.A. (2005). Delta plots in the study of individual differences: New tools reveal response inhibition deficits in AD/HD that are eliminated by methylphenidate treatment. *Journal of Abnormal Psychology*, *114*, 197–215.
- Ridderinkhof, K.R.; Wylie, S.A.; van den Wildenberg, W.P.M. (2011). Action control in times of conflict: Analysis of reaction time distributions in healthy and clinical populations. In: Posner, M., editor. *Cognitive Neuroscience of Attention*. 2nd Ed. New York: Guilford Press.
- Rubia, K., Cubillo, A., Smith, A.B., Woolley, J., Heyman, I., & Brammer, M.J. (2010). Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder compared to boys with obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping*, *31*, 287–299.
- Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Smith, A.B., Mohammad, A.M., Brammer, M., & Taylor, E. (2011). Methylphenidate normalizes fronto-striatal underactivation during interference inhibition in medication-naïve boys with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*, *36*, 1575–1586.
- Rubia, K., Alegria, A.A., Cubillo, A.I., Smith, A.B., Brammer, M.J., & Radua, J. (2014). Effects of stimulants on brain function in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychiatry*, *76*, 616–628.

- Sergeant, J.A., Geurts, H., & Oosterlaan, J. (2002). How specific is a deficit of executive functioning for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder? *Behavioural Brain Research*, *130*, 3-28.
- Simon, J. R. (1969). Reactions toward the source of stimulation. *Journal of Experimental Psychology*, *81*, 174–176.
- Scheres, A., Oosterlaan, J., Swanson, J., Morein-Zamir, S., MEiran, N., Schut, H., ... Sergeant, J.A. (2003). The effect of methylphenidate on three forms of response inhibition in boys with AD/HD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *31*, 105–120.
- Solanto, M. V. (1998). Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: A review and integration. *Behavioural Brain Research*, *94*, 127–152.
- Stevens, M., Lammertyn, J., Verbruggen, F., & Vandierendonk, A. (2006). Tscope: A C library for programming cognitive experiments on the MS Windows platform. *Behavior Research Methods*, *38*, 280–286.
- Suarez, I., Vidal, F., Burle, B., & Casini, L. (2015). A dual-task paradigm to study the interference reduction in the Simon task. *Experimental Psychology*, *32*, 75–88.
- Suarez, I., Burle, B., Tobonb, C., Pineda, D., Lopera, F., Hasbroucq, T., & Casini, L. (2015). Deciphering interference control in adults with ADHD by using distribution analyses and electromyographic activity. *Acta Psychologica*, *159*, 85–92.
- Swanson, J. M., & Volkow, N. D. (2002). Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of stimulants: Implications for the design of new treatments for ADHD. *Behavioural Brain Research*, *130*, 73–78.
- Tannock, R., Schachar, R., Carr, R. P., Chajczyk, D. & Logan, G. (1989). Effects of methylphenidate on inhibitory control in hyperactive children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *17*, 473-491.
- Tannock, R., Schachar, R., & Logan, G. (1995). Methylphenidate and cognitive flexibility: Dissociated dose effects in hyperactive children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *23*, 235–266.
- Tsal, Y., Shalev, L., & Mevorach, C. (2005). The diversity of attention deficits in ADHD: The prevalence of four cognitive factors in ADHD versus controls. *Journal of Learning Disabilities*, *38*, 142–157.
- Vaidya, C. J., Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Zalecki, C. A., Elliott, G. R., & Gabrieli, J. D. E. (2005). Altered neural substrates of cognitive control in childhood ADHD: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 1605–1613.
- Van den Wildenberg, W.P. M., Wylie, S. A., Forstmann, B. U., Burle, B., Hasbroucq, T., & Ridderinkhof, K. R. (2010). To head or to heed? Beyond the surface of selective action inhibition: A review. *Frontiers in Human Neuroscience*, *4*, 222.
- Van Mourik, R., Papanikolau, A., Van Gellicum-Bijlhout, J., Van Oostenbruggen, J., & Veugelers, D., Post-Uiterweer, A., ... Oosterlaan, J. (2009). Interference control in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *37*, 293–303.
- Van Wouwe, N.C., Kanoff, K.E., Claassen, D.O., Spears, C.A., Neimat, J., van den Wildenberg, V.P.M., Wylie, S.A. (2016). Dissociable effects of dopamine on the initial capture and the reactive

inhibition of impulsive actions in Parkinson's disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28(5), 710-723.

Vincent, S. B. (1912). The function of the vibrissae in the behavior of the white rat. *Animal Behavior Monographs*, 1, no. 5.

Volkow, N. D., Ding, Y. S., Fowler, J. S., Wang, G. J., Logan, J., Gatley, J. S., ... Wolf, A. P. (1995). Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Archives of General Psychiatry*, 52, 456-463.

Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Gerasimov, M., Maynard, L., ... Franceschi, D. (2001). Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *The Journal of Neuroscience*, 21, 1-5.

Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Ding, Y. S., & Gatley, S. J. (2002a). Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: Results from imaging studies. *European Neuropsychopharmacology*, 12, 557-566.

Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G., Ding, Y., Gatley, S. J. (2002b) Mechanism of action of methylphenidate: Insights from PET imaging studies. *Journal of attention disorders*, 6, S31-S43.

Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Franceschi, D., Maynard, L. et al. (2002c). Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increase in extracellular dopamine : Therapeutic implications. *Synapse*, 43, 181-187.

Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., & Ding, Y. S. (2005). Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: New model on its therapeutic actions for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1410-1415.

Wechsler, D. (2005). *WISC-IV Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents – quatrième édition*.

Wijnen, J. G., & Ridderinkhof, K. R. (2007). Response inhibition in motor and oculomotor conflict tasks: different mechanisms, different dynamics? *Brain Cognition*, 63, 260-270.

Wilens, T. E. (2003). Drug therapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs*, 63, 2395-2411.

Winer, A. J. (1970). *Statistical principles in experimental design*. London, England: Mc Graw-Hill.

Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Elias, W. J., Frysinger, R. C., Bashore, T. R., Downs, K. E., van Wouwe, N. C., and van den Wildenberg, W. P. M. (2010). Subthalamic nucleus stimulation influences expression and suppression of impulsive behavior in Parkinson's disease. *Brain*, 133, 3611-3624

Wylie, S. A., van den Wildenberg, W. P. M., Ridderinkhof, K. R., Claassen, D. O., Wooten, G. F., & Manning, C. A. (2012). Differential susceptibility to motor impulsivity among functional subtypes of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 83, 1149-1154.

Wylie, S. A., Claassen, D. O., Kanoff, K., Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P. M. (2013). Impaired inhibition of prepotent motor actions in patients with Tourette syndrome. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 38 (5), 349-356.

Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Eckerle, M. K., Manning, C. A. (2007). Inefficient response inhibition in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 45, 1408-1419.

Wylie, S. A., van den Wildenberg, W. P. M., Ridderinkhof, K. R., Bashore, T. R., Powell, V. D., Manning, C. A. et al. (2009). The effect of Parkinson's disease on interference control during action selection. *Neuropsychologia*, 47, 145-157.

Zametkin, A. J., & Rapoport, J. L. (1987). Neurobiology of attention-deficit disorder with hyperactivity: Where are we come in 50 years. *Journal of American Academics of Child and Adolescent Psychiatry*, 26, 676-686.

## Article 2: Stronger impulse capture and impaired inhibition of prepotent actions in children with ADHD: an electromyographic study

### ***Une capture impulsive plus forte et une inhibition des actions automatiques altérées chez les enfants avec un TDAH: une étude électromyographique***

Dans cette deuxième étude, nous avons utilisé des indices physiologiques issus de l'électromyographie de surface pour évaluer de manière directe la propension à produire des réponses automatiques mais également à les inhiber. En effet, l'activité EMG permet de mettre en évidence, dans les essais corrects, ce qu'on appelle des ébauches d'erreur. Celles-ci correspondent à des contractions infraliminaires, présentes dans le muscle impliqué dans la réponse erronée, qui sont détectées, arrêtées et corrigées avant d'atteindre un niveau d'activation suffisant pour déclencher une erreur consommée.

Ces ébauches d'erreur permettent donc de différencier dans les essais corrects ceux qui correspondent à une réponse correcte « pure » de ceux qui sont corrects car corrigés à temps. A partir de la dissociation des essais en trois catégories ; « purs corrects », ébauches d'erreur, et erreurs, nous avons calculé deux indices : le taux d'activations incorrectes, qui indique le pourcentage de réponses incorrectes activées qu'elles soient corrigées ou non et qui est considéré comme une mesure directe de l'intensité de la capture automatique et le taux de correction, qui indique le pourcentage d'activations incorrectes qui ont été stoppées et corrigées et qui est considéré comme une mesure directe de la capacité à supprimer la capture automatique.

D'autre part, l'analyse des indices chronométriques nous a permis de découper le temps de réaction en un temps prémoteur et un temps moteur, et donc

d'avoir accès à l'effet du TDAH sur les processus décisionnels et exécutifs, respectivement.

Dans cette étude, nous avons comparé la performance dans une tâche de Simon de 26 enfants avec un TDAH non traité (âge moyen = 11,5; 20 garçons) avec celle de 26 enfants au développement typique (âge moyen = 11,4; 20 garçons) et nous avons enregistré l'activité EMG des muscles impliqués dans les réponses à produire.

Les résultats ont montré que les enfants avec un TDAH sont plus lents, font plus d'erreurs et ont un effet d'interférence plus large que les enfants au développement typique. Les résultats, obtenus grâce aux enregistrements EMG, montrent que les difficultés de contrôle de l'interférence des enfants avec un TDAH s'expliquent par, à la fois, une altération des processus inhibiteurs et une plus grande propension à déclencher des réponses automatiques. L'analyse des ébauches d'erreurs, a en outre révélé que les enfants avec un TDAH ne font pas plus d'ébauches d'erreurs que les enfants au développement typique mais ont plus de difficultés pour les corriger. De plus, l'analyse des indices chronométrique a permis de montrer que le TDAH affecte le temps prémoteur mais pas le temps moteur, ce qui indique que ce sont les processus décisionnels qui sont affectés dans le TDAH et pas les processus exécutifs.

**Stronger impulse capture and impaired inhibition of prepotent actions in children with ADHD: an electromyographic study**

Aurélie Grandjean<sup>1</sup>, Isabel Suarez<sup>2</sup>, Elisa Diaz<sup>2</sup>, Laure Spieser<sup>1</sup>, Boris Burle<sup>1</sup>, Agnès Blaye<sup>3</sup>, Laurence Casini<sup>1</sup>

1. Laboratoire de Neurosciences Cognitives, FR 3C, Aix-Marseille Université, CNRS, Marseille, France

2. Universidad del Norte, Baranquilla, Colombia

3. Laboratoire de Psychologie Cognitive, FR 3C, Aix-Marseille Université, CNRS, Marseille, France

**e-mail addresses :**

aurelie.grandjean@univ-amu.fr

suarez.isabel1982@gmail.com

laure.spieser@univ-amu.fr

boris.burle@univ-amu.fr

agnes.blaye@univ-amu.fr

laurence.casini@univ-amu.fr

**Corresponding author:**

Laurence Casini

*Address* : LNC, FR 3C, Case C

3 place Victor Hugo

13331 Marseille cedex 3, France

*e-mail* : laurence.casini@univ-amu.fr

*Phone* : 33413550941

*Fax* : 33413550958

**Abstract (200 words)**

**Objective:** A deficit in interference control is commonly reported in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). This has mainly been interpreted as a difficulty in inhibiting inappropriate responses but it could be due to at least two distinct and independent processes, which are often confounded in most studies: the activation and suppression of impulsive responses. The aim of the present study was to separate the contribution of these two processes. **Method:** We compared performance of 26 children with ADHD to that of 26 typically developing children using a novel approach based on electromyographic activity (EMG) analysis, which allows two different indices to be computed: incorrect activation rate, which is an index of the intensity of impulse capture and correction rate, which provides a direct measure of the ability to suppress automatic responses. **Results:** The children with ADHD were slower, committed more errors than TD children, and exhibited a larger interference effect. Moreover, we observed a larger incorrect activation rate and a lower correction rate in ADHD group. **Conclusions:** Our data suggest that the difficulties in interference control found in children with ADHD are explained by both impaired inhibitory processes and a greater propensity to activate automatic responses.

**Keywords:** ADHD, cognitive control, inhibition, response impulse, EMG

**Key Points:**

- This paper addresses interference control in children with ADHD by dissociating the activation and inhibition of impulsive responses
- The children with ADHD presented both impaired inhibition and a greater propensity to activate automatic responses
- This study allows two components of impulsivity to be dissociated
- Investigating the effect of treatments on the two components of impulsivity with the same method is now the next step

Imagine that you are approaching a traffic light that just turned amber. You prepare to brake but suddenly, in your mirror, you see a huge truck coming up very quickly behind you. The safest response is actually to accelerate. This situation therefore requires overlearned automatic actions to be overridden by controlled ones. Every day, we are forced to adapt our behavior to unexpected environmental changes. This flexibility requires efficient cognitive control, a term that refers to the set of processes that are engaged when we must stop inappropriate spontaneous actions in favor of goal-directed actions that are better adapted to the context.

Experimentally, cognitive control has commonly been studied in conflict tasks specifically designed to induce a conflict between an automatic tendency to respond to an irrelevant but salient stimulus and a controlled goal-directed response to a relevant stimulus (Eriksen & Eriksen, 1974; Simon, 1969; Stroop, 1935). The well-documented Simon task is particularly suitable for studying cognitive control (Hommel, 2011). In the standard version of the Simon task, the participants are required to respond as quickly and as accurately as possible by pressing on a left- or a right-hand key according to a non-spatial attribute (form or color, for example) of a stimulus presented either on the right or the left side of a central fixation point. Longer mean reaction times (RT) and more errors are classically observed in trials where the required response is contralateral to the stimulus (incongruent trials, IG) than in trials where the required response is ipsilateral to the stimulus (congruent trials, CG). This behavioral cost is known as the interference effect. The usual interpretation of these findings is that the position of the stimulus activates a fast and automatic response in the effector ipsilateral to the stimulus. Since this response is erroneous in IG trials, it must be suppressed in favor of the response that is correct according to task instructions. The competition between these two responses is thought to be at the origin of the conflict, with the suppression of the automatic response requiring interference control (De Jong, Liang & Lauber, 1994; Kornblum, Hasbroucq & Osman, 1990; Kornblum, 1994; Lu & Proctor, 1995).

Several studies (for an overview, see Mullane, Corkum, Klein, & McLaughlin, 2009) but not all (Borella, de Ribaupierre, Cornoldi, & Chicherio, 2013; Schwartz & Verhaegen, 2008; Van Mourik et al., 2009) have found that children with ADHD manifest poor performance in conflict tasks. They exhibit longer reaction times, more errors, and larger interference effects than their typically developing peers (Cao et al., 2013; Homack & Riccio, 2004; Jonkman, et al, 1999; Tsal, Shalev, & Mevorach, 2005; for a review, see Mullane, Corkum, Klein, & McLaughlin, 2009). ADHD is among the most prevalent and most extensively studied of the childhood pathologies. Classically, the difficulties that children with

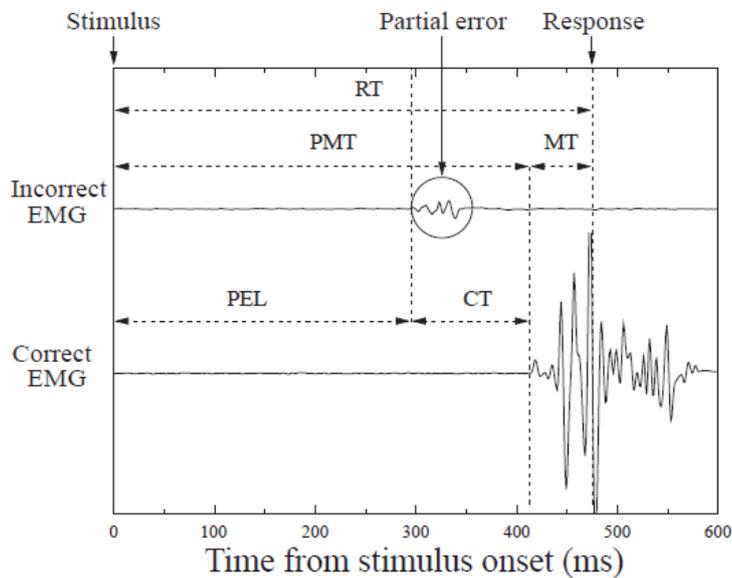
ADHD show in this type of task are considered to be due to difficulties in inhibiting inappropriate automatic and prepotent responses (Barkley, 1997; Nigg, 2001), even if some heterogeneity studies more recently suggest that inhibition abilities may also be intact in children with ADHD (Coghill, Seth, & Matthews, 2014). However, these difficulties could be due to, at least, two distinct and dynamic processes involved in interference control, which are confounded in most studies. According to the “activation-suppression model” (Ridderinkhof, 2002), the first process, which we will call impulse capture, is assumed to reflect the degree to which the response system is susceptible to activating location-driven automatic responses. The second process is assumed to reflect inhibitory control, which is built up to suppress interference induced by the incorrect action impulse. Therefore, difficulties of children with ADHD could be due either to stronger impulse capture, to less efficient inhibitory processes, or both. Obviously, a better understanding of interference control difficulties would help to better understand ADHD.

The aim of the present study was to disentangle the contribution of these two processes using electromyographic activity (EMG), which allows for the computation of two distinct indices that provide information on both the intensity of impulse capture and the ability to inhibit automatic response activations.

#### *EMG activity and interference control*

In choice RT tasks, recording the EMG activity of the muscles primarily involved in making responses allows response activation and execution to be studied. It reveals that in about 20% of correct responses, the EMG activity associated with the correct response is preceded by an earlier sub-threshold EMG activity recorded from the hand associated with the incorrect response (see Figure 1) (Eriksen et al., 1985; Hasbroucq, Burle, Akamatsu, Vidal & Possamaï, 2001; Hasbroucq, Possamaï, Bonnet, & Vidal, 1999). This sub-threshold activity is called a partial error (Burle, Possamaï, Vidal, Bonnet & Hasbroucq, 2002). Such incorrect response activations are more numerous in incongruent trials (in which the task-irrelevant affordance primes the incorrect response) than in congruent trials (in which there is response capture of the correct response). It has been proposed that partial errors are the direct manifestation of online activation, and subsequent suppression, of an incorrect automatic response (Burle, Possamaï, Vidal, Bonnet & Hasbroucq, 2002; Van den Wildenberg et al., 2010). In other words, partial errors would correspond to incorrect activations that have been detected, stopped and corrected. Therefore, partial errors, which reveal subliminal incorrect activation and subsequent correction processes, constitute a key element in investigating

interference control and they highlight the utility of EMG recording when studying processes involved in interference control.



**Figure 1.** Example of a partial error and of chronometric indices. Electromyographic (EMG) activity from muscles involved in the incorrect (upper trace) and the correct (lower trace) responses. The vertical continuous line indicates the onset of the stimulus and the vertical dashed line indicates the mechanical button-press response. The correct response was preceded by a small EMG activity (partial error) recorded in the muscle involved in the incorrect response. This small activity was too weak to trigger a real error. Chronometric indices are illustrated on the EMG activity from muscles involved in the incorrect and the correct responses. Abbreviations: RT: Reaction time (from the stimulus onset to the response button press); PMT: Premotor time (from the stimulus onset to the correct EMG onset); MT: Motor time (from the correct EMG onset to the button press); PEL: Partial error latency (from the onset stimulus to the EMG onset of the incorrect response); CT: Correction time (from the incorrect EMG onset to the correct one).

Partial errors provide access to information that is invisible in purely behavioral experiments. More precisely, they reveal information that is hidden in correct trials and allows three types of responses to therefore be distinguished : *Pure correct* responses correspond to trials in which there is a unique response-related EMG activity in the correct hand, *partial errors* correspond to trials with sub-threshold muscle activity in the incorrect hand prior to the EMG activity associated with the correct response, and *overt errors* correspond to trials with a response-related EMG activity in the incorrect hand only. Using these different types of trials, two different indices highlighting the two processes of interest can be computed. First, the *incorrect activation rate (IAR)*, corresponding to the sum of partial errors and overt errors (that is the total number of incorrect activations, corrected or not) divided by the total number

of trials, is considered to provide a direct measure of the intensity of impulse capture, independent from the potential subsequent suppression. A higher incorrect activation rate indicates stronger impulse capture, that is an increased tendency to activate automatic responses (Hasbroucq, Burle, Vidal & Possamai, 2009; Van den Wildenberg et al., 2010). Second, the *correction rate*, corresponding to the number of successfully corrected incorrect activations (that is partial errors) divided by the overall number of incorrect activations (corrected or not), is considered to provide a direct measure of the ability to suppress automatic responses in order to prevent response errors (Burle, Possamai, Vidal, Bonnet & Hasbroucq, 2002; Van den Wildenberg et al., 2010). A lower correction rate indicates less efficient suppression of erroneous automatic responses.

We compared performance of children with ADHD to that of typically developing children matched in age and education level, and used classical behavioral data as well as the two indices derived from EMG activity to investigate the effect of ADHD on the two components of interference control: activation and suppression of impulsive responses. In addition, since EMG activity also allows for decomposing RT into distinct premotor and motor components (Figure 1), we used it to investigate the effect of ADHD on motor and decisional processes separately.

## **1. Material and methods**

### **1.1. Participants**

We tested two groups of participants: 26 participants with ADHD (mean age = 11.5; 20 males) and 26 typically developing (TD) children (mean age = 11.4; 20 males) matched in age, school level and socioeconomic status with children with ADHD. All participants and their parents gave informed consent prior to the experiment. The study was approved by the Ethical Committee of the Universidad del Norte (Barranquilla, Colombia) and was carried out in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki.

#### ***1.1.1. Selection procedure for the ADHD group***

Children with ADHD were recruited from a sample of patients who had been referred to the *Instituto Colombiano de Neuropedagogia* (Barranquilla, Colombia) by qualified neurologists and who continue to be regularly observed by psychiatrists or neurologists of the institute. They all met DSM IV diagnostic criteria for ADHD (American Psychiatric Association, 2000). The assessment was conducted separately with teachers, children and their parents, and made on the basis of a semi-structured clinical diagnostic interview (DSM IV checklist) by

trained neurologists specialized in ADHD. Final diagnoses were reached by a consensus on the basis of the results of structured interviews, collateral historical information, different behavioral scales rated by parents and teachers, and clinical interviews of parents and children by a committee clinicians, all of whom have extensive experience with ADHD. The *Instituto Colombiano de Neuropedagogia* is known to the Caribbean community for providing comprehensive diagnostic and psychoeducational services. Moreover, it is approved by the Colombian government as a neuroscience institution conducting developmental and clinical child and adolescent research.

In addition, in order to compare control and ADHD groups, the parents of each child filled out a behavioral rating scale, the EDAH scale (*Evaluacion Deficit de Atencion e Hiperactividad*, Farré & Narbona, 2013; Sánchez, Ramos, Díaz & Simón, 2010).

For this study, only children who had never received medication were contacted and solicited for their participation because even with a 24-48h wash out period, it remains difficult to exclude that medication effects could affect cognitive performance. Three children were comorbid for oppositional defiant disorder (ODD).

### ***1.1.2. Inclusion criteria for the control group***

Children from the TD group were recruited via local schools in Barranquilla. They all attended normal classes corresponding to their age level. Inclusion criteria were the following: 1/ absence of current or previous diagnosis of ADHD determined by completion of the EDAH, 2/ absence of emotional disturbance or learning disabilities based on teachers' and academic psychologists' reports, 3/ no concurrent treatment with psychotropic medication.

### ***1.1.3. Exclusion criteria for both groups***

Exclusion criteria included (1) a diagnosis of any additional psychiatric disorder (major depression, panic disorder, suicide risk, anxiety, substance abuse, psychoactive substance use, psychotic disorders) on the basis of a Spanish version of the structured psychiatric interview (*Children's Interview for Psychiatric Syndromes*, CHIPS) (Weller, Weller, Fristad, Rooney & Schechter, 2000) performed by a neurologist before the experiment, (2) absence of consent or parental consent, (3) an intelligence quotient (IQ) < 70, assessed by the vocabulary-block design short-form of the Wechsler children Intelligence Scale (WISC IV) (Wechsler, 2005). All participants also performed the working memory index from the WISC IV, which comprised arithmetic, digit span, and letter-number sequencing subtests to assess working memory.

## 1.2. Simon choice RT task

*Stimuli and apparatus.* Participants were comfortably seated facing a black screen computer, located 80 cm away, upon which stimuli appeared. A plastic board was placed in front of the subject. Two plastic cylinders were fixed on the board and serve as handgrips. One press-button was fixed on the top of each cylinder. The subject had to keep the distal phalanxes of each thumb on the response buttons. Responses were given by pressing the top of one of the two cylinders either with the right or left thumb. All stimuli and responses were controlled using components of Psychopy (Peirce, 2007). RTs were recorded to the nearest millisecond.

*Task and procedure.* Throughout the test, two experimenters were present. One sat near the participant and the other one managed the computer programs. Each trial started with the appearance of a central fixation point that participants had to fixate during the entire trial. After a delay of 500 ms, a picture appeared on either the right or left of the fixation point. Children had to press the left or right button as a function of the presented picture, as quickly and accurately as possible. The stimuli remained on the screen until children responded. Two types of trials were defined: Congruent trials (CG) in which the required response was ipsilateral to the stimulus location, and incongruent trials (IG) in which the required response was contralateral to the stimulus location.

Three different sets of stimuli were used in order to keep the subject engaged in the task (set 1: banana *versus* carrot; set 2: pig *versus* frog; set 3: strawberry *versus* hazelnut) (Smigasiewicz, Ambrosi, Blaye, & Burle, 2020). Each participant performed the task with the three sets. The set-order and the picture-response mapping (for example, press right for a banana and press left for a carrot) were counterbalanced across participants. For each set, participants performed one training session of 34 trials corresponded to 17 IG trials and 17 CG trials, all randomized, to familiarize themselves with the task. They then performed four experimental blocks of 25 trials. The first trial of each block was chosen randomly and not further analyzed. The remaining 24 trials corresponded to 12 IG trials and 12 CG trials, all randomized. To summarize, each child performed three sets of 100 trials each. The sets were separated by a pause of about 5 minutes and the entire experiment lasted about 60 minutes.

### **1.3. EMG signal recording and processing**

The EMG activity of the flexor pollicis brevis was recorded bipolarly by means of surface Ag/AgCl electrodes, 6 mm in diameter, fixed about 10 mm apart on the skin of the thenar eminence. EMG activity was amplified, digitized on-line at 2048 Hz, and offline high-pass filtered at 10Hz. In order to facilitate off-line EMG onset detection, the EMG signal was continuously monitored by the experimenter to minimize the influence of background activity that could interfere with small bursts of muscular activation during the reaction period. If the signal became noisy, the experimenter immediately asked the child to relax his/her muscles. He also regularly reminded the child to keep hands on the handgrips.

To detect the smallest incorrect muscular activations, onsets of EMG activity were detected by a home-made custom program written in Python to facilitate visual inspection (this home-made custom Python program, which will soon be released with an open-source license, is accessible upon request). EMG traces of each participant were then inspected visually and corrected manually in the case of inaccurate detection by the program. The processing of EMG data was performed by an experimenter who was blind to diagnostic group.

### **1.4. EMG data analysis**

The analysis of EMG data had two main objectives: (1) classification of responses into three trial types in order to compute incorrect activation rate (IAR) and correction rate (CR), and (2) chronometric analysis of data to decompose RT into decisional and motor subcomponents.

*Computation of IAR and CR.* First, correct trials were sorted into two categories, labeled “pure correct” and “partial error” trials. “Partial error” trials contained activation of the agonist muscle involved in the incorrect response prior to activation of the agonist involved in the correct response. Importantly, to be classified as a “partial error”, the EMG signal detection had to be phasic and to return to baseline (rest) level before the onset of the response-related EMG activity. Response errors and partial errors were detected and counted and the two variables were then calculated:  $IAR = (\text{partial errors} + \text{overt errors}) / \text{total number of non rejected trials}$ , and  $CR = PE / (PE + E)$  where PE is the number of partial errors and E the number of overt errors.

*Chronometric analysis.* The EMG analysis also provided access to several different chronometric indices as illustrated in Figure 1. Reaction time (RT) was defined as the latency

between stimulus onset and the button press response. It was broken down into two components: premotor time (PMT, from stimulus onset to EMG onset), and motor time (MT, from EMG onset to the button press). For partial error trials, two additional indices were defined: Partial error latency (PEL) corresponded to the interval between stimulus onset and EMG onset of the incorrect response, and correction time (CT) corresponded to the latency between incorrect EMG onset and correct EMG onset (Figure 1).

Two-way ANOVAs, with the between-subjects factor of Group (ADHD *versus* TD) and the within-subject factor of Congruency (CG *versus* IG), were performed on the different variables. Proportions (error rate, incorrect activation rate, correction rate), in particular when they are pretty high (or low), present non-Gaussian distributions because of ceiling (or floor) effects. Therefore, to normalize distributions, data were arcsine transformed before being entered in the ANOVA. This nonlinear but monotonic transformation allows to obtain a Gaussian distribution and then to run ANOVA in required conditions (Winer, 1970). Cohen's  $d$  was used to compute effect size (standardized difference between the two means) for the two group comparisons; effect sizes are commonly classified as small ( $d = 0.2$ ), medium ( $d = 0.5$ ), or large ( $d = 0.8$ ) (Cohen, 1988).

## 2. Results

Three children with ADHD and one TD child were excluded from analyses because their EMG signal was too noisy (participants did not success in relaxing muscles). Analyses were thus performed with data from 23 children with ADHD and 25 TD children.

### 2.1. Demographic and neuropsychological variables

Differences between demographic characteristics of TD and ADHD groups were tested using independent sample two-tailed  $t$  tests. As shown in Table 1, although there was no difference in age, children with ADHD had smaller IQ scores and working memory index. Scores on the EDAH were significantly different.

**Table 1.** Demographic and neuropsychological variables for both groups. Note: IQ = intellectual quotient (standard scores); WMI = working memory index; EDAH scale is a behavior rating scale filled by parents (*t* scores are presented).

	ADHD Mean ± SD	Control Mean ± SD	<i>t</i> value	<i>p</i> value (Cohen's <i>d</i> )
Age (years)	11.6 ± 2.3	11.4 ± 2.2	0.91	0.36 (0.09)
Estimated IQ	98.6 ± 14.4	114.3 ± 16.6	3.66	< .0001 (1.01)
WMI	108.2 ± 14.6	132.2 ± 17.4	5.15	< .0001 (1.49)
<b><i>EDAH scale</i></b>				
Hyperactivity	79.8 ± 27	33.7 ± 25.3	5.59	< .0001 (1.76)
Attention	81.3 ± 18.5	30.5 ± 16.2	8.84	< .0001 (2.91)
Conduct disorder	76.7 ± 30.6	53 ± 24.8	2.9	0.005 (0.85)
Combined type (H+A)	84.7 ± 19.6	27.1 ± 19.5	8.96	< .0001 (2.94)

## 2.2. Simon task

Extreme RT values, either excessively fast (< 150 ms, so-called anticipatory errors) or slow (> 3 standard deviations [SDs]), were removed from the analysis. On average, this led to the exclusion of fewer than 1% of trials per participant. In addition, specifically for EMG data, some trials (2.02 %) were rejected due to tonic activity or artifacts preceding the contraction involved in the response.

### 2.2.1. Behavioral data

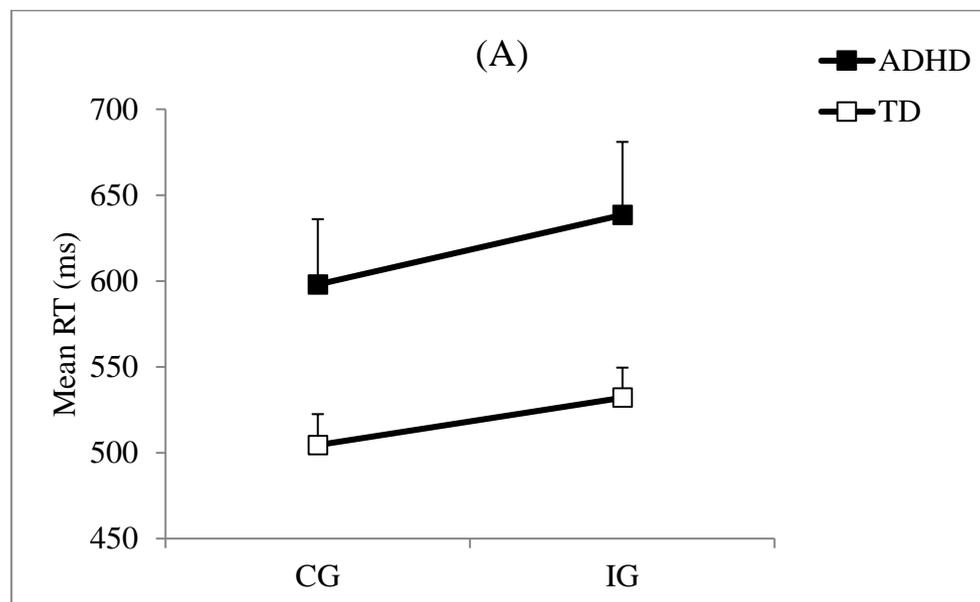
*Mean Reaction times.* As shown in Figure 2A, mean RTs were longer for children with ADHD (617 ms) compared with TD children (518 ms) ( $F_{1,46} = 5.47$ ;  $p = .02$ ; Cohen's  $d = .66$ ), and longer in IG trials (583 ms) than in CG trials (549 ms) ( $F_{1,46} = 97.99$ ;  $p < .0001$ ). The interference effect (the difference between mean IG RT and mean CG RT) tended to be larger in children with ADHD (41 ms) compared to TD children (28 ms) (Group x Congruency interaction:  $F_{1,46} = 3.57$ ;  $p = .06$ ; Cohen's  $d^8 = .54$ ).

---

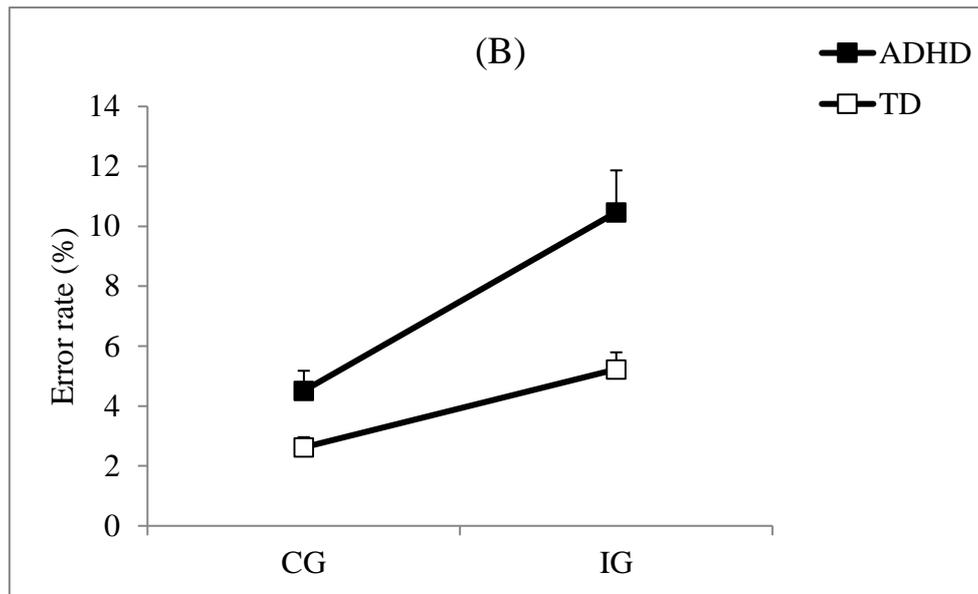
<sup>8</sup> Cohen's *d* refers to the comparison of interference effects (mean CG RT – mean IG RT) between groups.

*Intra-subject RT variability.* The intra-subject RT variability (SD) was larger in children with ADHD (199 ms) compared to TD children (113 ms) ( $F_{1,46} = 12.1$ ;  $p = .001$ ; Cohen's  $d = .99$ ) and larger in CG trials (156 ms) than in IG trials (149 ms) ( $F_{1,46} = 4.8$ ;  $p = .03$ ). There was no statistically significant Group x Congruency interaction ( $F_{1,46} = 2.3$ ;  $p = .10$ ).

*Error rate.* As shown in Figure 2B, children with ADHD committed more errors (7.5%) than TD children (3.9%) ( $F_{1,46} = 12.8$ ;  $p < .0001$ ; Cohen's  $d = 1.02$ ). As usual, the error rate was higher in IG trials (7.7%) compared to CG trials (3.5%) ( $F_{1,46} = 52.7$ ;  $p < .0001$ ). The interference effect was larger in children with ADHD (6%) compared with TD children (2.6%) (Group x Congruency interaction:  $F_{1,46} = 8.08$ ;  $p = .006$ ; Cohen's<sup>9</sup>  $d = .81$ ).



<sup>9</sup> Cohen's  $d$  refers to the comparison of interference effects (CG accuracy rate – IG accuracy rate) between groups.



**Figure 2.** Overall Simon task performance. Mean reaction times (A) and error rates (B) for congruent (CG) and incongruent (IG) trials in typically developing children (TD) and children with ADHD (ADHD). Error bars are mean standard errors.

### 2.2.2. Analysis from partial errors

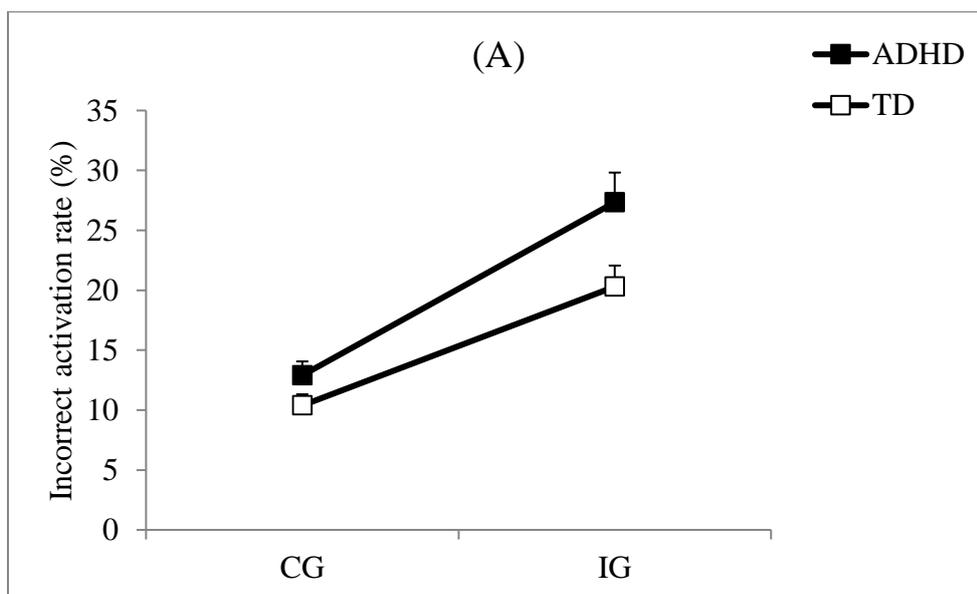
From EMG activity, three categories of trials were determined: pure correct, partial error and real error. The percentage of each trial type for each group is presented in Table 2. The percentage of pure correct trials was lower for ADHD group than for TD group but children with ADHD did not commit more partial errors than TD children.

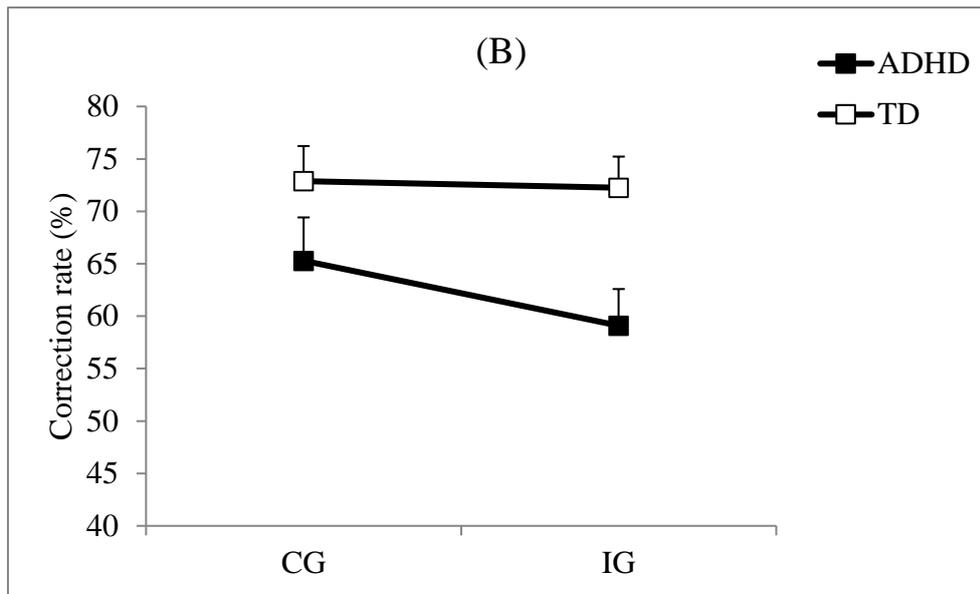
**Table 2.** Percentage of each trial type (pure correct, partial error, and error) for each group

	ADHD	Control	F value	p value (Cohen's d)
Pure correct	65.3±13.7	75.8±11.9	8.1	.006 (0.82)
Partial error	9±4.18	9.3±3.86	.09	.77 (0.08)
Error	5.7±3.63	3.3±1.68	7.6	.008 (0.87)

*Incorrect activation rate.* The IAR data, combining real errors and partial errors, revealed that children with ADHD made more incorrect EMG activations (19.9%) than TD children (15.2%) ( $F_{1,46} = 5.53$ ;  $p = .023$ ; Cohen's  $d = .69$ ) (Figure 3A). IAR was larger for IG trials (23.7%) than for CG trials (11.6%) ( $F_{1,46} = 99.73$ ;  $p < .0001$ ). The interference effect tended to be larger in children with ADHD (14.4%) compared with TD children (9.9%) (Congruency x Group:  $F_{1,46} = 3.44$ ;  $p = .07$ ; Cohen's  $d = .53$ ); this difference was mainly due to a larger IAR in IG trials in children with ADHD than in TD children ( $t_{46} = 2.62$ ;  $p = .011$ ; Cohen's  $d = .67$ ).

*Correction rate.* The CR was lower for the ADHD group (60.7%) than for the TD group (73.1%) ( $F_{1,46} = 6.84$ ;  $p = .012$ ; Cohen's  $d = .94$ ) (Figure 3B). There was no significant difference between CG (69.2%) and IG trials (65.9%) ( $F_{1,46} = 1.35$ ;  $p = .25$ ), as classically observed in previous studies (Burle et al, 2002; Burle, Spieser, Servant & Hasbroucq, 2014). The Group X Congruency interaction was not significant ( $F_{1,46} = .9$ ;  $p = .35$ ).





**Figure 3.** *Incorrect activation rate and correction rate.* (A) Incorrect activation rate corresponding to the sum of both partial errors and real errors, and (B) correction rate corresponding to the ratio between the number of partial errors and the number of incorrect activations in congruent (CG) and incongruent (IG) trials in typically developing children (TD) and children with ADHD (ADHD). Error bars are mean standard errors.

### 2.2.3. Chronometric analysis

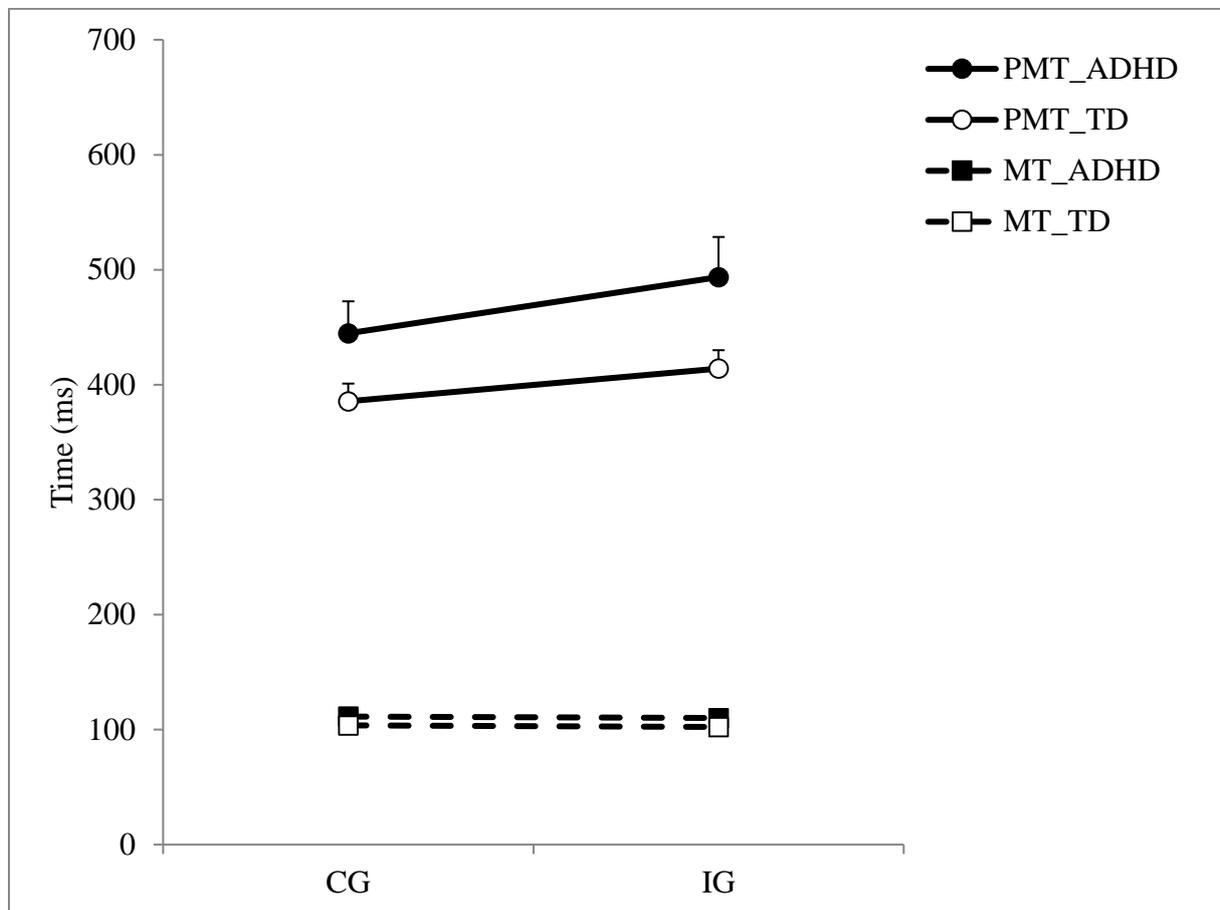
#### 2.2.3.1. Reaction time components in pure correct trials

*Premotor times (PMT).* Mean PMT was longer for the ADHD group (467 ms) than for the TD group (399 ms) ( $F_{1,46} = 4.14$ ;  $p = .048$ ; Cohen's  $d = .57$ ) and mean PMT was longer in IG trials (452 ms) than in CG trials (414 ms) ( $F_{1,46} = 71.61$ ;  $p < .0001$ ) (Figure 4). The Group x Congruency interaction was statistically significant ( $F_{1,46} = 5.03$ ;  $p = .03$ ; Cohen's  $d = .63$ ) revealing that the interference effect was larger in the ADHD group (49 ms) than in the TD group (28 ms).

In addition, intra-subject PMT variability was larger in children with ADHD (175 ms) than TD children (103 ms) ( $F_{1,46} = 10.65$ ;  $p = .002$ ; Cohen's  $d = .92$ ), but intra-subject PMT variability was not different between CG and IG trials ( $F_{1,46} = .35$ ;  $p = .55$ ). The difference in variability between IG and CG trials was significantly larger in children with ADHD (14 ms) than in TD children (9 ms), as indicated by the significant Group x Congruency interaction ( $F_{1,46} = 7.81$ ;  $p = .007$ ).

*Motor times (MT).* For mean MT, there was no difference between groups ( $F_{1,46} = .77$ ;  $p = .38$ ), no difference between CG and IG trials ( $F_{1,46} = 2.52$ ;  $p = .12$ ) replicating previous results (Burle et al, 2002; Burle, Spieser, Servant, & Hasbroucq, 2014), and no Group X Congruency

interaction ( $F_{1,46} = .01$ ;  $p = .92$ ) (Figure 4). Concerning intra-subject MT variability, there was no difference between groups ( $F_{1,46} = .23$ ;  $p = .63$ ), nor between CG and IG trials ( $F_{1,46} = .1$ ;  $p = .75$ ). There was no significant Group x Congruency interaction ( $F_{1,46} = .007$ ;  $p = .93$ ).



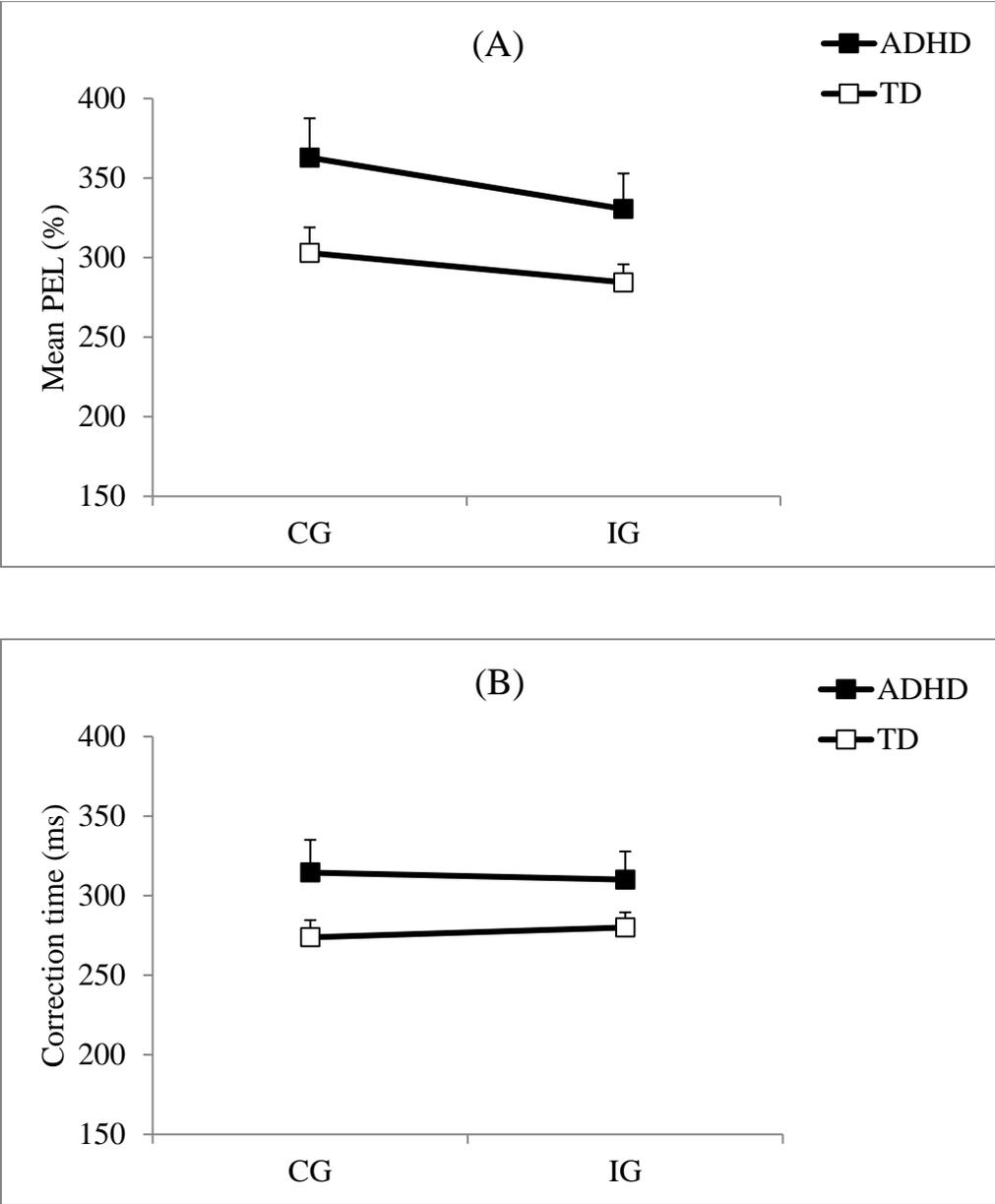
**Figure 4.** Chronometric indices for pure correct trials. Mean premotor time (PMT) (latency between the stimulus onset and the EMG onset) and mean motor time (MT) (latency between the EMG onset and the button press) in congruent (CG) and incongruent (IG) trials, in typically developing children (TD) and children with ADHD (ADHD). Error bars are mean standard errors.

#### 2.2.3.2. PMT components in partial error trials

*Partial error latency (PEL).* Mean PEL was longer for the ADHD group (340 ms) than for the TD group (291 ms) ( $F_{1,46} = 4.67$ ;  $p = .036$ ; Cohen's  $d = .59$ ) (Figure 5A). It was longer for CG (332 ms) than for IG trials (307 ms) ( $F_{1,46} = 5.47$ ;  $p = .023$ ), as classically observed (Burle et al, 2002; Burle, Spieser, Servant, & Hasbroucq, 2014). The Group x Congruency interaction was not significant ( $F_{1,46} = .41$ ;  $p = .53$ ). In addition, intra-subject PEL variability was larger in children with ADHD (141 ms) than in TD children (93 ms) ( $F_{1,46} = 6.73$ ;  $p = .01$ ; Cohen's  $d = .65$ ) and larger in CG trials (127 ms) than in IG trials (100 ms) ( $F_{1,46} = 4.31$ ;  $p = .04$ ). There

was no significant Group x Congruency interaction ( $F_{1,46} = .22$ ;  $p = .64$ ) for intra-subject PEL variability.

*Correction time (CT)*. Mean CT tended to be slower for the ADHD group (312 ms) than for the TD group (280 ms) ( $F_{1,46} = 3.04$ ;  $p = .088$ ; Cohen's  $d = .45$ ) (Figure 5B). It was not affected by congruency ( $F_{1,46} = .02$ ;  $p = .89$ ) and there was no significant Group x Congruency interaction ( $F_{1,46} = .74$ ;  $p = .39$ ). Moreover, intra-subject CT variability was not different between groups ( $F_{1,46} = 2.46$ ;  $p = .13$ ), nor between CG and IG trials ( $F_{1,46} = 2.56$ ;  $p = .12$ ) but there was a significant Group x Congruency interaction ( $F_{1,46} = 3.91$ ;  $p = .05$ ).



**Figure 5.** Chronometric indices for partial errors trials. Mean Partial error latency (A) corresponding to the interval between the stimulus onset and the EMG onset of the incorrect response, and mean correction time (B) corresponding to the latency between the incorrect

EMG onset and the correct EMG onset, in congruent (CG) and incongruent (IG) trials, in typically developing children (TD) and children with ADHD (ADHD). Error bars are mean standard errors.

### **2.3. Correlation analyses**

For the ADHD group, correlation coefficients were computed between the main indices measured in the Simon task (mean RT, interference effect, IAR and CR) and working memory indices. No statistically significant correlations were found.

## **3. Discussion**

The aim of the present study was to investigate interference control in children with ADHD when performing a Simon task. Using EMG activity recordings, we were able to distinguish two components of interference control and then to separately evaluate the intensity of impulse capture and the ability to inhibit automatic responses.

### **3.1. Children with ADHD have impaired behavioral performance in conflict tasks**

The classical analysis of RTs and error rates revealed two main results. Firstly, we observed a larger intra-individual RT variability in children with ADHD compared to TD children. This is consistent with data found in prior studies, which report increased intra-individual RT variability in a variety of different RT tasks (Klein, Wendling, Huettner, Ruder & Peper, 2006; Lipszyc & Schachtar, 2010; Tamm, Nakonezny & Hughes, 2012). Nonetheless, whether this result is rather ubiquitous and could represent a stable trait of ADHD or appears to be characteristic of other populations remains subject to debate (Klein, Wendling, Huettner, Ruder & Peper, 2006; Tamm, Nakonezny & Hughes, 2012; for review, Kofler et al., 2013). At a cognitive level, the high intra-individual RT variability of patients with ADHD likely reflects impairments in information processing and difficulties in maintaining attentional control. However, the nature of mechanisms and processes responsible for increased RT variability seems not yet clearly identified (for review, see Kofler et al., 2013; Kofler et al., 2014; Sonuga-Barke & Castellanos, 2007; Tamm, Nakonezny & Hughes, 2012).

Secondly, the children with ADHD were slower, committed more errors than TD children, and exhibited a larger interference effect, which suggests that children with ADHD were globally impaired on the Simon RT task compared to TD children. These data confirm the results of other studies in the literature (Cao et al., 2013; Homack & Riccio, 2004; Jonkman, et al, 1999; Tsal, Shalev, & Mevorach, 2005; for a review, see Mullane, Corkum,

Klein, & McLaughlin, 2009) indicating that these children have difficulties in performing conflict tasks. The larger interference effect could come from difficulties in ignoring the irrelevant feature of the stimulus, its position, and/or in maintaining attention on the relevant feature, its color. However, in most of studies, a larger interference effect is interpreted as being due to poor inhibition (Barkley, 1997; Nigg, 2001). Nonetheless, the difficulties of children with ADHD could have at least two origins: stronger impulse capture, that is a stronger propensity to activate automatic responses, or lower inhibition of automatic responses. Analysis of EMG recordings, which allows these two processes to be dissociated, is a convenient way to tackle this issue.

### **3.2. What can we learn from partial errors?**

As mentioned in the Introduction, analysis of EMG activity allows us to dissociate two types of trials embedded within correct response trials, pure correct responses and partial errors, and then to compute two indices: incorrect activation rate (IAR) and correction rate (CR). The first index expresses all incorrect activations, whether they ended in an incorrect response or not (if they were corrected) and can be considered as an index of the strength of impulse capture. The second one indicates the ratio of incorrect activations that were corrected before making an overt error and can be considered as an index of the efficiency of automatic response inhibition.

Our results revealed a larger IAR in children with ADHD than in TD children and, more specifically, we observed a larger IAR in IG trials. This indicates that children with ADHD are more susceptible to activating an automatic response ipsilateral to the stimulus position. In other words, they have more difficulty not being influenced by salient yet irrelevant information. Consequently, these children would be more prone to selecting the response that corresponds to the most frequent association between the location of the stimulus and the response, that is, the ipsilateral response. In addition, we observed a lower correction rate in children with ADHD. This result suggests that children with ADHD had more difficulty stopping and correcting incorrect activations than TD children. Since incorrect activations were detected and stopped less, these children committed more overt errors, which contributed to an increased IAR. Therefore, these data provide new and more direct evidence in favor of inhibition difficulties in children with ADHD.

Deficits in inhibitory processes appear to be very robust when comparing performance between children with ADHD and their typically developing peers (Barkley, 1997; Crosbie et al., 2013; Nigg, 2001). But most results in favor of inhibition difficulties come from stop-

tasks (for review, see Matzke, Verbruggen & Logan, 2018), in which global inhibition (stopping all ongoing responses) is at play, while in conflict tasks, as in the Simon task used here, selective inhibition is required (stopping the incorrect response and continuing to make the correct one). These two types of inhibition have been shown to partially differ in terms of neural mechanisms and substrates (Aron & Verbruggen, 2008; Aron, 2011). Therefore our findings extend data about inhibitory deficits and suggest that global stopping but also selective stopping are impaired in ADHD. Inhibition refers to different processes and it seems of importance to more precisely describe which ones are impaired in ADHD. In line with this account, to better determine cognitive processes responsible for impaired performance of children with ADHD in stop-tasks, Weigard and collaborators (2019) used a Bayesian parametric approach for estimating stop-signal RT distribution. They have established that the difficulties stopping the prepotent response was mainly due to failures to trigger the inhibition process rather than impairments in the inhibition process itself (Weigard, Heathcote, Matzke, & Huang-Pollock, 2019). In our study, the correction rate directly reflects the proportion of incorrect activations which have been stopped and corrected, that is successful inhibitions via the action cancellation subcomponent. A decrease in correction rate as observed for ADHD group may indicate failure to trigger the inhibition process as proposed in Weigard et al's study (2019).

Our findings then suggest that behavioral impulsivity observed in ADHD children and very often explained by inhibition deficits would be more precisely explained by difficulty initiating inhibition rather than by difficulty inhibiting. Moreover, impulsive responses entail at least two processes: an impulse, or urge to act, whose strength can depend on the context, and a lack of inhibition (DeYoung, 2013). Our data suggest that the difficulties observed in conflict tasks in children with ADHD are also explained by a greater propensity to activate automatic responses (as revealed by increased incorrect activation rate) which is rarely considered in most of studies.

Our results are partially consistent with those presented in one another behavioral study that separately investigates activation and suppression of impulse capture in children with ADHD engaged in a conflict task (Ridderinkhof, Scheres, Oosterlan & Sergeant, 2005). The authors reported that children with ADHD had difficulties in suppressing response impulsiveness but did not present any greater vulnerability to response impulsiveness. However, at least two differences with our own experiment may be noted. First, Ridderinkhof et al (2005) used a dynamic analysis of performance (delta-plot analysis of reaction times and accuracy) to dissociate the two components of interference, whereas we based our conclusions

on indices derived from EMG data, which give more direct access to the activation and suppression of response impulses (Van den Wildenberg et al., 2010). Second, the children in the previous study performed a flanker task in which the nature of interference (perceptive interference) is different from that in the Simon task (motor interference). Data from a recent study comparing the two tasks have suggested that the control of inappropriate responses is more difficult to demonstrate, and less stable, in the flanker task (Burle, Spieser, Servant, & Hasbroucq, 2014).

From a neurobiological point of view, it is interesting to note that some brain structures found to be dysfunctional in ADHD are also involved in interference control. Indeed, anatomical and functional observations converge to the idea that ADHD is associated with a dysfunction of the prefrontal cortex and its connections, in particular with basal ganglia (Dickstein, Bannon, Castellanos & Milham, 2006; Durston, Van Belle & De Zeeuw, 2011; Konrad & Eickhoff, 2010) and these cerebral structures are also known to be involved in interference control (Chambers, Garavan & Bellgroce, 2009; Fassbender & Schweitzer, 2006; Forstmann, Van den Wildenberg & Ridderinkhof, 2008; Spieser, van den Wildenberg, Hasbroucq, Ridderinkhof, & Burle, 2015). More specifically, it has been shown that during tasks requiring interference control, children and adolescents with ADHD mainly presented hypoactivation of inferior frontal cortex (IFC), dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), anterior cingulate cortex (ACC) and caudate nucleus (Bush et al., 1999; Cubillo, Halari, Giampietro, Taylor & Rubia, 2011; Cubillo, Halari, Smith, Taylor & Rubia, 2012; Rubia et al., 2009; Rubia et al., 2010; Vaidya et al., 2005). Therefore, our results could represent the behavioral outcome of functional alterations of structures known to be involved in interference control and which are impaired in individuals with ADHD.

To summarize, our data suggest that the difficulties of children with ADHD in tasks requiring interference control could be explained by both a stronger impulse capture and impaired inhibition, two independent processes that can be differentially impacted in certain cases (Fluchère et al., 2015; 2018; Ramdani et al., 2015). For example, subthalamic nucleus stimulation delivered to patients with Parkinson disease selectively impairs selective suppression of response impulse but does not increase the strength of impulse capture (Fluchère et al., 2018). These functions are probably dissociated to different brain systems and this dissociation could have important implications for refining explanations of ADHD but also for classifying patients according to different symptoms and for determining adapted treatments.

### **3.3. What do chronometric indices reveal?**

EMG activity analysis also provided a number of different chronometric indices, such as premotor time (PMT) and motor time (MT) ( $PMT + MT = RT$ ). We observed slower and more variable PMT for children with ADHD than for TD children, whereas no difference was found for the mean or variability of MTs between groups. These results confirm that the slowed RTs observed in children with ADHD was not due to motor slowing, therefore arguing against an explanation in terms of motor execution deficits. In contrast, they suggest that RT slowing would instead be due to a central decisional deficit, that is, at the level of response selection and preparation. This is in line with data coming from the modeling literature. According to computational modeling (such as drift-diffusion model, DDM, Ratcliff & McKoon, 2008; linear ballistic accumulation model, LBA, Brown & Heathcote, 2008) accuracy and response time distributions depend on decision and non-decision parameters. Non-decision parameters represent the extra-decisional components such as encoding and motor processes. Among them, one important variable is the drift rate which reflects task difficulty or information processing ability. It corresponds to the speed with which the difference evidence signal approaches one response boundary. High drift rates correspond to faster and more accurate responses. A second one is the boundary separation which describes the amount of accumulated evidence needed until a decision is made and is also called decision threshold. A majority of studies found a reduced drift in ADHD (Huang-Pollock et al., 2017; Metin et al., 2013; Weigard & Huang-Pollock, 2014; for a review, see Ziegler, Pedersen, Movinckel, & Biele, 2016) whereas effects on decision threshold are unclear (Ziegler, Pedersen, Movinckel, & Biele, 2016). In addition, residual non-decision time was very often reported to be not affected (Ziegler, Pedersen, Movinckel, & Biele, 2016) but not always (Metin et al., 2013). Non-decision time includes both perceptual and motor times. In EMG decomposition of RT, MT can be safely linked to motor execution and then our results are consistent with data from modeling studies. But PMT contains both encoding and decision times. Assuming that encoding time is similar in ADHD and TD groups (as suggested by modeling data), the lengthening of PMT would reflect a lower drift rate. It has to be noted however that the standard models (DDM or LBA) cannot correctly fit tasks such as Simon, Stroop or Eriksen flanker tasks (Hübner, Steinhauser, & Lehle, 2010; White, Ratcliff, & Starns, 2011) because fitting conflict tasks requires non-constant drift rate models (White, Servant, & Logan, 2018), and to the best of our knowledge, such models have not yet been developed.

EMG activity analysis also provided chronometric indices specific to partial error trials, such as partial error latency and correction time. We obtained a larger and more variable

partial error latency in the ADHD group compared to the TD group, suggesting that children with ADHD were slower than TD children even when committing a partial error, that is, when triggering an incorrect activation. They also tended to be slower to correct erroneous activations, suggesting that all processes, correct or incorrect, are delayed in children with ADHD. This delay, observed at each stage of processing, speaks again in favor of sustained attention fluctuations.

Interestingly, these results appear to be in line with the recent neuro-energetic theory (NeT) of ADHD (Killeen, Russell & Sergeant, 2013; Killeen, 2013), which proposes that an insufficient neuronal energy supply, due to a deficit in lactate supplementation, could impair all effortful responses. Impairment at any point in the neurobiological cascade of lactate synthesis would produce neuronal fatigue at the origin of sustained attention fluctuations. Lapses of attention could cause children with ADHD to have difficulties in focusing their attention on the relevant stimulus feature, which requires controlled attention to be processed. They would then be more prone to trigger automatic stimulus location-driven responses. Moreover, some studies suggest that suppressing automatic responses may be under top-down control and would need attentional resources (Suarez, Vidal, Burle & Casini, 2015). Inattention and difficulties in cognitive control may therefore be linked (Alderson, Rapport, & Kofler, 2007; Weigard, Heathcote, Matzke, & Huang-Pollock, 2019).

### **3.4. Limitations and conclusion**

There are at least two limitations to the current study. First, there was a difference between groups concerning the IQ and the control group presented a pretty high IQ. But, this is not unique to the current sample and this is likely due to the fact that IQ was only used as an inclusion criterium and then evaluated with only two sub-tests of the WISC. This difference in IQ could raise the question to know whether our results would persist after controlling for IQ but we consider that IQ should not be considered as a covariate in cognitive studies for at least two reasons: 1/IQ measures aptitude and potential, rather than performance; 2/IQ does not fulfill the methodological and statistical requirements of a covariate (for detailed arguments, see Dennis et al., 2009). Moreover, it has already been reported that there was no link between IQ and inhibitory processes (see Bitsakou et al., 2008), therefore it seems reasonable to admit that the effects observed on incorrect activation rate and correction rate was immune to the difference of IQ. Nonetheless, in future studies, it could be sensible to match both groups of children in age, gender and IQ. Secondly, because of the large heterogeneity of ADHD, further studies are still needed to fully understand this developmental disorder. For example,

the question of whether ADHD is due to a central deficit or to multiple deficits, as proposed more and more frequently (Castellanos & Tannock, 2002; Castellanos, Sonuga-Barke, Milham, & Tannock, 2006; Nigg, Willcutt, Doyle & Sonuga-Barke, 2005), should be a crucial question in developing further studies. Comparing the performance of a group of predominantly inattentive children with a group of predominantly hyperactive children using the EMG activity and indices described here could be of great interest.

To conclude, our data suggest that the deficit in interference control in children with ADHD can be explained by both stronger impulse capture and difficulties in inhibiting these impulses, which are two independent processes. Moreover, the delay in all processes of the sensori-motor chain suggests difficulties in sustained attention, which could also exacerbate difficulties in interference control. One interesting follow-up to the current study could be evaluating how different treatments, such as stimulant medication or behavioral therapy, separately affect impulse capture and inhibitory control. Although children with ADHD demonstrated impairment in both processes, it is possible that treatments differentially affect one of the two processes, which would shed important light on the heterogeneity of treatment response.

## References

- Alderson, R. M., Rapport, M. D., & Kofler, M. J. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder and behavioral inhibition: a meta-analytic review of the stop-signal paradigm. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *35*, 745-758.
- American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Forth Edition Revised (DSM IV-TR). Washington DC.
- Aron, A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biological Psychiatry*, *69*(12): e55–e68.
- Aron, A. R., & Verbruggen, F. (2008). Stop the presses: dissociating a selective from a global mechanism for stopping. *Psychological Science*, *19*, 1146-1153.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, *121*, 65-94.
- Bitsakou, P., Psychogiou, L., Thompson, M., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2008). Inhibitory deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder are independent of basic processing efficiency and IQ. *Journal of Neural Transmission*, *115*, 261-268.
- Borella, E., de Ribaupierre, A., Cornoldi, C., & Chicherio, C. (2013). Beyond interference control impairment in ADHD: Evidence from increased intraindividual variability in the color-stroop test. *Child Neuropsychology*, *19*(5), 495-515.
- Brown, S. D., & Heathcote, A. (2008). The simplest complete model of choice response time: Linear ballistic accumulation. *Cognitive Psychology*, *57*, 153-178.
- Burle, B., Possamaï, C. A., Vidal, F., Bonnet, M., & Hasbroucq, T. (2002). Executive control in Simon effect: an electromyographic and distributional analysis. *Psychological Research*, *66*, 324-336.
- Burle, B., Spieser, L., Servant, M., & Hasbroucq, T. (2014). Distributional reaction time properties in the Eriksen task: marked differences or hidden similarities with the Simon task? *Psychonomic Bulletin and Review*, *21*, 1003-1010.
- Bush, G., Frazier, J. A., Rauch, S. L., Seidman, L. J., Whalen, P. J., Jenike, M. A., Rosen, B. R., & Biederman, J. (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting stroop. *Biological Psychiatry*, *45*, 1542–1552.
- Cao, J., Wang, S., Ren, Y., Zhang, Y., Cai, J., Tu, W., Shen, H., Dong, X., & Xia, Y. (2013). Interference control in 6-11 year-old children with and without ADHD: behavioral and ERP study. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *31*, 342-349.
- Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*, 617-628.
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Milham, M. P. & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*, 117-123.
- Chambers, C. D., Garavan, H., & Bellgrove, M. A. (2009). Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *33*, 631-646.

- Coghill, D. R., Seth, S., & Matthews, K. (2014). A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychological Medicine, 44*(9),1-13.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- Crosbie, J., Arnold, P., Paterson, A., Swanson, J., Dupuis, A., Li, X., Shan, J., Goodal, T., Strug, L., & Schachar, R. J. (2013). Response inhibition and ADHD traits: correlates and heritability in a community sample. *Journal of Abnormal Child Psychology, 41*, 497–507.
- Cubillo, A., Halari, R., Giampietro, V., Taylor, E., & Rubia, K. (2011). Fronto-striatal underactivation during interference inhibition and attention allocation in grown up children with attention deficit/hyperactivity disorder and persistent symptoms. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 193*, 17-27.
- Cubillo, A., Halari, R., Smith, A., Taylor, E., & Rubia, K. (2012). A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex, 48*, 194-215.
- De Jong, R., Liang, C-C., & Lauber, E. (1994). Conditional and Unconditional Automaticity: A Dual-Process Model of Effects of Spatial Stimulus-Response Correspondence. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 20*, 731-750.
- Dennis, M., Francis, D. J., Cirino, P. T., Schachar, R., Barnes, M. A., & Fletcher, J. M. (2009). Why IQ is not a covariate in cognitive studies of neurodevelopmental disorders. *Journal of the International Neuropsychological Society, 15*, 331-343.
- DeYoung, C. (2013). The neuromodulator of exploration: A unifying theory of the role of dopamine in personality. *Frontiers in Human Neuroscience*. doi: 10.3389/fnhum.2013.00762
- Dickstein, S. G., Bannon, K., Castellanos, X., & Milham, M. P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 47*, 1051-1062.
- Durston, S., Van Belle, J., & De Zeeuw, P. (2011). Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry, 69*, 1178-1184.
- Eriksen, C. W., Coles, M. G., Morris, L. R., & O'Hara, W. P. (1985). An electromyographic examination of response competition. *Bulletin of the Psychonomic Society, 23*, 165-168.
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Attention, Perception, & Psychophysics, 16*, 143-149.
- Farré A., & Narbona, J. (1998). EDAH. Escalas para la evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. (TEA). Madrid.
- Fassbender, C., & Schweitzer, J. B. (2006). Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clinical Psychology Review, 26*, 445-465.
- Forstmann, B. U., Van den Wildenberg, W. P. M., & Ridderinkhof, K. R. (2008). Neural mechanisms, temporal dynamics, and individual differences in interference control. *Journal of Cognitive Neuroscience, 20*, 1854-1865.

- Fluchere, F., Deveaux, M., Burle, B., Vidal, F., van den Wildenberg, W. P. M., Witjas, T., Eusebio, A., Azulay, J. P., Hasbroucq, T. (2015). Dopa therapy and action impulsivity: subthreshold error activation and suppression in Parkinson's disease. *Psychopharmacology*, *232*, 1735-1746.
- Fluchere, F., Burle, B., Vidal, F., van den Wildenberg, W. P. M., Witjas, T., Eusebio, A., Azulay, J. P., Hasbroucq, T. (2018). Subthalamic nucleus stimulation, dopaminergic treatment and impulsivity in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *117*, 167-177.
- Hasbroucq, T., Possamaï, C. A., Bonnet, M., & Vidal, F. (1999). Effect of irrelevant location of the response signal on choice reaction time: an electromyographic study in humans. *Psychophysiology*, *36*, 522-526.
- Hasbroucq, T., Burle, B., Akamatsu, M., Vidal, F., & Possamaï, C. A. (2001). An electromyographic investigation of the effect of stimulus-response mapping on choice reaction time. *Psychophysiology*, *38*, 157-162
- Hasbroucq, T., Burle, B., Vidal, F., & Possamaï, C. A. (2009). Stimulus-hand correspondence and direct response activation: An electromyographic analysis. *Psychophysiology*, *46*, 1160-1169.
- Homack, S., & Riccio, C. A. (2004). A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop color and word test with children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*, 725-743.
- Hommel, B. (2011). The Simon effect as tool and heuristic. *Acta Psychologica*, *136*, 189-202.
- Huang-Pollock, C., Ratcliff, R., McKoon, G., Shapiro, Z., Weigard, A., & Galloway-Long, H. (2017). Using the diffusion model to explain cognitive deficits in attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *45*, 57-68.
- Hübner, R., Steinhauser, M., & Lehle, C. (2010). A dual-stage two-phase model of selective attention. *Psychological Review*, *117*(3), 759-784.
- Jonkman, L. M., Kemner, C., Verbaten, M. N., Van Engeland, H., Kenemans, J. L., Gamfferman, G., Buitelaar, J. K., & Koelega, H. S. (1999). Perceptual and response interference in children with attention-deficit hyperactivity disorder, and the effects of methylphenidate. *Psychophysiology*, *36*, 419-429.
- Killeen, P. R. (2013). Absent without leave; a neuroenergetic theory of mind wandering. *Frontiers in Psychology*, *4*.
- Killeen, P. R., Russell, V. A., & Sergeant, J. A. (2013). A behavioral neuroenergetics theory of ADHD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*, 625-657.
- Klein, C., Wendling, K., Huettner, P., Ruder, H., & Peper, M. (2006). Intrasubject variability in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *60*, 1088-1097.
- Kofler, M. J., Rapport, M. D., Sarver, D. E., Raiker, J. S., Orban, S. A., Friedman, L. M., & Kolomeyer, E. G. (2013). Reaction time variability in ADHD: A meta-analytic review of 319 studies. *Clinical Psychology Review*, *33*, 795-811.
- Kofler, M. J., Alderson, R. M., Raiker, J. S., Bolden, J., Sarver, D. E., Rapport, M. D. (2014). Working memory and intra-individual variability as neurocognitive indicators in ADHD: examining competing model predictions. *Neuropsychology*, *28*, 459-471.
- Konrad, K., & Eickhoff, S. B. (2010). Is the ADHD Brain Wired Differently? A Review on Structural

- and Functional Connectivity in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Human Brain Mapping*, *31*, 904–916.
- Kornblum, S., Hasbroucq, T., & Osman, A. (1990). Dimensional Overlap: cognitive basis for stimulus-response compatibility—a model and taxonomy. *Psychological Review*, *97*, 253–270.
- Kornblum, S. (1994). The way irrelevant dimensions are processed depends on what they overlap with: The case of Stroop- and Simon-like stimuli. *Psychological Research*, *56*, 130–135.
- Lipszyc, J., & Schachar, R. (2010). Inhibitory control and psychopathology: A meta-analysis of studies using the stop signal task. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*, 1064–1076.
- Lu, C., & Proctor, R. W. (1995). The influence of irrelevant location information on performance: A review of the Simon and spatial Stroop effects. *Psychonomic Bulletin & Review*, *2*, 174–207.
- Matzke, D., Verbruggen, F., & Logan, G. (2018). The stop signal paradigm. In J.T. Wixted & E.J. Wagenmakers (Eds.), *Stevens' handbook of experimental psychology and cognitive neuroscience* (pp. 383–427). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.
- Metin, B., Roeyers, H., Wiersma, J. R., van der Meere, J. J., Thompson, M., Sonuga-Barke, E. (2013). ADHD performance reflects inefficient but not impulsive information processing: a diffusion model analysis. *Neuropsychology*, *27*, 193–200.
- Mullane, J. C., Corkum, P. V., Klein, R. M., & McLaughlin, E. (2009). Interference control in children with ADHD: A systematic review of flanker and Simon task performance. *Child Neuropsychology*, *15*, 321–342.
- Nigg, J. T. (2001). Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychological Bulletin*, *127*, 571–598.
- Nigg, J. T., Willcutt, E. G., Doyle, A. E. & Sonuga-Barke, E. J. S. (2005). Causal heterogeneity in Attention-Deficit/Hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry*, *57*, 1224–1230.
- Peirce, J. W. (2007). PsychoPy—Psychophysics software in Python. *Journal of Neuroscience Methods*, *162*, 8–13.
- Ramdani, C., Carbonnell, L., Vidal, F., Béranger, C., Dagher, A., Hasbroucq, T. (2015). Dopamine precursors depletion impairs impulse control in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, *232*, 477–487.
- Ratcliff, R., & McKoon, G. (2008). The diffusion decision model: theory and data for two-choice decision tasks. *Neural Computation*, *20*, 873–922.
- Ridderinkhof, K. R. (2002). Activation and suppression in conflict tasks: empirical clarification through distributional analyses. In W. Prinz, & B. Hommel (Eds.), *Attention and Performance*, Vol. XIX, *Common Mechanisms in Perception and Action* (pp. 494–519). Oxford: Oxford University Press.
- Ridderinkhof, K. R., Scheres, A., Oosterlan, J., & Sergeant, J. A. (2005). Delta plots in the study of individual differences: new tools reveal response inhibition deficits in AD/HD that are eliminated by methylphenidate treatment. *Journal of abnormal psychology*, *114*, 197–215.
- Rubia, K., Halari, R., Smith, A. B., Mohammad, M., Scott, S., & Brammer, M. J. (2009). Shared and disorder-specific prefrontal abnormalities in boys with pure attention deficit/hyperactivity disorder

compared to boys with pure CD during interference inhibition and attention allocation. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50, 669-678.

Rubia, K., Cubillo, A., Smith, A. B., Woolley, J., Heyman, I., & Brammer, M. J. (2010). Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to boys with obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping*, 31, 287-299.

Sánchez, C. R., Ramos, C., Díaz, F., & Simón, M. (2010). Validación de la escala de evaluación del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (EDAH) en población adolescente. *Revista de Neurología*, 50, 283-290.

Schwartz, K., & Verhaeghen, P. (2008). ADHD and Stroop interference from age 9 to 41 years: a meta-analysis of developmental effects. *Psychological Medicine*, 38, 1607-1616.

Simon, J. R. (1969). Reactions toward the source of stimulation. *Journal of Experimental Psychology*, 81, 174-176.

Smigasiewicz, K., Ambrosi, S., Blaye, A., & Burle, B. (2020). Inhibiting errors while they are produced: direct evidence for error monitoring and inhibitory control in children. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 41.

Sonuga-Barke, E. J. S., & Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31, 977-986.

Spieser, L., van den Wildenberg, W. P. M., Hasbroucq, T., Ridderinkhof, K. R., & Burle, B. (2015). Controlling your impulses: electrical stimulation of the human supplementary motor complex prevents impulsive errors. *The journal of Neuroscience*, 35, 3010-3015.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18, 643-662.

Suarez, I., Vidal, F., Burle, B., & Casini, L. (2015). A dual-task paradigm to study the interference reduction in the Simon task. *Experimental Psychology*, 32, 75-88

Tamm, L., Nakonezny, P. A., & Hughes, C. W. (2012). An open trial of a metacognitive executive function training for young children with ADHD. *Journal of Attention disorders*, 18, 551-559.

Tsal, Y., Shalev, L., & Mevorach, C. (2005). The diversity of attention deficits in ADHD: the prevalence of four cognitive factors in ADHD versus controls. *Journal of learning disabilities*, 38, 142-157.

Vaidya, C. J., Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Zalecki, C. A., Elliott, G. R., & Gabrieli, J. D. E. (2005). Altered neural substrates of cognitive control in childhood ADHD: evidence from functional magnetic resonance imaging. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1605-1613.

Van den Wildenberg, W. P. M., Wylie, S. A., Forstmann, B. U., Burle, B., Hasbroucq, T., & Ridderinkhof, K. R. (2010). To head or to heed? Beyond the surface of selective action inhibition: A review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 222.

Van Mourik, R., Papanikolaou, A., van Gellicum-Bijlhout, J., van Oostenbruggen, J., Veugelers, D., Post-Uiterweer, A., Sergeant, J.A., & Oosterlaan, J. (2009). Interference control in children with Attention deficit-hyperactivity disorder. *Journal of abnormal child psychology*, 37, 293-303.

- Wechsler, D. (2005). WISC-IV Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents – quatrième édition. 3624.
- Weigard, A., Heathcote, A., Matzke, D., & Huang-Pollock, C. (2019). Cognitive modeling suggests that attentional failures drive longer stop-signal reaction time estimates in attention deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Psychological Science*, 7, 643-667.
- Weigard A., & Huang-Pollock, C. (2014). A diffusion modeling approach to understanding contextual cueing effects in children with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55, 1336–1344.
- Weller, E. B., Weller, R. A., Fristad, M. A., Rooney, M. T., & Schecter, J. (2000). Children's interview for psychiatric syndromes (CHIPS). *Journal of the American academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 76-84.
- White, C. N., Ratcliff, R., & Starns, J. J. (2011). Diffusion models of the flanker task: discrete versus gradual attentional selection. *Cognitive Psychology*, 63(4), 210-238.
- White, C. N., Servant, M., & Logan, G. D. (2018). Testing the validity of conflict drift-diffusion models for use in estimating cognitive processes: A parameter-recovery study. *Psychonomic Bulletin Review*, 25, 286-301.
- Winer, A. J. (1970). *Statistical principles in experimental design*. London: Mc Graw-Hill.
- Ziegler, S., Pedersen, M. L., Movinckel, A. M., & Biele, G. (2016 ). Modelling ADHD: a review of ADHD theories through their predictions for computational models of decision-making and reinforcement learning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 71, 633-656.

### **Article 3 : Amélioration de l'expression et de la suppression des actions impulsives chez des adolescents avec un TDAH ayant suivi une thérapie cognitive comportementale**

Le traitement le plus fréquemment prescrit pour traiter le TDAH est le MPH mais il a été estimé qu'au moins 30% des patients ne répondent pas de manière adéquate ou le tolèrent mal. Ainsi, d'autres outils thérapeutiques sont nécessaires, comme par exemple les thérapies cognitives comportementales (TCC). La TCC est une intervention proposée sur plusieurs séances dont le but est de modifier les comportements grâce à l'enseignement de différentes techniques que les participants peuvent réutiliser en toute autonomie pour contrôler leurs symptômes. Inspiré du programme PiFAM (Lussier et al., 2013), le programme de thérapie suivi dans cette étude consiste en une série d'ateliers réalisés en groupe, au rythme d'un atelier de 90 minutes par semaine pendant 12 semaines. Ses effets positifs sur le comportement des enfants/adolescents avec un TDAH ont été rapportés par les parents et éducateurs mais les effets de ce programme sur des processus cognitifs précis n'ont encore jamais été testés. L'objectif de cette étude a donc été d'étudier plus précisément comment ce programme de thérapie comportementale impacte le contrôle de l'impulsivité des adolescents avec un TDAH non traité, en dissociant l'expression et la suppression des actions impulsives.

Au total, 20 enfants ont accepté de participer à notre étude, mais seulement 13 (âge moyen = 12,9 ans ; 9 garçons) ont suivi le programme correctement et sont allés jusqu'au bout de l'étude. Les résultats ont montré une amélioration du contrôle de l'impulsivité après trois mois de TCC due, à la fois, à une diminution de la propension à déclencher des actions impulsives et à une augmentation de l'efficacité des processus inhibiteurs. Par conséquent, une TCC telle que celle proposée dans

cet article pourrait être une alternative pertinente à la médication stimulante, en particulier quand les parents sont réticents face à la médication ou quand leurs enfants présentent des effets secondaires trop importants.

**Amélioration de l'expression et suppression des actions impulsives chez les adolescents  
avec un trouble de l'attention avec hyperactivité (TDAH) ayant suivi une thérapie  
cognitive comportementale**

Aurélie Grandjean<sup>1</sup>, Isabel Suarez<sup>1</sup>, Aline Miquée<sup>2</sup>, David DaFonseca<sup>2</sup>, Laurence Casini<sup>1</sup>

1. Laboratoire de Neurosciences Cognitives, FR 3C, Aix-Marseille Université, CNRS,  
Marseille, France

2. Service psychiatrie infanto juvénile, Hôpital Salvator, Sainte Marguerite, Marseille, France

**Auteur correspondant :**

Laurence Casini

*Adresse* : LNC, FR 3C, Case C

3 place Victor Hugo

13331 Marseille cedex 3, France

*e-mail* : laurence.casini@univ-amu.fr

*fax* : 33 4 13 55 09 58

## **Résumé (238 mots)**

Au sein de notre service, nous travaillons avec un programme de thérapie cognitive comportementale centré sur les processus attentionnels. Les parents et éducateurs rapportent les effets positifs de celui-ci sur le comportement des adolescents avec un trouble de l'attention avec hyperactivité (TDAH) mais ses effets sur des processus cognitifs précis n'ont encore jamais été testés.

Cette étude s'intéresse à l'impact de ce programme sur le contrôle de l'impulsivité des adolescents avec un TDAH non traité. Sur le plan expérimental, la tâche de Simon (connue pour générer un conflit entre une réponse automatique et une réponse dirigée vers un but) interprétée dans le cadre théorique du modèle « Activation-suppression » est un outil puissant et précis pour étudier le contrôle de l'impulsivité en dissociant l'activation et la suppression des actions impulsives, ce qui n'est quasiment jamais réalisé dans les études sur le contrôle de l'impulsivité. Vingt adolescents avec un TDAH non traité ont suivi le programme pendant 12 semaines et nous avons comparé leur performance avant et après celui-ci.

Les résultats montrent que l'amélioration du contrôle de l'impulsivité observée en fin de session vient à la fois d'une diminution de la propension à déclencher des actions impulsives et d'une augmentation de l'efficacité des processus inhibiteurs. Ce programme pourrait donc se révéler une alternative pertinente à la médication stimulante, en particulier quand les parents sont réticents face à la médication ou quand leurs enfants présentent des effets secondaires trop importants.

## **Abstract (344 mots)**

*Aim.* MPH is the stimulant the more often prescribed to treat Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) but it has been estimated that 30% of patients do not adequately respond or cannot tolerate it. Therefore, some other therapies are needed, such as cognitive behavioral therapy. Cognitive behavioral therapy is an intervention proposed over several sessions and aimed at modifying behaviors by teaching different techniques that participants can re-use to control their symptoms. In our Institute, we used a program centered on attentional and metacognitive functions. It consists of a series of workshops performed in group at the rate of one workshop of 90 minutes per week for 12 weeks. Positive effects on the behavior of adolescents with ADHD have been reported by parents and educators but the effects of the program on specific cognitive processes have never been precisely tested.

*Method.* In the present study, we evaluated the impact of the program on impulsive control in adolescents with ADHD who are known to present impaired impulsive control. Impulsive control is required each time there is a conflict between an inappropriate prepotent action and a goal-directed action. At an experimental level, impulsive control can be studied with conflict tasks, such as the Simon reaction time task. Interpreted within the theoretical framework of the so-called « Dual-process activation suppression » (DPAS) model, this task is a powerful conceptual and experimental tool to separately investigate the activation and inhibition of impulsive actions, which is quite never done in studies about impulsive control. Twenty adolescents followed the program and were tested before and at the end of the session by using dynamic analyses of performance associated with DPAS model.

*Results.* The results have shown an improvement of the impulsive control after three months of cognitive behavioral therapy and this improvement was due to both a decrease of the propensity to trigger impulsive actions and an improvement of inhibitory processes efficiency.

*Conclusion.* This program could be a relevant alternative to the stimulant medication, more particularly when parents are reluctant with medication or when the adolescents suffer from important side effects.

## 1. Introduction

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un des troubles neurodéveloppementaux les plus fréquemment diagnostiqués chez l'enfant, avec un taux de prévalence d'environ 5% (1). Il se manifeste dès l'enfance par les symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité (2). Ces symptômes entraînent des déficits dans les domaines cognitifs, comportementaux et relationnels conduisant souvent à de grandes difficultés dans les apprentissages scolaires et les relations sociales et familiales, pouvant aller jusqu'à des comportements à risque et l'abus de substances illicites.

D'un point de vue comportemental, l'impulsivité est définie comme la prédisposition à réagir de façon automatique à des stimulations internes ou externes bien que ces réactions ne soient pas adaptées à la situation et puissent, par exemple, avoir des conséquences négatives. Selon DeYoung et collaborateurs (2011) (3) une action impulsive met en jeu deux processus indépendants : d'une part, une « urgence à agir » que l'on pourrait définir comme la force nous poussant à déclencher une action automatique et que l'on appelle également une impulsion ou une action impulsive et, d'autre part, une incapacité à inhiber cette impulsion. Bien qu'ils soient évidents que pour mieux comprendre le contrôle de l'impulsivité dans différentes pathologies ou différents contextes, ces deux processus doivent être étudiés de manière dissociée, ce n'est quasiment jamais le cas, très probablement car cela nécessite de se placer dans un cadre conceptuel et théorique précis.

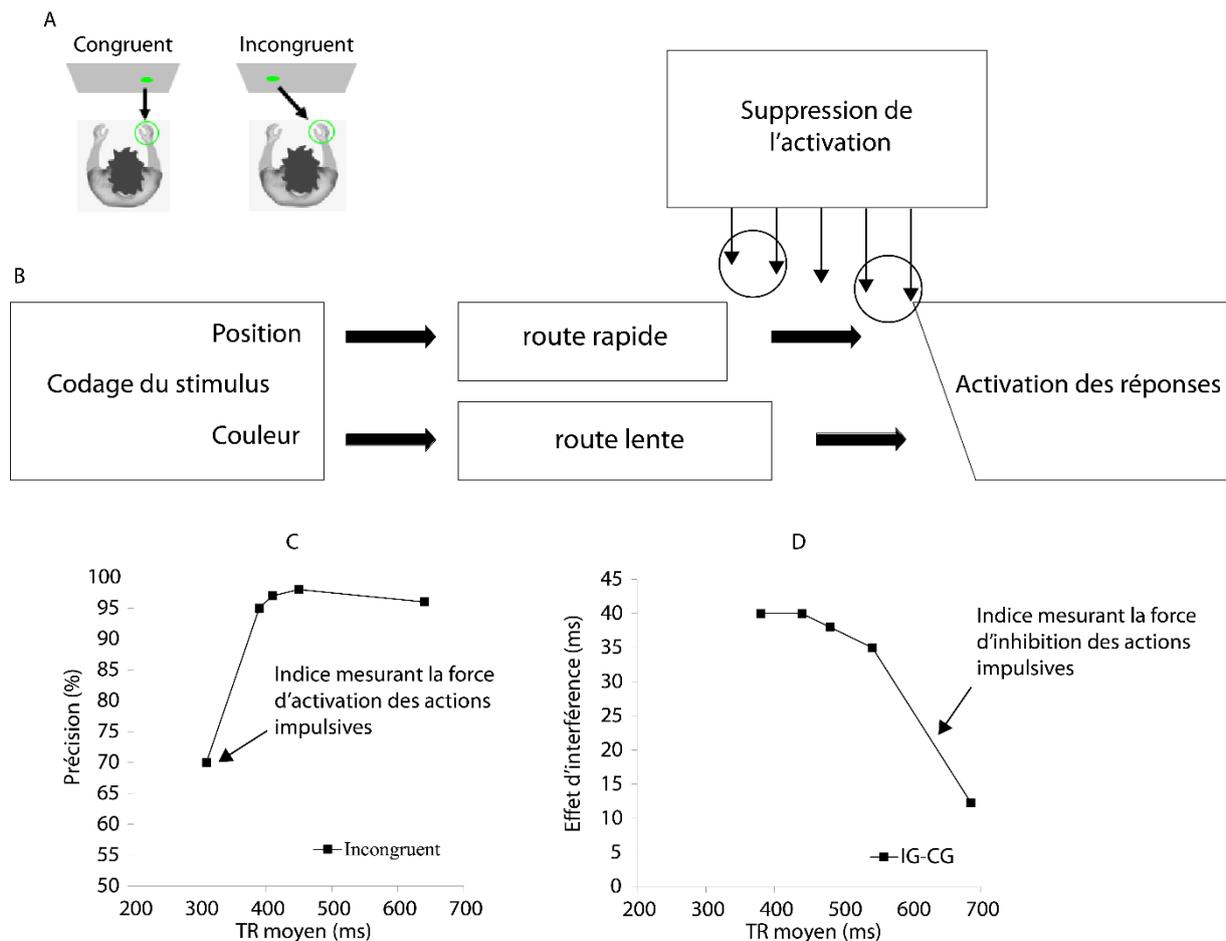
Le contrôle de l'impulsivité est requis chaque fois qu'il existe un conflit entre une action automatique inappropriée et une action contrôlée dirigée vers un but. Sur le plan expérimental, ce type de situation est étudié grâce aux tâches de conflit, comme la tâche de temps de réaction de choix de Simon (4). Interprétées dans le cadre théorique du modèle dit modèle de la « double -route avec suppression de l'activation automatique » (Dual-path activation suppression model, DPAS) proposé par Ridderinkhof (2002) (5), ces tâches offrent un outil conceptuel et expérimental puissant et précis pour étudier le contrôle de l'impulsivité en dissociant l'activation et la suppression des actions impulsives. Dans la tâche de Simon, les sujets doivent appuyer sur un bouton le plus rapidement possible en fonction d'une caractéristique donnée du stimulus (par exemple, sa couleur) tout en ignorant sa position qui est une caractéristique non pertinente mais qui génère néanmoins l'activation d'une réponse automatique dans la main ipsilatérale au stimulus (figure 1a). Il est classiquement observé que les temps de réaction ralentissent et le taux de réponses correctes chute lorsque la réponse automatique et celle requise par la consigne sont en conflit, c'est-à-dire lorsque la réponse requise est du côté opposé à la position du stimulus. On parle d'effet d'interférence. La taille

de cette interférence a souvent été utilisée pour mesurer la capacité globale de contrôle de l'impulsivité, mais elle ne permet pas d'étudier plus finement le contrôle de l'impulsivité en dissociant l'activation de la réponse impulsive et son inhibition, ce que permettent les analyses dynamiques de la performance développée dans le cadre du modèle DPAS (Figure 1b).

Le modèle DPAS postule que la position du stimulus active la réponse ipsilatérale par des processus automatiques et rapides tandis que la caractéristique pertinente du stimulus, par exemple sa couleur, active la réponse requise par des processus contrôlés et plus lents. Ainsi, dans les essais où la réponse requise est ipsilatérale au stimulus (essais congruents), la position et la couleur activent la même réponse, la facilitant. En revanche, dans les essais où la réponse requise est contralatérale au stimulus (essais incongruents), la position et la couleur activent chacune une route différente, ce qui est à l'origine d'un conflit et de la dégradation de la performance. La réponse activée automatiquement doit alors être supprimée et le modèle DPAS postule que cette suppression est faite de manière progressive permettant ainsi de faire des hypothèses précises sur l'évolution de la performance en fonction de la longueur des temps de réaction. En effet, si la suppression de la réponse automatique est progressive, on suppose que pour les TR les plus courts, l'inhibition n'aura pas le temps de se mettre en place et on s'attend à une augmentation du taux d'erreurs, que l'on appelle les erreurs rapides. Au contraire, pour les TR les plus longs l'inhibition sélective aura le temps de se mettre en place et donc l'effet d'interférence sera réduit. Pour observer ces effets, une analyse dynamique de la précision, d'une part, et de l'effet d'interférence, d'autre part, doit être réalisée.

Lorsque l'on représente graphiquement le taux de réponses correctes dans les essais incongruents en fonction de l'allongement des TR (Figure 1c), le taux d'erreurs rapides est indiqué par la valeur du premier point et est considéré comme une mesure fiable de la force des actions impulsives. Lorsque l'on représente graphiquement l'effet d'interférence en fonction de l'allongement des TR (Figure 1d), il est classiquement observé une courbe décroissante qui indique une diminution de l'effet d'interférence avec l'allongement des TR. La pente du dernier segment de la courbe est considérée comme une mesure fiable de l'inhibition des actions impulsives (6). Cette méthodologie a déjà été utilisée pour étudier finement le contrôle de l'impulsivité aussi bien chez des populations contrôles (6,7) que dans certaines pathologies, comme par exemple la maladie de Parkinson (8) ou le syndrome de Tourette (9). Nous l'avons nous-mêmes utilisée récemment pour étudier l'effet du TDAH sur le contrôle de l'impulsivité chez des adolescents avec un TDAH (10) et nous avons pu observer que le TDAH dégradait le contrôle de l'impulsivité à la fois en augmentant la force

des réponses impulsives et en réduisant les capacités d'inhibition de celles-ci.



**Figure 1.** Cadre théorique. (A). Tâche de Simon. (B). Modèle de la double-route avec suppression de l'activation automatique (Dual-path activation suppression model, DPAS) proposé par Ridderinkhof (5). (C). Analyse dynamique du taux de précision. Cette courbe représente le taux de précision en fonction de la vitesse de réponse dans les essais incongruents. Elle est réalisée à partir de la fonction de précision conditionnelle (CAF) (voir (5)). (D). Analyse dynamique de l'effet d'interférence. Cette courbe représente la taille de l'effet d'interférence (TR moyen des essais incongruents – TR moyen des essais congruents) en fonction de la vitesse de réponse. C'est une courbe de différence construite à partir des analyses de distribution des TR pour les essais congruents et incongruents (voir (5)).

L'objectif de la présente étude est d'utiliser cette méthodologie pour comprendre plus finement comment le programme de thérapie cognitive comportementale que nous utilisons dans notre service impacte le contrôle de l'impulsivité des adolescents avec un TDAH non traité. De manière générale, la thérapie cognitive comportementale (TCC) permet de modifier les comportements en enseignant différentes techniques que les participants peuvent réutiliser pour contrôler leurs symptômes. Nous avons adapté pour les adolescents le programme PiFAM (Programme d'intervention sur les fonctions attentionnelles et métacognitives (11)) qui a déjà fait ses preuves avec des enfants de 10 à 14 ans. Le PiFAM met l'accent sur les

problèmes d'attention ou d'impulsivité, ainsi que sur la régulation des émotions nécessaire au bon développement des apprentissages. Ses effets positifs sur le comportement des enfants et adolescents avec un TDAH ont été rapportés par les parents et éducateurs mais les effets de ce programme sur des processus cognitifs précis n'ont encore jamais été testés.

## **2. Matériel et méthodes**

### **2.1. Participants**

Vingt adolescents avec un TDAH, n'ayant jamais eu de médication, ont accepté de participer à notre étude, mais seulement 13 (âgés de 12 à 15 ans ; âge moyen = 12,9 ans ; 9 garçons) ont suivi le programme de TCC correctement et sont allés jusqu'au bout de l'étude.

Les adolescents étaient tous suivis pour leur TDAH dans le service de psychiatrie juvéno-infantile de l'Hôpital Salvator à Marseille. Tous les enfants inclus dans l'étude présentaient les critères diagnostiques du DSM IV pour un TDAH de type combiné, ceci dans le but d'avoir un groupe le plus homogène possible. Tous les diagnostics ont été posés par un pédopsychiatre spécialisé dans le TDAH.

Les critères d'exclusion sont les suivants : trouble neurologique avéré, épisode psychotique, absence de consentement parental, QI inférieur à 80. Le QI a été évalué avec la forme courte de l'échelle d'intelligence de Wechsler (WISC-V) (12) incluant 4 sous tests : tests de vocabulaire, similarités, matrices et identification de concept.

### **2.2. Protocole expérimental**

Tous les adolescents ont participé à deux sessions expérimentales, la première durant la semaine précédant le début du programme de TCC et la seconde durant la semaine suivant le dernier jour du programme de TCC qui a duré 3 mois. Dans chaque session expérimentale, les participants ont réalisé la tâche de Simon.

*Stimuli et dispositif.* Les adolescents sont confortablement assis face à un écran d'ordinateur localisé à 80cm de distance et sur lequel les stimuli apparaissent. Les réponses sont données à l'aide d'un dispositif constitué de deux boutons sur lesquels les participants doivent appuyer avec l'index droit ou gauche selon les essais. La délivrance des stimuli et le recueil des réponses sont contrôlés par un ordinateur. Les temps de réaction sont enregistrés à la milliseconde près.

*Tâche et procédure.* La tâche des sujets est d'appuyer sur le bouton de droite ou de gauche aussi rapidement et précisément que possible selon la couleur d'un stimulus. Chaque essai commence avec l'apparition d'un point de fixation central que les participants doivent fixer durant l'essai entier. Après un délai de 400 ms, un cercle de couleur rouge ou verte apparaît à gauche ou à droite du point de fixation. Les adolescents doivent appuyer brièvement sur le bouton de gauche ou de droite selon la couleur, rouge ou verte, du cercle. Après que l'expérimentateur a vérifié que toutes les instructions sont bien comprises, les sujets réalisent d'abord 24 essais correspondant à 12 essais congruents (CG) et 12 essais incongruents (IG) randomisés, pour se familiariser avec la tâche et stabiliser leur performance. Ensuite, 4 blocs de 48 essais sont présentés. Dans chaque bloc, il y a 24 stimuli rouge et 24 stimuli vert. Pour chaque couleur, il y a 12 essais CG et 12 essais IG. L'association couleur-réponse est contrebalancée entre les participants. Les blocs sont séparés par une pause de 2 minutes. L'expérience entière dure environ 25 min.

### 2.3. Description du programme de TCC

Le programme utilisé dans le service de psychiatrie juvéno-infantile de l'Hôpital Salvator de Marseille a été adapté par l'équipe de pédopsychiatres et neuropsychologues du service d'après le programme PiFAM (11). L'objectif de ce programme est de développer des compétences d'auto-régulation à la fois au niveau comportemental et cognitif. Il vise à renforcer le contrôle de l'impulsivité, la résistance à la distraction, la flexibilité mentale, la mémorisation, la planification, la gestion temporelle et le respect de soi et des autres.

Le programme consiste en une série d'ateliers suivis en groupe de 15 enfants maximum, à la fréquence d'un atelier de 90 minutes par semaine pendant 12 semaines. Les séances sont organisées en 5 étapes :

*Etape 1.* Présentation de l'ordre du jour, des règles de fonctionnement de l'atelier et de la mission proposée aux adolescents pour la séance. Cette mission ou défi vise à améliorer et consolider ce qui a été appris et expérimenté durant l'atelier.

*Etape 2.* Dans cette partie de l'atelier, les adolescents sont invités à découvrir et comprendre le fonctionnement du cerveau et les difficultés et problèmes associés au TDAH. Par exemple, ils sont amenés à découvrir leur propre profil de TDAH (c'est-à-dire leur sous-type), leurs forces et leurs faiblesses, et à réaliser qu'ils ont le pouvoir de changer certaines choses.

*Etape 3.* Durant cette étape, on entraîne les capacités de visualisation des adolescents par l'élaboration de représentations imagées ou la création d'images mentales ainsi que leurs

capacités de verbalisation par le développement de discours interne et externe.

*Etape 4.* Cette partie est centrée sur la compréhension, exploration et entraînement des fonctions exécutives présentées sous la forme de personnages métaphoriques. Avec le gestionnaire, les adolescents apprennent à estimer le temps nécessaire pour accomplir une tâche et à l'organiser avec leur propre planification. Avec le détective, ils développent leur capacités attentionnelles, le sens de l'observation et la recherche d'indices. Avec le libraire, ils améliorent les processus de classification et mémorisation de l'information. L'artiste leur apprend à être créatifs et à voir le monde avec différents points de vue, ce qui peut les aider à trouver de nouvelles solutions à un problème. L'architecte les aide à apprendre comment planifier un projet avant qu'il soit réalisé. Le charpentier représente le traitement séquentiel de l'information. Enfin, le contrôleur représente l'inhibition.

*Etape 5.* La dernière étape de la séance a pour but de leur faire utiliser tout ce qu'ils ont expérimenté et appris dans le cadre de la réalisation d'un projet collectif.

#### 2.4. Analyses de la performance

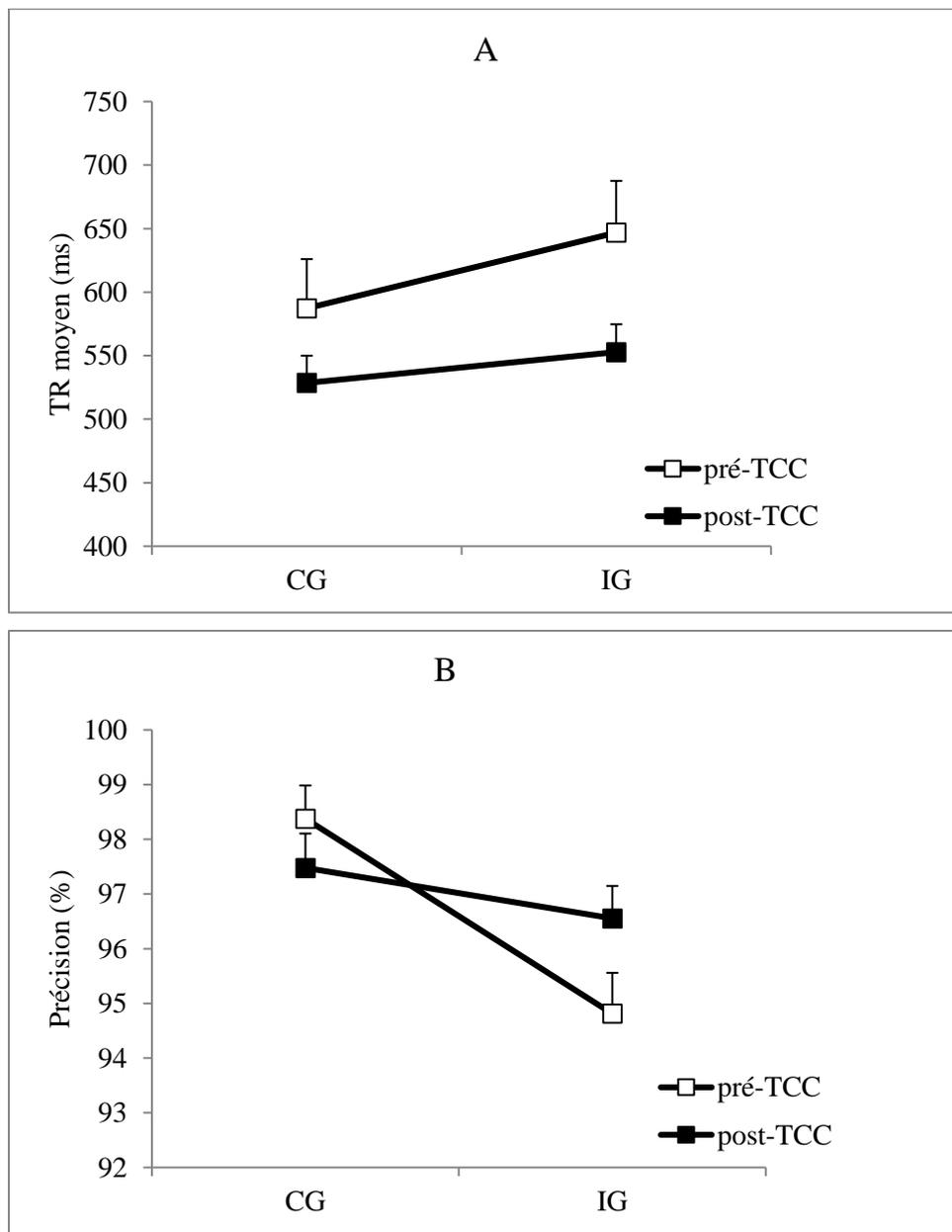
Les valeurs de TR aberrantes, c'est-à-dire trop rapides (<150 ms) ou trop lentes (>2000 ms) ont été exclues des analyses (en moyenne, moins d'1% des essais par participant). Les différentes variables analysées sont le TR moyen, le taux de précision, l'effet d'interférence (TR moyen ou taux de précision dans IG – TR moyen ou taux de précision dans CG), l'indice d'activation de la réponse impulsive et l'indice d'inhibition. Une analyse de variance incluant les facteurs Test (pré-TCC *versus* post-TCC) et Type d'essai (CG *versus* IG) a été réalisée sur le TR et le taux de précision. Des tests *t* de Student ont été réalisés sur les indices d'activation et d'inhibition des actions impulsives, calculés à partir des analyses de distribution des TR et de la précision (pour détails de la méthode (5,13)).

### 3. Résultats

#### 3.1. Mesures globales de la performance

*TR moyen.* Comme illustré par la figure 2a, les adolescents sont plus rapides après la TCC (541 *versus* 617 ms ;  $F_{1,12} = 11,9$ ;  $p = 0,005$ ) et plus rapides dans les essais CG (558 ms) qu'IG (600 ms) ( $F_{1,12} = 69,5$ ;  $p < 0,0001$ ). L'effet d'interférence (la différence de TR entre les essais CG et IG) est plus petit après la TCC (24 ms) qu'avant (60 ms) (Interaction Test x Type d'essai :  $F_{1,12} = 5,5$ ;  $p = 0,03$ ).

*Taux de précision.* Comme illustré par la figure 2b, la TCC n'a pas d'effet sur la précision des adolescents (96,6 % *versus* 97 %) ( $F_{1,12} = 0,47$  ;  $p = 0,5$ ) mais comme attendu ils sont plus précis dans les essais CG (98 %) qu'IG (96 %) ( $F_{1,12} = 12,39$ ;  $p = 0,004$ ). L'effet d'interférence tend à être plus petit après la TCC (0,9%) qu'avant (3,5 %) (Interaction Test x Type d'essai :  $F_{1,12} = 4,41$ ;  $p = 0,06$ ).

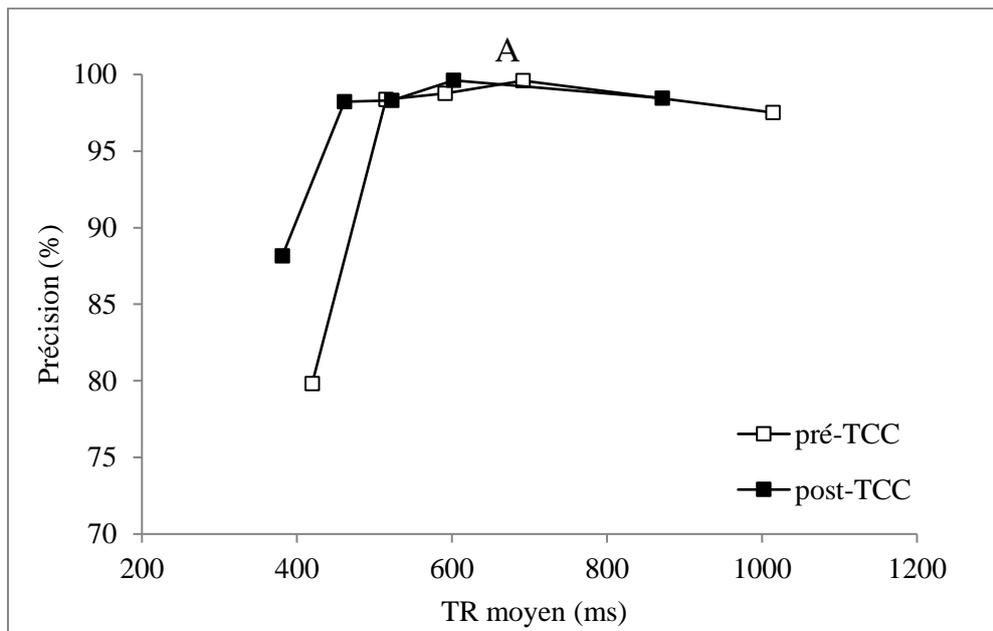


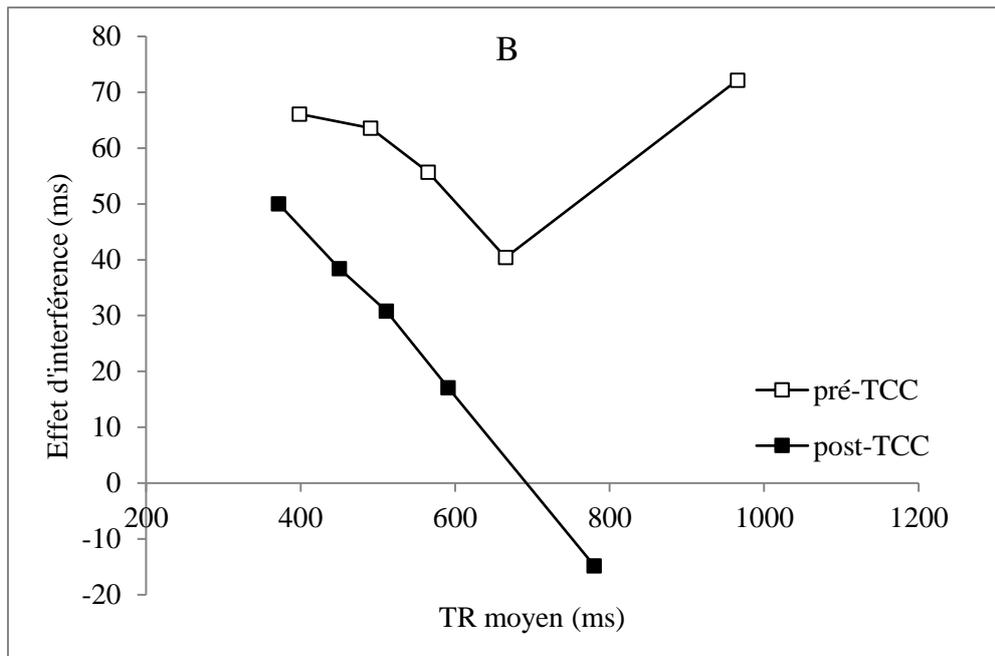
**Figure 2.** Performances globales. (A) Temps de réaction moyen et (B) taux de précision pour les essais congruents (CG) et incongruents (IG) avant (pré-TCC ; carrés blancs) et après (post-TCC ; carrés noirs) la thérapie cognitive comportementale. Les barres d'erreur correspondent à l'erreur standard moyenne.

### 3.2. Analyse dynamique de la performance

*Indice d'activation des réponses impulsives.* La comparaison des taux de précision des premiers quantiles des essais IG montre que les adolescents font moins d'erreurs rapides après la TCC (11,8%) qu'avant (20,2%) ( $t_{12} = 2,2$  ;  $p = 0,04$ ) (Figure 3a). Ceci suggère que la TCC diminue la force des réponses impulsives.

*Indice d'inhibition des réponses impulsives.* Comme on peut l'observer sur la figure 3b, l'effet d'interférence diminue avec l'allongement des TR après la TCC alors que ce n'est pas le cas avant la TCC. La comparaison de la pente du dernier segment des deux courbes révèle une différence significative ( $t_{12} = 2,5$ ;  $p = 0,03$ ). La courbe diminue nettement après la TCC et devient même négative, ce qui n'est pas le cas avant la TCC (0,12 versus -0,18) ; ceci suggère que le programme améliore l'inhibition des actions impulsives.





**Figure 3.** Analyses dynamiques de la performance. Indices mesurant l'activation (A) et l'inhibition (B) de la réponse impulsive avant (pré-TCC) et après (post-TCC) la TCC. L'indice d'activation (A) correspond à la valeur du premier point de la courbe représentant la fonction de précision conditionnelle (taux de précision en fonction des TR) dans les essais incongruents. L'indice d'inhibition (B) correspond à la pente du dernier segment de la courbe delta représentant l'effet d'interférence en fonction des TR.

#### 4. Discussion

Le but de cette expérience était de comprendre comment un programme de TCC axé sur les fonctions attentionnelles et métacognitives pour lequel il est rapporté un effet positif sur le comportement des adolescents avec un TDAH (11) pouvait améliorer les processus impliqués dans le contrôle de l'impulsivité. Les résultats obtenus mettent plusieurs points en évidence.

Premièrement, les analyses des TR moyens et des taux de précision montrent que les adolescents améliorent leur performance après avoir suivi le programme pendant 12 semaines. En effet, ils sont plus rapides sans faire plus d'erreurs ce qui exclut une explication en termes de changement de stratégie (par exemple, les enfants auraient pu choisir de privilégier la vitesse par rapport à la précision) et confirme bien une amélioration de la performance. Deuxièmement, l'effet d'interférence diminue après la TCC, ce qui suggère une amélioration globale de leur contrôle de l'impulsivité. En revanche, ces données seules ne permettent pas de savoir si cette amélioration est due à une diminution de la force des actions impulsives et/ou à une meilleure capacité à les inhiber. Seuls les indices issus des analyses dynamiques de la performance permettent de préciser la nature des processus améliorés par la TCC.

L'analyse de la dynamique de l'effet d'interférence montre que celui-ci ne diminue pas même pour les TR les plus lents avant la TCC ce qui indique un déficit d'inhibition des actions impulsives et confirme nos résultats précédents (10) et les données de la littérature (14–16), suggérant que les adolescents avec un TDAH présentent un déficit d'inhibition. En revanche, les données montrent également une réduction de l'effet d'interférence pour les TR les plus longs après la TCC, ce qui suggère une suppression efficace de la réponse impulsive et donc une amélioration nette des performances d'inhibition après 12 semaines de TCC. L'analyse dynamique de la précision, quant à elle, révèle une diminution du taux d'erreurs rapides après la TCC, suggérant que le programme réduit la force des actions impulsives. Autrement dit les adolescents seraient moins susceptibles de produire des actions impulsives en réponse à des stimuli saillants bien que non pertinents après avoir suivi la TCC. Pour résumer, nos données montrent que la TCC améliore le contrôle de l'impulsivité des adolescents avec un TDAH à la fois en réduisant l'expression des actions impulsives et en améliorant l'efficacité de leur inhibition. Il semble donc que 12 semaines de TCC permettent aux adolescents de mieux contrôler leur impulsivité.

Ces résultats sont particulièrement intéressants si on les compare à ceux obtenus lorsque nous avons étudié les effets du méthylphénidate (MPH) sur le contrôle de l'impulsivité en utilisant le même cadre théorique et conceptuel (10). En effet, nous avons alors observé que le MPH améliorerait l'inhibition sélective de la réponse impulsive mais sans réduire la force des actions impulsives, expliquant ainsi pourquoi le contrôle de l'impulsivité des adolescents avec un TDAH sous MPH était amélioré par rapport à des enfants non traités, sans toutefois être comparable à celles d'enfants au développement typique. Or, dans la présente étude, nous observons que la TCC améliore à la fois l'expression et la suppression des réponses impulsives. Ainsi, bien que des études rapportent que la médication stimulante reste la plus efficace (17), nos résultats semblent plaider en faveur d'une meilleure efficacité de la TCC, au moins en ce qui concerne le contrôle de l'impulsivité.

Il est possible que le programme de TCC améliore ce contrôle en agissant de façon directe sur les processus mis en jeu, notamment l'inhibition, ou de façon indirecte en agissant sur d'autres processus cognitifs plus généraux pouvant eux-mêmes influencer le contrôle de l'impulsivité, comme par exemple l'attention. En effet, ce programme de TCC a été construit de manière à favoriser la compréhension et l'entraînement des fonctions exécutives incluant certes l'inhibition mais également d'autres fonctions cognitives telles que l'attention dont on pense qu'elle pourrait agir sur le contrôle de l'impulsivité (13).

Il nous faut évidemment maintenant confirmer ces résultats, notamment en augmentant le nombre de sujets ; la grande difficulté dans ce genre d'expériences étant l'abandon des sujets en cours d'expérimentation. Il pourrait également être utile de rajouter un groupe contrôle dans lequel les sujets réalisent la tâche de Simon à 3 mois d'intervalles afin d'écarter un éventuel effet test-retest, bien que nous ayons déjà utilisé la tâche de Simon dans différentes études incluant plusieurs sessions et sans qu'une amélioration des processus impliqués dans le contrôle de l'impulsivité d'une session à l'autre soit reportée (18). Nous souhaiterions également évaluer les corrélations entre l'amélioration du contrôle de l'impulsivité et celui des différentes fonctions exécutives (inhibition, attention, planification, notamment). Enfin, il serait opportun de réaliser de nouveaux tests un mois et trois mois après l'arrêt de la TCC pour évaluer de potentiels effets à long terme.

## **5. Conclusion**

La méthodologie utilisée dans cette étude a permis une analyse fine des processus impactés par une TCC suivie par des adolescents pendant trois mois. Les résultats ont montré que l'amélioration du contrôle de l'impulsivité observée était due à la fois à une diminution de la propension à déclencher des actions impulsives et à une augmentation de l'efficacité des processus inhibiteurs. Par conséquent, un tel programme pourrait être une alternative pertinente à la médication stimulante, en particulier quand les parents sont réticents face à la médication ou quand leurs enfants présentent des effets secondaires trop importants. A minima, elle pourrait être utilisée en association avec la médication puisqu'il semble que les effets des traitements soient meilleurs quand la TCC est combinée à la prise de stimulants (17). Cette association pourrait être une façon de réduire le dosage et la durée du traitement pharmacologique (19).

## Références

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *AJP*. juin 2007;164(6):942-8.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Forth Edition Revised (DSM IV-TR). Washington DC. Traduction française: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris: Masson, 2004.
3. DeYoung CG, Cicchetti D, Rogosch FA, Gray JR, Eastman M, Grigorenko EL. Sources of cognitive exploration: Genetic variation in the prefrontal dopamine system predicts Openness/Intellect. *Journal of Research in Personality*. août 2011;45(4):364-71.
4. Simon JR. Reactions toward the source of stimulation. *Journal of Experimental Psychology*. 1969;81(1):174-6.
5. Ridderinkhof KR. Activation and suppression in conflict tasks: empirical clarification through distributional analyses. In: W. Prinz & B. Hommel (Eds.). *Common Mechanisms in Perception and Action Attention & Performance* Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 494-519.
6. van den Wildenberg WPM, Wylie SA, Forstmann BU, Burle B, Hasbroucq T, Ridderinkhof KR. To Head or to Heed? Beyond the Surface of Selective Action Inhibition: A Review. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2010 [cité 6 sept 2020];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2010.00222/abstract>
7. Burle B, van den Wildenberg W, Ridderinkhof KR. Dynamics of facilitation and interference in cue-priming and Simon tasks. *European Journal of Cognitive Psychology*. sept 2005;17(5):619-41.
8. Fluchère F, Deveaux M, Burle B, Vidal F, van den Wildenberg WPM, Witjas T, et al. Dopa therapy and action impulsivity: subthreshold error activation and suppression in Parkinson's disease. *Psychopharmacology*. mai 2015;232(10):1735-46.
9. Wylie S, Claassen D, Kanoff K, Ridderinkhof K, van den Wildenberg W. Impaired inhibition of prepotent motor actions in patients with Tourette syndrome. *J Psychiatry Neurosci*. sept 2013;38(5):349-56.
10. Grandjean A, Suarez I, DaFonseca D, Casini LA. Dissociable effects of ADHD and Methylphenidate treatment on the capture and the inhibition of impulsive actions [Internet]. *PsyArXiv*; 2020 sept [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://osf.io/s8nqt>
11. Lussier F, Giraudet Lelong F, CENOP, CRAN. PIFAM: Programme d'intervention sur les fonctions attentionnelles et métacognitives. Montréal: France : IRP; 2013.
12. Wechsler D. WISC-IV Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents – quatrième édition. 2005.

13. Suarez I, Vidal F, Burle B, Casini L. A Dual-Task Paradigm to Study the Interference Reduction in the Simon Task. *Experimental Psychology*. mars 2015;62(2):75-88.
14. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*. janv 1997;121(1):65-94.
15. Ridderinkhof KR, Scheres A, Oosterlaan J, Sergeant JA. Delta Plots in the Study of Individual Differences: New Tools Reveal Response Inhibition Deficits in AD/HD That Are Eliminated by Methylphenidate Treatment. *Journal of Abnormal Psychology*. 2005;114(2):197-215.
16. Nigg JT. Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychological Bulletin*. 2001;127(5):571-98.
17. Reale L, Cartabia M, Zanetti M, Costantino MA, Canevini MP, Termine C, et al. Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. déc 2017;26(12):1443-57.
18. Pomportes L, Brisswalter J, Casini L, Hays A, Davranche K. Cognitive Performance Enhancement Induced by Caffeine, Carbohydrate and Guarana Mouth Rinsing during Submaximal Exercise. *Nutrients*. juin 2017;9(6):589.
19. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. Gluud C, éditeur. *PLoS ONE*. 12 juill 2017;12(7):e0180355.

## Article 4: Effect of a positive feedback on interference control in adolescents with ADHD

### ***Effet d'un feedback positif sur le contrôle de l'interférence chez des adolescents avec un TDAH***

Il est souvent proposé qu'en plus d'un déficit du contrôle cognitif, les enfants avec un TDAH présentent également un déficit de la motivation. D'ailleurs différentes théories explicatives de ce trouble placent un déficit motivationnel au centre de leur modèle (Sagvolden, 1991; Sonuga-Barke, 2002). Nous avons fait l'hypothèse qu'en agissant sur ce système motivationnel, on pouvait améliorer la performance de ces enfants. Nous avons alors testé cette hypothèse en attribuant un feedback positif à chaque fois que les participants répondaient correctement et suffisamment rapidement et nous avons comparé les performances de 19 adolescents avec un TDAH non traité (âge moyen = 13,6 ans ; 17 garçons) selon qu'ils recevaient ou non ce feedback positif (expérience 1). La même expérience (expérience 2) a ensuite été réalisée avec 20 adolescents au développement typique (âge moyen = 13,6 ans ; 17 garçons) afin de vérifier si l'effet du feedback positif était identique dans les deux groupes de sujets.

Dans chaque expérience, nous avons comparé les performances des sujets lorsqu'ils réalisaient une tâche de Simon avec un feedback positif (FB condition) *versus* sans feedback positif (NO FB condition). Dans la première expérience, les résultats ont montré que le feedback positif augmentait la propension à produire des réponses automatiques des adolescents avec un TDAH mais améliorait leur capacité d'inhibition. Dans la seconde expérience, les résultats ont montré que la présence d'un feedback avait le même effet d'augmentation de la propension à activer des réponses automatiques chez les adolescents au développement typique, mais qu'en

plus la présence du feedback dégradait leur capacité d'inhibition.

Nous avons discuté ces résultats en proposant l'hypothèse que les processus inhibiteurs puissent dépendre d'un niveau de dopamine cérébral optimal fragile. Ainsi une surdose comme une sous-dose pourrait entraîner une dégradation des processus inhibiteurs. En effet, on peut supposer que chez les adolescents avec un TDAH connus pour présenter un déficit dopaminergique, le feedback positif augmenterait la concentration en DA, normalisant ainsi les processus inhibiteurs. Au contraire, chez les adolescents au développement typique, qui ont a priori un niveau de concentration de dopamine normal, le feedback positif entrainerait une surdose de dopamine et donc une dégradation du processus d'inhibition.

Effect of positive feedback on interference control in adolescents with ADHD

Aurélie Grandjean<sup>1</sup>, Isabel Suarez<sup>2</sup>, David Da Fonseca<sup>3</sup>, Laurence Casini<sup>1</sup>

1. Laboratoire de Neurosciences Cognitives, FR 3C, Aix-Marseille Université, CNRS,  
Marseille, France

2. Universidad del Norte, Baranquilla, Colombia

3. Service psychiatrie infanto juvénile, Hôpital Salvator, Sainte Marguerite, Marseille, France

**Corresponding author:**

Laurence Casini

*Address* : LNC, FR 3C, Case C

3 place Victor Hugo

13331 Marseille cedex 3, France

*e-mail* : laurence.casini@univ-amu.fr

*Phone* : 33413550941

*Fax* : 33413550958

**Abstract (217 words)**

Some studies suggest that cognitive control and motivation could be related. The present study investigated how these processes interact during conflict processing. We investigated the effect of a positive feedback delivered at the end of each successful trial on the interference control performance in a Simon task. By using distributional analyses interpreted in the theoretical framework of the “activation suppression” model, we were able to separately investigate both the expression and the inhibition of automatic responses.

Two experiments were carried out, the first one in adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and the second one in typically developing adolescents. In each experiment, participants performed the Simon task in two conditions: a condition with feedbacks (FB) and a condition without feedback (No FB).

The main findings were that 1/ in both experiments the delivery of a positive feedback increased the propensity of participants to produce automatically activated responses and 2/ the presence of feedback improved the efficiency of inhibition in adolescents with ADHD but deteriorated it in typically developing adolescents.

We discussed the results by suggesting that 1/ increased motivation could enhance cortical excitability and then automatic activation of responses and 2/ the differential effect of feedback on selective suppression in both groups could be explained by the existence of an optimal DA brain level.

**Keywords :** ADHD, motivation, interference control

Diagnosed in about 5% of the population (Polanczyk et al., 2007), the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the neurodevelopmental disorder the most often diagnosed in childhood. Mainly manifested by symptoms of inattention, impulsivity and hyperactivity (American Psychiatric Association, 2000), it leads to severe impairments across cognitive, behavioral and interpersonal domains yielding to great difficulties in school learning, social, and familial relationships.

Several models have been proposed to explain ADHD. Globally they are centered either on executive deficits and more particularly inhibitory deficits (Barkley, 1997; Nigg, 2001), motivation deficits (Sagvolden, 1991; Sagvolden et al., 1998; E. J. S. Sonuga-Barke et al., 1992) or energetic deficits (Killeen, 2013; Killeen et al., 2013; Sergeant, 2000). One influential model is the dual-pathway model (Sonuga-Barke, 2002; 2003) which proposes that ADHD is due to both executive and motivational deficits. This model is consistent with data indicating that motivation is impaired in children and adolescents with ADHD (for review, see: Luman et al., 2005; 2010) and that increasing motivation improved cognitive performance in children with ADHD (Demurie et al., 2016; Groom et al., 2010; Konrad et al., 2000). It is also consistent with numerous studies reporting various executive deficits in children with ADHD (for review, see Willcutt et al., 2005). Among executive functions, behavioral inhibition has very often been reported as impaired in ADHD (for reviews, see (Alderson et al., 2007; Barkley, 1997, 2012; Huizenga et al., 2009). But there are also several studies which indicate that children and adolescents with ADHD exhibit difficulties in tasks requiring interference control (Cao et al., 2013; Homack & Riccio, 2004; Jonkman et al., 1999; Tsal et al., 2005; for a review, see Mullane et al., 2009). Interference control is required each time there is a conflict between an automatic but inappropriate response and a goal-directed response.

Interference control is mainly investigated in conflict tasks in which the processing of irrelevant information activates a response tendency that directly conflicts with goal-directed action. These tasks, such as Eriksen task (Eriksen & Eriksen, 1974) and Simon task (Simon, 1969), allow to investigate not only the brain's susceptibility to processing irrelevant information and activating incorrect automatic responses, but also how this processing and the incorrect response are inhibited, both processes involved in interference control. Difficulties in tasks requiring interference control observed in children with ADHD could then be due to inhibitory difficulties but also to a larger susceptibility in activating automatic responses. In accordance to the dual pathway model (Sonuga-Barke, 2002; 2003), it is possible that the difficulties of children with ADHD when performing a Simon task come from difficulties

with interference control or were due to motivational deficit. Some studies investigating the effect of motivation on interference control have revealed a global improvement of interference control when the motivation was increased suggesting a link between interference control and motivation but no studies have investigated the effect of motivation on interference control by dissociating the two components of the interference control: the expression and the suppression of automatic responses.

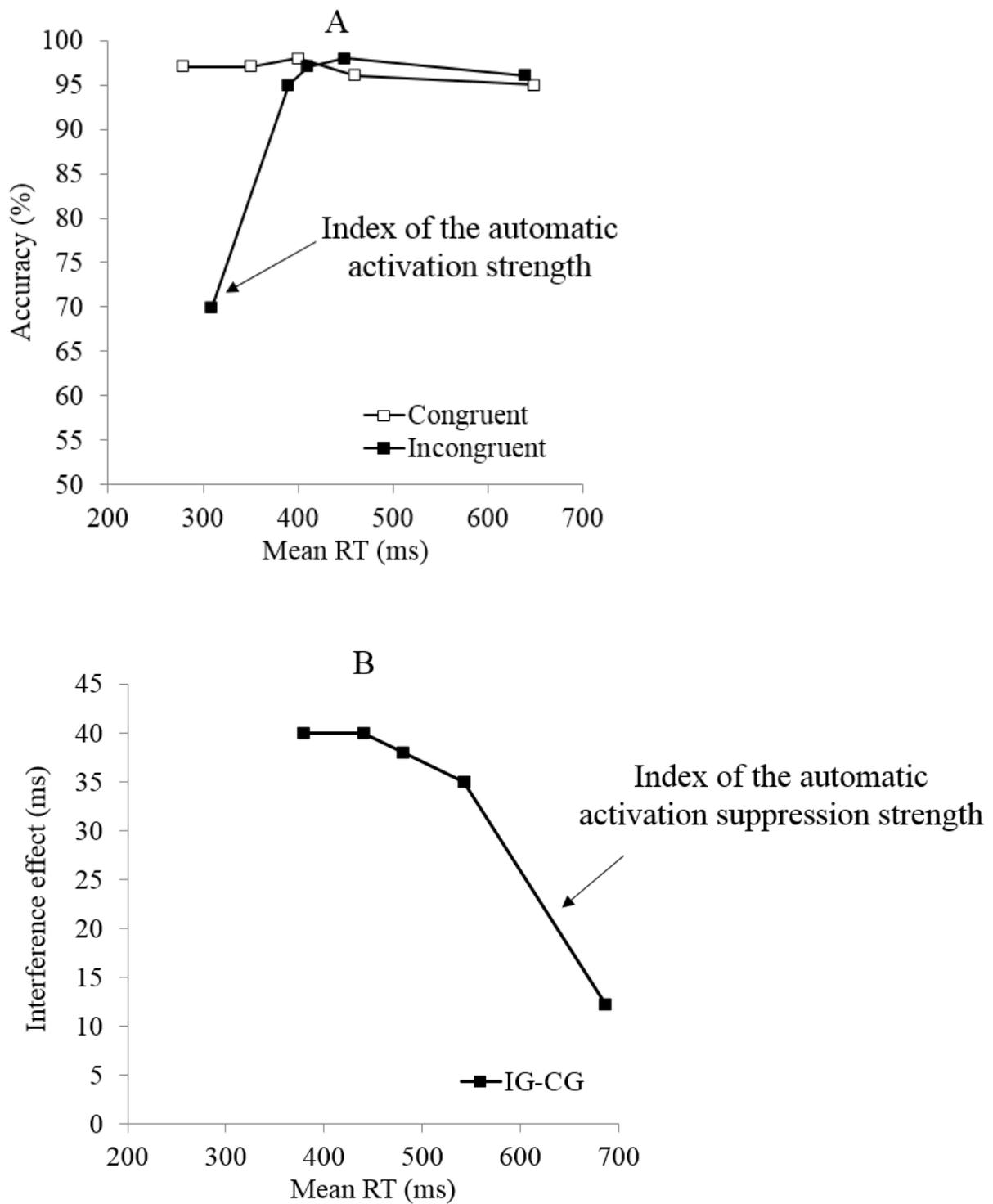
Therefore, the aim of the present study was to investigate the putative effect of a motivation manipulation on both the susceptibility in activating automatic response and/or the ability to inhibit them in children with ADHD. The interference control was investigated by using a Simon task and the motivation level was manipulated by the delivery of a positive feedback after each successful trial. We compared the performance of adolescents with ADHD in two different conditions: when they performed a Simon task without positive feedbacks (NO FB condition) *versus* with positive feedbacks (FB condition).

#### *The Simon task and the “Activation-suppression” model*

In the classic version of the Simon task, participants have to choose between a right or a left response depending on the color (or the shape) of a visual stimulus presented either to the right or the left of a central fixation point. Although the stimulus position is irrelevant for the task, the performance, expressed in terms of mean reaction time (RT) and accuracy, is better when the required response spatially corresponds to the stimulus location (congruent trials, CG) than when it does not correspond (incongruent trials, IG). This effect is called the “Simon effect” or “Interference effect” (Hedge & Marsh, 1975; Hommel, 2011; Simon, 1990).

A widely accepted interpretation of the interference effect is that the stimulus position automatically activates the response ipsilateral to the stimulus by a fast and direct pathway, whereas the stimulus color activates the required response by a slow and controlled pathway (Kornblum et al., 1990). Thus, in CG trials, both stimulus position and color activate the same response, facilitating its execution. At the contrary, in IG trials, each attribute activates a different pathway, leading to a competition between both responses. This competition is thought to be at the origin of the performance impairment, as slower reaction time and more committed errors. The magnitude of interference effects in conflict tasks has been used widely to study group differences in interference control. But a more elaborate conceptual framework for studying interference control is provided by the “activation suppression” model (K. R. Ridderinkhof, 2002; van den Wildenberg et al., 2010). This model uses distributional analyses

to dissociate two temporally and functionally distinct processes of the interference control. The first is the strength of the initial prepotent response ipsilateral to the stimulus, that we will call the response capture or impulse capture. The strength of impulse capture is reflected in the proportion of fast, impulsive errors, which can be observed in plots of accuracy rates against RT (conditional accuracy function) (figure 1a) (Kornblum et al., 1990; van den Wildenberg et al., 2010; Wylie et al., 2010). The second is the inhibitory control engaged subsequently to suppress the response capture. This process is assumed to be engaged more slowly and to build up gradually in time to suppress the interference induced by an incorrect action impulse (Ridderinkhof, 2002). Therefore, the efficiency of the inhibitory control is supposed to be most evident at the slow end of the RT distribution, as it can be observed when plotting the magnitude of the Simon interference effect as a function of response speed (delta plot) (Figure 1b) (Proctor, 2011; Ridderinkhof, 2002). According to the activation-suppression model, the value of the interference at the slowest segment of the delta plot provides the most sensitive index of the strength of inhibitory control (Van den Wildenberg et al., 2010). This method to dissociate the two processes of interference control had received empirical support from several studies in healthy populations (Burle et al., 2002, 2005; van den Wildenberg et al., 2010; Wijnen & Ridderinkhof, 2007), as well as in clinical populations such as in children with ADHD (Ridderinkhof et al., 2005), adults with ADHD (Suarez, Burle, et al., 2015); Parkinson patients (Fluchère et al., 2015; van Wouwe et al., 2016; Wylie et al., 2010; 2012), and Tourette patients (Wylie et al., 2013).



**Figure 1.** Example of a distributional analysis of performance with five quantiles. (a) Conditional accuracy functions (CAF) for congruent (white squares) and incongruent (black squares) trials. (b) Delta plot representing the interference effect as a function of the response speed.

To summarize, the aim of the present study was then to investigate whether the motivation reinforcement by the presence of positive feedbacks will improve the interference control in adolescents with ADHD by affecting the strength of the response capture and/or the efficiency of its inhibition. Moreover, in order to determine whether the results found in adolescents with ADHD were specific to this population or not, we extend the study with a second experiment using exactly the same protocol and carried out in typically developing adolescents.

## **Experiment 1**

### **1. Material and methods**

#### **1.1. Participants**

Nineteen adolescents with ADHD (aged 11-16; mean = 13.6; 17 males) participated in this study. Demographic data are presented in Table 1. All adolescents were recruited from a sample of patients who had been referred in the Department of Child and Adolescent Psychiatry (Salvator Hospital, Marseille, France) by a pediatrician or a psychiatrist and who are regularly followed for ADHD by psychiatrists of the Department. All the diagnostics were made by a psychiatrist of the Department specialized in ADHD. The assessment was made on the basis of a semi-structured clinical diagnostic interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version; K-SADS-PL) conducted separately with parents and one referent teacher by trained child and adolescent psychiatrists specialized in ADHD. The K-SADS-PL has been extensively used to make diagnostic decisions based on DSM criteria and has been previously validated in children of 6-17 years old (Kaufman et al., 1997). In addition, the parents and teachers of each child also filled out behavior rating scales (the Conner's Parent and Teacher Rating scales, Conners, 1969). The full history of the child development and academic performance, an interview with parents and child, and behavioral observations served to confirm the diagnosis. All children followed for ADHD in this Department met the DSM IV diagnostic criteria for ADHD (American Psychiatric Association, 2000). For this study, in order for the ADHD group to be as homogenous as possible but also not reduced to only one symptom (impulsivity or attention), all children met the criteria for combined subtype.

Moreover, exclusion criteria were the followings : (1) IQ inferior to 80, (2) evidence of a neurological disorder such as epilepsy, (3) associated medical disorders, (4) history or evidence of psychosis, and (4) absence of parental consent. It has to be noted that all children who participated in this study have never received medication.

**Table 1.** Demographic variables for adolescents with ADHD (mean and standard error of the mean SEM). IQ = intellectual quotient; Attention symptoms and Impulsivity/Hyperactivity symptoms were assessed by using the Conner's Parent Rating scales.

	ADHD (n = 19)
	Mean $\pm$ SEM
Age (years)	13.6 $\pm$ 1.7
Estimated IQ	89 $\pm$ 3.5
Attention (T-score)	75.3 $\pm$ 6
Impulsivity/Hyperactivity (T-score)	73.6 $\pm$ 4.2

## 1.2. Apparatus and Procedure

*Stimuli and apparatus.* Participants were comfortably seated facing a black screen computer, located 80 cm away, on which stimuli appeared. The responses were given by pressing the A and P (of an Azerty keyboard) either with the right or left index finger. All stimuli and responses were controlled by a computer. RTs were recorded at the nearest millisecond.

*Task and procedure.* The children were required to respond as fast and as accurately as possible on the basis of the stimulus color. Each trial started with the apparition of a central fixation point that participants had to fixate during the whole trial. After a delay of 400 ms, a red or a green circle appeared either on the right or on the left of the fixation point. Children had to briefly press either the key A or the key P according to the color, red or green, of the circle and the color-response mapping given by the experimenter (press right for red circle and left for green circle, or *vice-versa*). The color-response mapping was balanced across participants. The children had a delay of 2000 ms to give their response. The next trial was presented 1500 ms after the response or at the end of the delay in the absence of response. For each trial, the association between the stimulus and the required response could be either congruent (CG) (the required response was ipsilateral to the stimulus location) or incongruent (IG) (the required response was contralateral to the stimulus location).

Participants performed the Simon RT task in two experimental conditions, a condition without feedback (NO FB) and a condition with feedbacks (FB), presented in a counterbalanced order across participants. In the FB condition, a positive feedback (a big smiley) was presented at the end of the trial each time the children reached the criteria of both accuracy and response speed. These criteria were determined on the basis of performance

obtained in a training block consisted of 32 trials (16 CG trials and 16 IG trials). In the NO condition, no feedback was delivered at the end of the trial whatever the children performance. For each condition, children performed two blocks of 48 trials each. Within each block, there were 24 green and 24 red stimuli. For each color, there were 12 CG trials and 12 IG trials. The entire experiment lasted about 25 minutes.

### 1.3. Analysis of performance

Besides global measure of the performance expressed in terms of mean RT, accuracy rate and interference effect, we performed a dynamic analysis of performance according with the activation-suppression cognitive model of interference control.

#### 1.3.1. Measure of the response capture

The dynamic analysis of accuracy in IG trials is based on the distributional accuracy analysis. For the distributional accuracy analysis, we vincentized all the IG trials (correct and incorrect trials) as a function of the RT distribution which is called “conditional accuracy function” (CAF). For each bin, the proportion of “correct” trials was computed along with the mean RT of the bin. These data-pairs were averaged per bin through participants. This provides the mean accuracy as a function of increasing RTs. We used the first point of the distribution corresponding to IG trials as an index of the strength of the response capture, that is, the vulnerability in activating automatic responses (for more information, see Burle et al., 2002; Ridderinkhof, 2002; Suarez et al., 2015a; 2015b).

#### 1.3.2. Measure of the strength of inhibition

The dynamic analysis of the interference effect relies on distribution analyses of RTs. For the distribution analyses of RTs, the cumulative density functions (CDF) of correct trials were estimated for each participant and averaged through the so called “vincentizing” procedure (Ratcliff, 1979; Vincent, 1912): RTs were rank ordered for each type of trial separately (CG trials and IG trials), and binned into five quintiles of equal frequencies (same number of trials). The mean of each bin was computed and equivalent bins were averaged across participants. Delta-plots were constructed by plotting the difference between incongruent and congruent bins, as a function of the mean of incongruent and congruent bin values (for more information, see Burle et al., 2002; Ridderinkhof, 2002; Suarez et al., 2015a; 2015b). We used the last point of the delta plot as an index of the efficiency of the inhibition of response capture.

## 2. Results

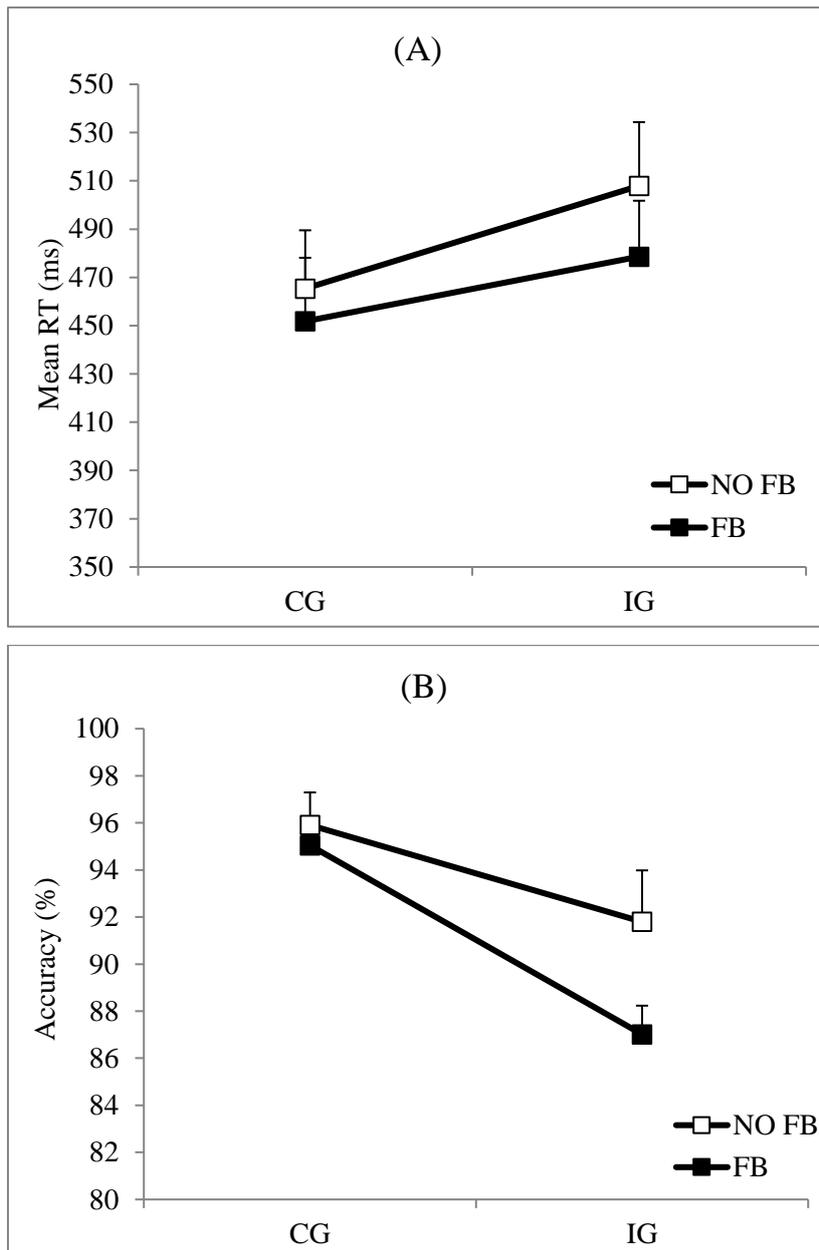
The results section includes two parts. In the first part, we present data classically reported in the literature, that is overall mean reaction time (RTs) and accuracy rates. In the second part, we present indices computed from distributional analyses.

### 2.1. Overall performance

One 2-way ANOVA with the following design, congruency conditions (CG *versus* IG) X 2 conditions (NO FB *versus* FB), were performed on both mean RTs and accuracy rates. More, exactly, since percentages cannot be submitted to ANOVA directly, as the means and variances of percentages tend to be closely related, accuracy rates were arcsine transformed before being analyzed (Winer, 1970).

*Mean RTs.* As illustrated in Figure 2a, children were faster in FB (464 ms;  $\sigma = 24.2$ ) than in NO FB condition (486 ms;  $\sigma = 24.4$ ) ( $F_{1,18} = 5.33$ ;  $p < .05$ ) and faster in CG trials (459 ms;  $\sigma = 25$ ) than in IG trials (493 ms;  $\sigma = 24.4$ ) ( $F_{1,18} = 67.32$ ;  $p < .0001$ ). The difference of mean RT between CG and IG trials, corresponding to the interference effect, did not vary with the experimental conditions, as confirmed by the no significant Condition x Congruency interaction ( $F_{1,18} = 2.9$ ;  $p = .11$ ).

*Accuracy rates.* As illustrated in Figure 2b, the accuracy rate was lower in FB (91%;  $\sigma = 1.4$ ) than in NO FB condition (93.8%;  $\sigma = .9$ ) ( $F_{1,18} = 4.16$ ;  $p < .05$ ), and in IG trials (89.4%;  $\sigma = 1.9$ ) than in CG trials (95.5%;  $\sigma = 1.1$ ) ( $F_{1,18} = 16.67$ ;  $p < .001$ ). The Condition x Congruency interaction was marginally significant ( $F_{1,18} = 4.05$ ;  $p = .06$ ). The accuracy rate was lower in FB (87%;  $\sigma = 2.2$ ) than in NO FB (91.8%;  $\sigma = 1.4$ ) condition in IG trials ( $t_{18} = 2.23$ ;  $p < .05$ ) but there was no significant difference between FB (95%;  $\sigma = 1.2$ ) and NO FB (95.9 %;  $\sigma = 1$ ) conditions in CG trials ( $t_{18} = .8$ ;  $p = .4$ ).



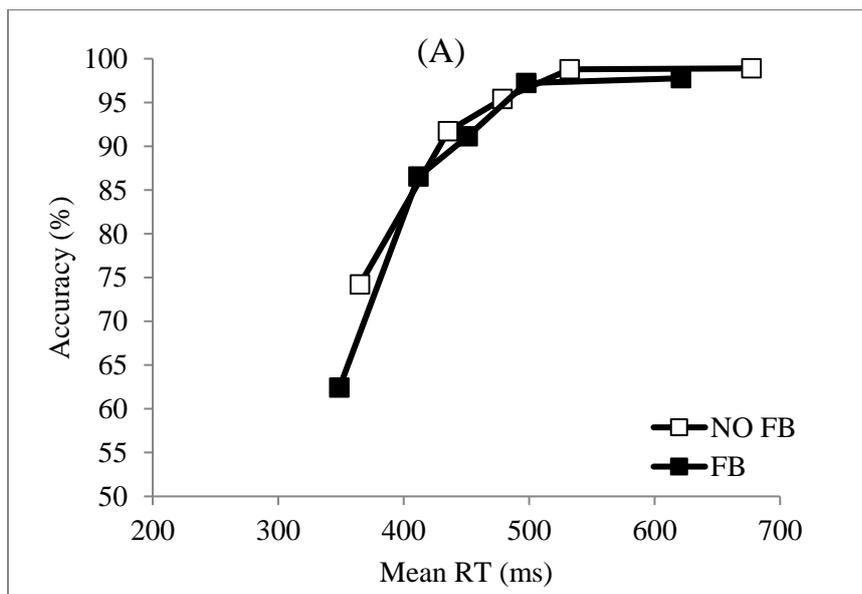
**Figure 2.** Simon task performance in Experiment 1. Mean reaction time (A) and accuracy rates (B) in two experimental conditions: a condition without feedback (NO FB) and a condition with feedbacks (FB). Error bars are mean standard errors.

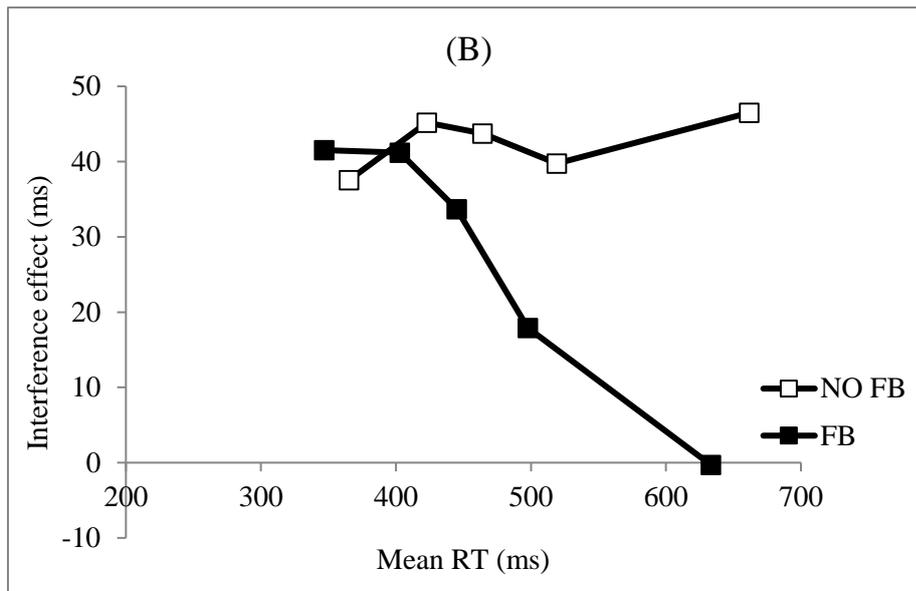
## 2.2. Dynamic analysis of the interference effect

Concerning the measure of the response impulse strength, a *t* test was performed to compare the value of the first quintile in IG CAF between both conditions. Concerning the measure of the inhibition strength, we first ran a 3-way ANOVA with the following design, Congruency (CG *versus* IG) X Conditions (NO FB *versus* FB) X Quintiles on mean RTs to check that the second order interaction was significant, then *t* tests were performed to compare the value of the last point of each delta plot.

*Measure of the response capture.* As it can be observed in Figure 3a, the comparison of the first quintile value in IG trials revealed that participants committed more fast errors in FB condition than in NO FB condition ( $t_{19} = 2.5$ ;  $p < .05$ ). This suggests that the FB increased the response capture strength.

*Measure of the inhibition strength.* The significant second order Condition x Congruency x Quintiles interaction ( $F_{4,72} = 2.92$ ;  $p < .05$ ) confirmed the difference of delta-plots between both conditions as illustrated in Figure 3b. The interference effect decreased for the longest RTs in FB condition (Congruency x Quintiles:  $F_{4,72} = 4.46$ ;  $p = .003$ ) whereas it remains globally stable across quintiles in NO FB condition (Congruency x Quintiles:  $F_{4,72} = .2$ ;  $p = .9$ ). Moreover, the comparison of the last point of the delta-plot, considered as a sensitive measure of the activation suppression efficiency, confirmed a difference between FB and NO FB conditions ( $t_{19} = 2.35$ ;  $p < .05$ ). This suggests that the selective inhibition of the automatically activated response was improved by the delivery of a positive feedback.





**Figure 3.** Distributional analysis in Experiment 1. (A) Conditional accuracy functions (CAF) for incongruent trials and, (B) Delta plots showing interference effect size as a function of response speed, expressed in reaction time (RT) quintile scores, in two experimental conditions: : a condition without feedback (NO FB) and a condition with feedbacks (FB).

*Correlation analyses.* Correlation coefficients were computed between the two previous indices and the proportion of delivered feedbacks. We found no correlation between the proportion of delivered feedbacks and the value of the last point of delta-plot in the FB condition ( $r = .28$ ;  $p = .2$ ) but we found a nearly significant negative correlation between the proportion of delivered feedbacks and the value of the first quintile in IG trials ( $r = -.45$ ;  $p = .06$ ). This suggests that the more feedbacks were delivered, the lower the accuracy rate for the first quintile.

### 3. Discussion

#### *Effect of increased motivation on global performance*

The experiment was aimed at investigating whether a positive feedback delivered after each successful trial modulates the strength of response capture and/or the ability to suppress it in adolescents with ADHD. The overall performance analyses revealed that adolescents with ADHD were faster but committed more errors in FB condition than in NO FB condition. These data suggest an explanation in terms of speed-accuracy trade-off. Indeed, it is likely that in the FB condition, the adolescents changed their strategy and chose to be faster which lead them to be less accurate, even if the instructions were to be as fast and as accurate as possible. Nonetheless, it is important to note that the decrease in accuracy essentially occurred in IG trials, which means that it cannot be explained by more guesses due to temporal

pressure only. If it were the case, more errors should also be observed in CG trials. It rather suggests that under temporal pressure, it is even more difficult for adolescents to resolve the conflict occurring between the automatic and the controlled responses.

The results also revealed that the size of the interference effect (mean CG RT - mean IG RT) on mean RTs seems unaffected by the presence of a feedback. This result could lead us to conclude that the presence of a feedback did not improve interference control in adolescents with ADHD but the use of indices coming from the dynamic analysis of the performance allowed us to go deeper in the understanding of the effect of feedbacks delivery.

#### *Effect of increased motivation on selective suppression*

As presented in the Introduction section, the dynamic analysis of the performance allows to separately investigate the strength of the response capture and its suppression. The dynamic analysis of the interference effect revealed that the interference effect remained stable over time in NO FB condition but decreased for longest RTs in FB condition. Two conclusions can be drawn from these data. Firstly, this result indicates that in NO FB condition, the inhibition of the response capture did not occur even for longest RTs, which suggests that the adolescents with ADHD had difficulties in suppressing the response automatically activated by the position of the stimulus. This provides new evidence in favor of an inhibition deficit in adolescents with ADHD and this is consistent with data reported in the literature using a dynamic analysis to investigate the performance of children and adolescents with ADHD engaged in a conflict task (Grandjean et al., 2020; Ridderinkhof et al., 2005). Secondly, the data indicate that the interference effect decreased for longest RTs in FB condition. This suggests that a positive feedback delivered at the end of each successful trial improved the efficiency of the selective inhibition of automatic responses activations. Therefore our data confirm that increasing the level of motivation improved inhibitory processes.

The positive effect of motivation on inhibition is consistent with data reported in several studies. For example, in a stop-signal task, it has been shown that the performance level of children with ADHD became similar to that of typically-developing children in reward condition compared with no reward condition (Konrad et al., 2000). In the same line, some studies investigating the effect of a reward on performance in Go/No-Go tasks have also reported an improvement of the performance in reward condition (Demurie et al., 2016; Groom et al., 2010). The inhibitory processes involved in stop task and Go/No-Go tasks are different than in the Simon task. In stop-tasks, global inhibition (stopping all ongoing

responses) is at play, while in conflict tasks, selective inhibition is required (stopping the incorrect response and continuing to make the correct one). These two types of inhibition have been shown to partially differ in terms of neural mechanisms and substrates (Aron, 2011; Aron & Verbruggen, 2008). Therefore our findings extend data about the effect of reward on inhibition and suggest that global stopping but also selective stopping are improved by enhancing motivation. This is quite consistent with neurobiological knowledge which indicate that inhibition as motivation involve basal ganglia in links with frontal structures (Chambers et al., 2009; Haber & Knutson, 2010; Knutson et al., 2001) such as anterior cingulate gyrus (Holroyd & Yeung, 2012; Kounieher et al., 2009 for review, see Botvinick & Braver, 2015) and dorsolateral prefrontal cortex (Spielberg et al., 2012).

It is also possible that the delivery of a positive feedback could indirectly act on inhibition by acting on attention. It has already been proposed that a positive feedback could enhance cortical activation level (De Brabander et al., 2002). And it is known that the prefrontal cognitive functions dependent on the prefrontal cortex, such as inhibition, are sensitive to activation level (Berridge et al., 2012). Moreover, delivering a smiley after a successful trial could help adolescents to refocus the attention in the task improving inhibitory processes. Indeed, some data have already suggested that selective suppression would be under attention control (Suarez et al., 2015b; Ward et al., 2005). Therefore, positive feedbacks could act on inhibition by enhancing motivation or indirectly by improving attentional processes.

#### *Effect of increased motivation on impulse response*

The dynamic analysis of accuracy revealed that the adolescents with ADHD committed more fast errors in the FB condition than in the NO FB condition. This suggests that the presence of a feedback increased the strength of the response capture, that is, the susceptibility in activating automatic responses. This result was unexpected. Nonetheless, different studies using transcranial magnetic stimulation (TMS) over primary motor cortex have shown that reward elicited an increase in motor cortex excitability (Gupta & Aron, 2011; Klein et al., 2012; Mooshagian et al., 2015; Thabit et al., 2011) and some studies have even suggested that motor-evoked potentials (MEPs) could be used as objective correlates of motivation (Gupta & Aron, 2011; Kapogiannis et al., 2008). If positive feedbacks increased cortical excitability, it could lead to more spontaneous reactions and potentially more response impulses, leading to increase fast errors. In this line, we found a negative correlation between the proportion of feedbacks and the value of the first quintile in IG trials, which suggests that the more

feedbacks were delivered (and then the more rewarded the adolescents were) the lower accuracy rate for fast responses, that is the more fast errors.

To summarize, the presence of a positive feedback improved the selective inhibition but increased the intensity of automatic responses. These two effects being antagonists, it could explain why we observed no difference of interference effect on mean RT between both conditions.

## **Experiment 2**

In order to determine whether the results obtained in Experiment 1 were specific or not to adolescents with ADHD, we carried out a second experiment with the same protocol in typically developing adolescents globally paired in age and education level with those involved in Experiment 1.

### **1. Material and Methods**

#### 1.1. Participants

Twenty typically developing adolescents (aged 11–15; mean = 13.6; 18 males) participated in this study. They were recruited via local schools in Marseille. They all attended normal classes corresponding to their age. Exclusion criteria were the following: 1/ presence of known emotional disturbance or learning disabilities, 2/ an IQ inferior to 80, 3/ absence of present or history diagnosis of ADHD determined by the completion of the Conner's Parent Rating Scale.

#### 1.2. Apparatus and procedure, and analysis of performance

The apparatus, procedure and analysis of performance were exactly the same than in Experiment 1.

### **2. Results**

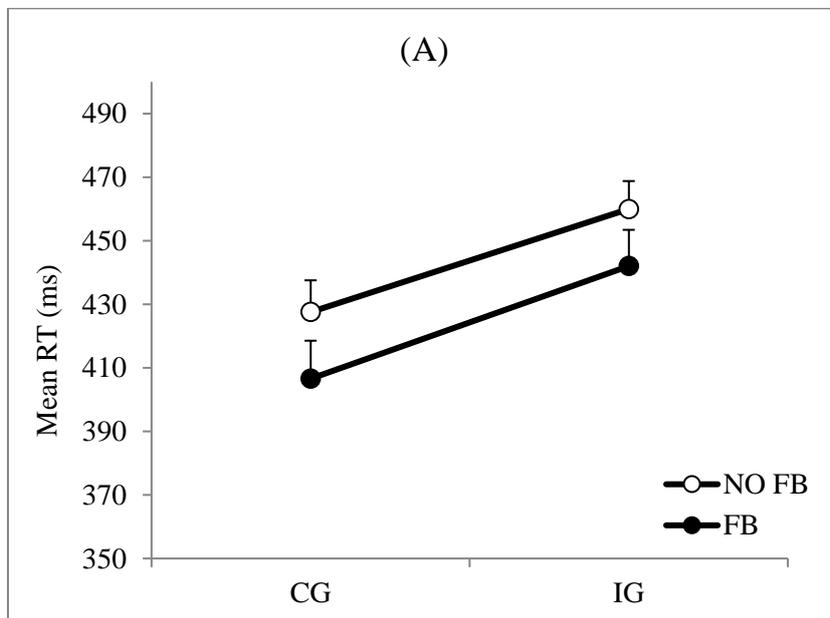
The Results section is presented in two parts similarly to what we did in the Experiment 1.

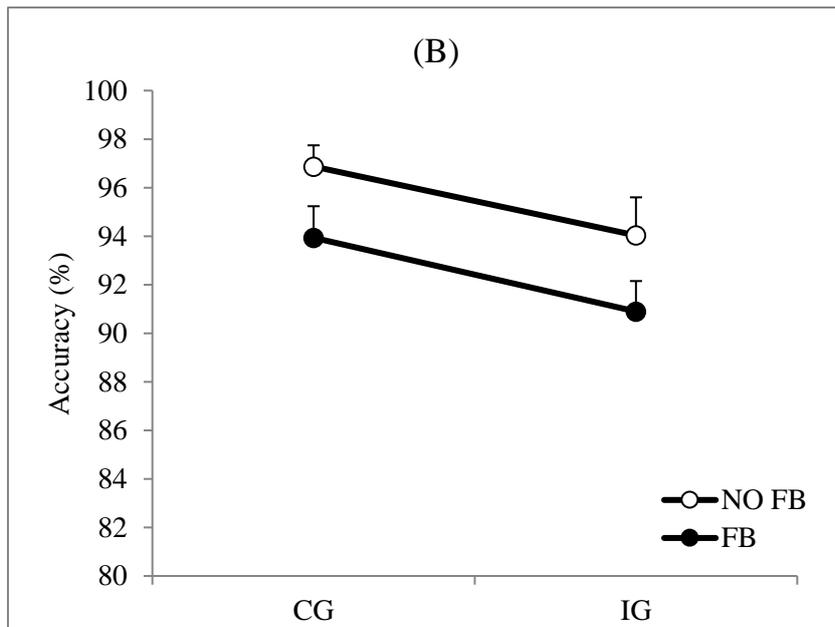
#### 2.1. Overall performance

*Mean RTs.* As illustrates in Figure 4a, adolescents were faster in FB (423 ms;  $\sigma = 9.59$ ) than in NO FB condition (443 ms;  $\sigma = 10.57$ ) ( $F_{1,19} = 4.25$ ;  $p = 0.05$ ) and in CG trials (417 ms;  $\sigma = 9.6$ )

than in IG trials (451 ms;  $\sigma = 11.7$ ) ( $F_{1,19} = 35.35$ ;  $p < 0.0001$ ). The difference of RT between CG and IG trials, corresponding to the interference effect, did not vary with the experimental conditions, as confirmed by the no significant Condition x Congruency interaction ( $F_{1,19} = 0.25$ ;  $p = .62$ ).

*Accuracy rates.* As illustrated in Figure 4b, the accuracy rate was lower in FB (92.4%;  $\sigma = 1.1$ ) than in NO FB condition (95.4%;  $\sigma = 0.97$ ) ( $F_{1,19} = 12.75$ ;  $p = .002$ ) and in IG trials (92.5%;  $\sigma = 1.31$ ) than in CG trials (95.4%;  $\sigma = 1.3$ ) ( $F_{1,19} = 6.88$ ;  $p < 0.02$ ). The interference effect did not vary with the experimental conditions, as confirmed by the no significant Condition x Congruency interaction ( $F_{1,19} = .01$ ;  $p = .91$ ).



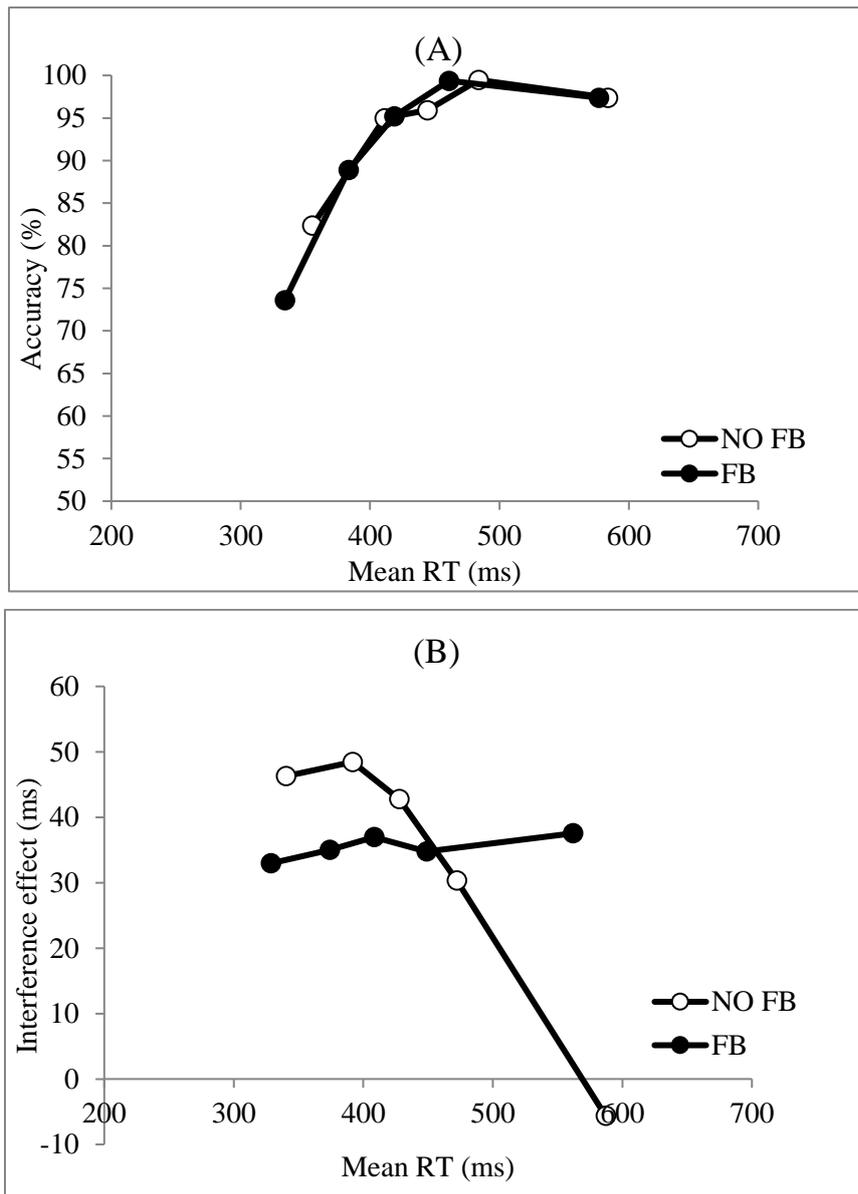


**Figure 4.** Simon task performance in Experiment 2. Mean reaction time (A) and accuracy rates (B) in two experimental conditions: a condition without feedback (NO FB) and a condition with feedbacks (FB). Error bars are mean standard errors.

## 2.2. Dynamic analysis of the interference control

*Measure of the response capture.* The values of the first quintile in IG trials revealed that children committed more fast errors in FB condition than in NO FB condition ( $t_{19} = 2.84$ ;  $p = .01$ ) (Figure 5a). This suggests that the presence of feedbacks increased the response capture strength.

*Measure of the inhibition strength.* As it can be observed on Figure 5b, there is a difference of delta-plots between both conditions, as confirmed by the significant second order Condition x Congruency x Quintile interaction ( $F_{4,76} = 6.38$ ,  $p < .001$ ). The interference effect decreased with longest RTs in NO FB condition (Congruency x Quintile interaction:  $F_{4,76} = 11.35$ ;  $p < .00001$ ) (as classically observed) whereas it remains globally stable across quintiles in FB condition (Congruency x Quintile interaction:  $F_{4,76} = .08$ ;  $p = .99$ ). This suggests that the selective inhibition of the automatically activated response was impaired in FB condition compared with NO FB condition. Moreover, the comparison of the last quintile value of the delta-plots revealed a difference between both conditions ( $t_{19} = 2.57$ ;  $p = .02$ ).



**Figure 5.** Distributional analysis in Experiment 2. (A) Conditional accuracy functions (CAF) for incongruent trials and, (B) Delta plots showing interference effect size as a function of response speed, expressed in reaction time (RT) quintile scores, in two experimental conditions: a condition without feedback (NO FB) and a condition with feedbacks (FB).

*Correlation analyses.* Correlation coefficients were computed between the two previous indices and the proportion of delivered feedbacks. We found no significant correlation between the proportion of delivered feedbacks and the value of the last point of delta-plot in the FB condition ( $r = -.12$ ;  $p = .6$ ) and no significant correlation between the proportion of delivered feedbacks and the value of the first quintile in IG trials ( $r = -.3$ ;  $p = .2$ ).

### 3. Discussion

The experiment 2 was aimed at investigating the effect of positive feedbacks on the interference control in typically developing adolescents. The overall performance analyses revealed that TD adolescents were faster but committed more errors in FB condition than in NO FB condition. As for adolescents with ADHD, the data suggest that in the FB condition, the adolescents likely chose to be faster which lead them to be less accurate. At the difference with Experiment 1, the effect of feedback on accuracy rates was the same for CG and IG trials (no Congruency x Condition interaction). This suggests that the increase of errors found in CG as well as in IG could come from an increase of guesses made by participants rather than reflecting difficulties in solving a conflict between automatic and more controlled responses.

Concerning the dynamic analysis of performance, the dynamic analysis of accuracy revealed that TD adolescents committed more fast errors in the FB condition than in the NO FB condition similarly to what we observed in participants with ADHD. This suggests that, as for participants with ADHD, the presence of a feedback increased the strength of the response capture, that is the susceptibility in activating automatic responses. It is then likely that in TD adolescents also, the increased motivation due to the feedback delivery modulates the cortical excitability of the motor cortex (Gupta & Aron, 2011; Kapogiannis et al., 2008; Klein et al., 2012; Mooshagian et al., 2015; Thabit et al., 2011). This hypothesis of an effect on motor excitability is consistent with the fact that the effects of factors Congruency and Conditions on mean RT were perfectly additive. Indeed, according to the additive factors method (AFM) (Sanders, 1998; Sternberg, 1969), if two factors have additive effects on RT, it is assumed that they each affect a separate stage of the information processing chain. If, on the other hand, two factors have interactive effects, it is assumed that they each affect one or more stages in common. In our case, the effects were additive suggesting that the congruency and the presence of a feedback affected two different stages. Some arguments in the literature suggest that congruency affects the response selection stage, in other terms the decision stage (Adam, 2000; Burle & Bonnet, 1997; Hasbroucq et al., 1989, 1995, 1997; Rihet et al., 1999). Therefore, it is likely that the presence of a feedback modulates another stage, such as the motor stage.

The dynamic analysis of the interference effect revealed that the interference effect decreased for longest RTs in NO FB condition, as predicted by the “Activation-suppression” model. This confirms that the inhibition of the response capture builds up progressively with time in TD adolescents as proposed by the activation suppression model (Ridderinkhof, 2002). Nonetheless, in FB condition, the decrease of the interference effect for longest RTs

cancelled. This unexpected result suggests that a positive feedback delivered at the end of each successful trial impaired the selective inhibition of response capture. The first explanation could be that mean RTs being shorter in the FB condition, the suppression could not have had time to occur but the Figure 5b clearly shows that in NO FB condition, the slope of delta-plot decreased for shortest RTs. An alternative explanation could be that the increase of motivation in TD adolescents who are not supposed to present a deficit in motivation could affect inhibitory processes. Although several studies revealed an enhancement of inhibition (Leotti & Wager, 2010) or an improvement in interference control in a rewarded condition (Padmala & Pessoa, 2011), some others studies failed to find this effect (van den Berg et al., 2014; Veling & Aarts, 2010) or found the opposite effect, that is, an impairment of the performance (Aarts et al., 2014; Krebs et al., 2010). To explain a possible deleterious effect of motivation on cognitive control, some authors have proposed that the individual differences found in dopamine baseline level in the striatum of healthy adults could play an important role in the effects of motivation on cognitive control (Aarts et al., 2014). By referring to the hypothesis of the existence of optimal levels of dopamine (Cools & D'Esposito, 2011), the authors proposed that in participants with a low dopamine baseline level, the reward could increase the dopamine processing leading to an optimal cognitive control. At the contrary, in participants with a high dopamine baseline level, the reward could “overdose” the dopaminergic system leading to an impairment of the cognitive control. In the present study, the effect of the feedback could overdose the dopaminergic system in TD adolescents yielding to impaired inhibitory processes, at the opposite of what we observed in adolescents with ADHD. It is likely that in adolescents with ADHD, known to present a dopaminergic deficit (Durstun et al., 2008; Mick & Faraone, 2008), the use of feedbacks yielded to increase the dopamine brain level, leading thus to an improvement of inhibitory control, near optimal.

To summarize, the presence of positive feedbacks increased the intensity of impulse responses and decreased the efficiency of inhibitory processes, which means that they globally impaired the interference control. However, we did not observe a decrease in interference effect in FB condition compared with NO FB condition, which suggests that some other processes could be involved to counterbalance these deleterious effects, maybe proactive control.

## General Discussion

The aim of the present study was to investigate the effect of the motivation manipulation on the interference control in adolescents with ADHD (experiment 1) and in TD adolescents (experiment 2). A positive feedback delivered after each fast and correct trial was used to manipulate the motivation level. The results revealed that the presence of positive feedbacks increased the response impulse both in adolescents with ADHD and in TD adolescents whereas it has an opposite effect on the selective inhibition between groups. While it improved the selective inhibition in adolescents with ADHD, it impaired it in TD adolescents.

The data issued from the two experiments inspired some remarks. Firstly, while the interference control is generally evaluated on the basis of global measures only such as mean RTs and error rate, in the present study we were able to dissociate the effect of motivation on two different components of the interference control. And we observed that these two components could be differentially affected by motivation, confirming that they are two independent components probably relying on different neural mechanisms and structures, as already suggested (Forstmann et al., 2008). Secondly, using positive feedbacks to increase motivation in adolescents with ADHD improved inhibition but made the subjects more vulnerable to automatic responses. Therefore, it seems necessary to carry out further studies to more precisely determine whether some other kind of rewards could enhance motivation without impairing some processes. For example, in the present experiment, feedbacks were delivered at the end of each successful trial, it could be relevant to explore whether the effects on interference control are the same when the motivation is manipulated with delayed rewards. Thirdly, the opposite effects of positive feedbacks on selective suppression of the impulse response in the two groups have suggested that the efficiency of inhibitory processes could be very sensitive to the environmental factors, and in particular to brain dopamine level, as already suggested by some authors (Aarts et al., 2014; Cools & D'Esposito, 2011). A too low DA brain level such as in adolescents with ADHD, as well as a too high DA brain level such as in rewarded TD adolescents, would be deleterious for inhibitory processes. Inhibition would then depend on a very fragile balance of DA brain level. Another axis to explore in the aim to deepen the question of dopamine and inhibition could be to compare the effect of increased motivation in adolescents with ADHD, depending on whether they are or not under medication since the methylphenidate is known to influence dopaminergic system.

Finally, the experiment 1 was carried out with adolescents diagnosed with combined ADHD and it has been suggested that inhibition deficit could depend on comorbidities and also on ADHD subtypes (Nigg et al., 2005; Scheres et al., 2001; S Sonuga-Barke, 2002). Moreover, it seems that the effect of reward could also depend on ADHD subtypes (Dovis et al., 2015). Therefore, it seems necessary to extend our investigations to a larger population of patients including different subtypes of ADHD.

## References

- Aarts, E., Wallace, D. L., Dang, L. C., Jagust, W. J., Cools, R., & D'Esposito, M. (2014). Dopamine and the Cognitive Downside of a Promised Bonus. *Psychological Science*, 25(4), 1003-1009. <https://doi.org/10.1177/0956797613517240>
- Adam, J. J. (2000). The additivity of stimulus–response compatibility with perceptual and motor factors in a visual choice reaction time task. *Acta Psychologica*, 105(1), 1-7. [https://doi.org/10.1016/S0001-6918\(00\)00042-1](https://doi.org/10.1016/S0001-6918(00)00042-1)
- Alderson, R. M., Rapport, M. D., & Kofler, M. J. (2007). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Behavioral Inhibition : A Meta-Analytic Review of the Stop-signal Paradigm. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 35(5), 745-758. <https://doi.org/10.1007/s10802-007-9131-6>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Forth Edition Revised (DSM IV-TR)*. Washington DC. Traduction française : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris : Masson, 2004.
- Aron, A. R. (2011). From Reactive to Proactive and Selective Control : Developing a Richer Model for Stopping Inappropriate Responses. *Biological Psychiatry*, 69(12), e55-e68. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.024>
- Aron, A. R., & Verbruggen, F. (2008). Stop the Presses : Dissociating a Selective From a Global Mechanism for Stopping. *Psychological Science*, 19(11), 1146-1153. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02216.x>
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions : Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>
- Barkley, R. A. (2012). *Executive functions : What they are, how they work, and why they evolved*. The Guilford Press.
- Berridge, C. W., Shumsky, J. S., Andrzejewski, M. E., McGaughy, J. A., Spencer, R. C., Devilbiss, D. M., & Waterhouse, B. D. (2012). Differential Sensitivity to Psychostimulants Across Prefrontal Cognitive Tasks : Differential Involvement of Noradrenergic  $\alpha$ 1- and  $\alpha$ 2-Receptors. *Biological Psychiatry*, 71(5), 467-473. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.07.022>
- Botvinick, M., & Braver, T. (2015). Motivation and Cognitive Control : From Behavior to Neural Mechanism. *Annual Review of Psychology*, 66(1), 83-113. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015044>
- Burle, B., & Bonnet, M. (1997). Further argument for the existence of a pacemaker in the human information processing system. *Acta Psychologica*, 97(2), 129-143. [https://doi.org/10.1016/S0001-6918\(97\)00028-0](https://doi.org/10.1016/S0001-6918(97)00028-0)
- Burle, B., Possamaï, C.-A., Vidal, F., Bonnet, M., & Hasbroucq, T. (2002). Executive control in the Simon effect : An electromyographic and distributional analysis. *Psychological Research*, 66(4), 324-336. <https://doi.org/10.1007/s00426-002-0105-6>
- Burle, B., van den Wildenberg, W. P. M., & Ridderinkhof, K. R. (2005). Dynamics of facilitation and interference in cue-priming and Simon tasks. *European Journal of Cognitive Psychology*, 17(5), 619-641. <https://doi.org/10.1080/09541440540000121>
- Cao, J., Wang, S., Ren, Y., Zhang, Y., Cai, J., Tu, W., Shen, H., Dong, X., & Xia, Y. (2013).

- Interference control in 6–11 year-old children with and without ADHD : Behavioral and ERP study. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 31(5), 342-349. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2013.04.005>
- Chambers, C. D., Garavan, H., & Bellgrove, M. A. (2009). Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 33(5), 631-646.
- Conners, C. K. (1969). A Teacher Rating Scale for Use in Drug Studies with Children. *American Journal of Psychiatry*, 126(6), 884-888. <https://doi.org/10.1176/ajp.126.6.884>
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U–Shaped Dopamine Actions on Human Working Memory and Cognitive Control. *Biological Psychiatry*, 69(12), e113-e125. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>
- De Brabander, B., Declerck, C. H., & Boone, C. (2002). Tonic and phasic activation and arousal effects as a function of feedback in repetitive-choice reaction time tasks. *Behavioral Neuroscience*, 116(3), 397-402. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.116.3.397>
- Demurie, E., Roeyers, H., Wiersma, J. R., & Sonuga-Barke, E. (2016). No Evidence for Inhibitory Deficits or Altered Reward Processing in ADHD : Data From a New Integrated Monetary Incentive Delay Go/No-Go Task. *Journal of Attention Disorders*, 20(4), 353-367. <https://doi.org/10.1177/1087054712473179>
- Dovis, S., Van der Oord, S., Huizenga, H. M., Wiers, R. W., & Prins, P. J. M. (2015). Prevalence and diagnostic validity of motivational impairments and deficits in visuospatial short-term memory and working memory in ADHD subtypes. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24(5), 575-590. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0612-1>
- Durston, S., Fossella, J. A., Mulder, M. J., Casey, B. J., Ziermans, T. B., Vessaz, M. N., & Van Engeland, H. (2008). Dopamine Transporter Genotype Conveys Familial Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Through Striatal Activation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(1), 61-67. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31815a5f17>
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16(1), 143-149. <https://doi.org/10.3758/BF03203267>
- Fluchère, F., Deveaux, M., Burle, B., Vidal, F., van den Wildenberg, W. P. M., Witjas, T., Eusebio, A., Azulay, J.-P., & Hasbroucq, T. (2015). Dopa therapy and action impulsivity : Subthreshold error activation and suppression in Parkinson's disease. *Psychopharmacology*, 232(10), 1735-1746. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3805-x>
- Forstmann, B. U., van den Wildenberg, W. P. M., & Ridderinkhof, K. R. (2008). Neural Mechanisms, Temporal Dynamics, and Individual Differences in Interference Control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(10), 1854-1865. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20122>
- Grandjean, A., Suarez, I., DaFonseca, D., & Casini, L. A. (2020). *Dissociable effects of ADHD and Methylphenidate treatment on the capture and the inhibition of impulsive actions* [Preprint]. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/s8nqt>
- Groom, M. J., Scerif, G., Liddle, P. F., Batty, M. J., Liddle, E. B., Roberts, K. L., Cahill, J. D., Liotti, M., & Hollis, C. (2010). Effects of Motivation and Medication on Electrophysiological Markers of Response Inhibition in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 67(7), 624-631. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.029>

- Gupta, N., & Aron, A. R. (2011). Urges for food and money spill over into motor system excitability before action is taken : Urges modulate motor excitability. *European Journal of Neuroscience*, *33*(1), 183-188. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07510.x>
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The reward circuit : Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 4-26.
- Hasbroucq, T., Guiard, Y., & Kornblum, S. (1989). The additivity of stimulus-response compatibility with the effects of sensory and motor factors in a tactile choice reaction time task. *Acta Psychologica*, *72*(2), 139-144. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(89\)90040-1](https://doi.org/10.1016/0001-6918(89)90040-1)
- Hasbroucq, T., Mouret, I., Seal, J., & Akamatsu, M. (1995). Finger Pairings in Two-Choice Reaction Time Tasks : Does the Between-Hands Advantage Reflect Response Preparation? *Journal of Motor Behavior*, *27*(3), 251-262. <https://doi.org/10.1080/00222895.1995.9941715>
- Hasbroucq, T., Rihet, P., Blin, O., & Possamaï, C.-A. (1997). Serotonin and human information processing : Fluvoxamine can improve reaction time performance. *Neuroscience Letters*, *229*(3), 204-208. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00451-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00451-5)
- Hedge, A., & Marsh, N. W. A. (1975). The effect of irrelevant spatial correspondences on two-choice response-time. *Acta Psychologica*, *39*(6), 427-439. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(75\)90041-4](https://doi.org/10.1016/0001-6918(75)90041-4)
- Holroyd, C. B., & Yeung, N. (2012). Motivation of extended behaviors by anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*, *16*(2), 122-128.
- Homack, S., & Riccio, C. A. (2004). A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop Color and Word Test with children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(6), 725-743. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2003.09.003>
- Hommel, B. (2011). The Simon effect as tool and heuristic. *Acta Psychologica*, *136*(2), 189-202. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2010.04.011>
- Huizenga, H. M., van Bers, B. M. C. W., Plat, J., van den Wildenberg, W. P. M., & van der Molen, M. W. (2009). Task Complexity Enhances Response Inhibition Deficits in Childhood and Adolescent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A Meta-Regression Analysis. *Biological Psychiatry*, *65*(1), 39-45. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.021>
- Jonkman, L. M., Kemner, C., Verbaten, M. N., Van Engeland, H., Kenemans, J. L., Camfferman, G., Buitelaar, J. K., & Koelega, H. S. (1999). Perceptual and response interference in children with attention-deficit hyperactivity disorder, and the effects of methylphenidate. *Psychophysiology*, *36*(4), 419-429.
- Kapogiannis, D., Campion, P., Grafman, J., & Wassermann, E. M. (2008). Reward-related activity in the human motor cortex. *European Journal of Neuroscience*, *27*(7), 1836-1842. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06147.x>
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D., & Ryan, N. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) : Initial Reliability and Validity Data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *36*(7), 980-988. <https://doi.org/10.1097/00004583-199707000-00021>
- Killeen, P. R. (2013). Absent without leave; a neuroenergetic theory of mind wandering. *Frontiers in Psychology*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00373>

- Killeen, P. R., Russell, V. A., & Sergeant, J. A. (2013). A behavioral neuroenergetics theory of ADHD. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(4), 625-657. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.011>
- Klein, P.-A., Olivier, E., & Duque, J. (2012). Influence of Reward on Corticospinal Excitability during Movement Preparation. *Journal of Neuroscience*, *32*(50), 18124-18136. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1701-12.2012>
- Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W., & Hommer, D. (2001). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, *21*(16), RC159.
- Konrad, K., Gauggel, S., Manz, A., & Schöll, M. (2000). Lack of Inhibition : A Motivational Deficit in Children With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Children With Traumatic Brain Injury. *Child Neuropsychology*, *6*(4), 286-296. <https://doi.org/10.1076/chin.6.4.286.3145>
- Kornblum, S., Hasbroucq, T., & Osman, A. (1990). Dimensional overlap : Cognitive basis for stimulus-response compatibility--A model and taxonomy. *Psychological Review*, *97*(2), 253-270. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.97.2.253>
- Kouneiher, F., Charron, S., & Koechlin, E. (2009). Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex. *Nature neuroscience*, *12*(7), 939-945.
- Krebs, R. M., Boehler, C. N., & Woldorff, M. G. (2010). The influence of reward associations on conflict processing in the Stroop task. *Cognition*, *117*(3), 341-347. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2010.08.018>
- Leotti, L. A., & Wager, T. D. (2010). Motivational influences on response inhibition measures. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *36*(2), 430-447. <https://doi.org/10.1037/a0016802>
- Luman, M., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. (2005). The impact of reinforcement contingencies on AD/HD : A review and theoretical appraisal. *Clinical Psychology Review*, *25*(2), 183-213. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.11.001>
- Luman, M., Tripp, G., & Scheres, A. (2010). Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD : A review and research agenda. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(5), 744-754. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.021>
- Mick, E., & Faraone, S. V. (2008). Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *17*(2), 261-284. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2007.11.011>
- Mooshagian, E., Keisler, A., Zimmermann, T., Schweickert, J. M., & Wassermann, E. M. (2015). Modulation of corticospinal excitability by reward depends on task framing. *Neuropsychologia*, *68*, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.12.021>
- Mullane, J. C., Corkum, P. V., Klein, R. M., & McLaughlin, E. (2009). Interference Control in Children with and without ADHD : A Systematic Review of Flanker and Simon Task Performance. *Child Neuropsychology*, *15*(4), 321-342. <https://doi.org/10.1080/09297040802348028>
- Nigg, J. T. (2001). Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychological Bulletin*, *127*(5), 571-598. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.127.5.571>
- Nigg, J. T., Willcutt, E. G., Doyle, A. E., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2005). Causal Heterogeneity in

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : Do We Need Neuropsychologically Impaired Subtypes? *Biological Psychiatry*, 57(11), 1224-1230. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.025>

Padmala, S., & Pessoa, L. (2011). Reward Reduces Conflict by Enhancing Attentional Control and Biasing Visual Cortical Processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(11), 3419-3432. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00011](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00011)

Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The Worldwide Prevalence of ADHD : A Systematic Review and Metaregression Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942-948. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>

Proctor, R. W. (2011). Playing the Simon game : Use of the Simon task for investigating human information processing. *Acta Psychologica*, 136(2), 182-188. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2010.06.010>

Ratcliff, R. (1979). Group reaction time distributions and an analysis of distribution statistics. *Psychological Bulletin*, 86(3), 446-461. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.86.3.446>

Ridderinkhof, K. R. (2002). Activation and suppression in conflict tasks : Empirical clarification through distributional analyses. In W. Prinz & B. Hommel (Eds.), *Common Mechanisms in Perception and Action. Attention & Performance, XIX* (pp. 494-519). Oxford University Press.

Ridderinkhof, K. R., Scheres, A., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2005). Delta Plots in the Study of Individual Differences : New Tools Reveal Response Inhibition Deficits in AD/HD That Are Eliminated by Methylphenidate Treatment. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(2), 197-215. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.2.197>

Rihet, P., Hasbroucq, T., Blin, O., & Possamaï, C.-A. (1999). Serotonin and human information processing : An electromyographic study of the effects of fluvoxamine on choice reaction time. *Neuroscience Letters*, 265(2), 143-146. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00231-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00231-1)

Sagvolden, T. (1991). The attention disorder might be a reinforcement deficit disorder. In Georgas J, Manthouli M, Besevegis E, Kokkevi A (Eds.), *Contemporary psychology in Europe : Theory, research and application* (pp. 131-134). Hogrefe and Huber.

Sagvolden, T., Aase, H., Zeiner, P., & Berger, D. (1998). Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research*, 94(1), 61-71.

Sanders, A. F. (1998). Elements of Human Performance : Reaction Processes and Attention. In N.J., Mahwah (Ed.), *Self-Control in Society, Mind, and Brain* (pp. 507-556). Erlbaum.

Scheres, A., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2001). Response Inhibition in Children With DSM-IV Subtypes of AD/HD and Related Disruptive Disorders : The Role of Reward. *Child Neuropsychology*, 7(3), 172-189. <https://doi.org/10.1076/chin.7.3.172.8746>

Sergeant, J. (2000). The cognitive-energetic model : An empirical approach to Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(1), 7-12. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(99\)00060-3](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(99)00060-3)

Simon, J. R. (1969). Reactions toward the source of stimulation. *Journal of Experimental Psychology*, 81(1), 174-176. <https://doi.org/10.1037/h0027448>

Simon, J. R. (1990). The effects of an irrelevant directional cue on human information processing. In R. W. Proctor, T. G. Reeve (Eds.), *Stimulus-response compatibility : An integrated perspective* (pp. 31-86). North-Holland.

Sonuga-Barke, E. J. S., Taylor, E., Sembi, S., & Smith, J. (1992). Hyperactivity and Delay Aversion?I. The Effect of Delay on Choice. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33(2), 387-398. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1992.tb00874.x>

Sonuga-Barke, E. J.S. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD—a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioural Brain Research*, 130(1-2), 29-36. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00432-6](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00432-6)

Sonuga-Barke, E. J.S. (2003). The dual pathway model of AD/HD : An elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(7), 593-604. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.08.005>

Spielberg, J. M., Miller, G. A., Warren, S. L., Engels, A. S., Crocker, L. D., Banich, M. T., Sutton, B. P., & Heller, W. (2012). A brain network instantiating approach and avoidance motivation. *Psychophysiology*, 49(9), 1200-1214.

Sternberg, S. (1969). The discovery of processing stages : Extensions of Donders' method. *Acta Psychologica*, 30, 276-315. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(69\)90055-9](https://doi.org/10.1016/0001-6918(69)90055-9)

Suarez, I., Burle, B., Tobon, C., Pineda, D., Lopera, F., Hasbroucq, T., & Casini, L. (2015). Deciphering interference control in adults with ADHD by using distribution analyses and electromyographic activity. *Acta Psychologica*, 159, 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2015.05.010>

Suarez, I., Vidal, F., Burle, B., & Casini, L. (2015). A Dual-Task Paradigm to Study the Interference Reduction in the Simon Task. *Experimental Psychology*, 62(2), 75-88. <https://doi.org/10.1027/1618-3169/a000275>

Thabit, M. N., Nakatsuka, M., Koganemaru, S., Fawi, G., Fukuyama, H., & Mima, T. (2011). Momentary reward induce changes in excitability of primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 122(9), 1764-1770. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.02.021>

Tsal, Y., Shalev, L., & Mevorach, C. (2005). The Diversity of Attention Deficits in ADHD : The Prevalence of Four Cognitive Factors in ADHD Versus Controls. *Journal of Learning Disabilities*, 38(2), 142-157. <https://doi.org/10.1177/00222194050380020401>

van den Berg, B., Krebs, R. M., Lorist, M. M., & Woldorff, M. G. (2014). Utilization of reward-prospect enhances preparatory attention and reduces stimulus conflict. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 14(2), 561-577. <https://doi.org/10.3758/s13415-014-0281-z>

van den Wildenberg, W. P. M., Wylie, S. A., Forstmann, B. U., Burle, B., Hasbroucq, T., & Ridderinkhof, K. R. (2010). To Head or to Heed? Beyond the Surface of Selective Action Inhibition: A Review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00222>

van Wouwe, N. C., Kanoff, K. E., Claassen, D. O., Spears, C. A., Neimat, J., van den Wildenberg, W. P. M., & Wylie, S. A. (2016). Dissociable Effects of Dopamine on the Initial Capture and the Reactive Inhibition of Impulsive Actions in Parkinson's Disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28(5), 710-723. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00930](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00930)

Veling, H., & Aarts, H. (2010). Cueing task goals and earning money : Relatively high monetary rewards reduce failures to act on goals in a Stroop task. *Motivation and Emotion*, 34(2), 184-190. <https://doi.org/10.1007/s11031-010-9160-2>

Vincent, S. B. (1912). The function of the vibrissae in the behavior of the white rat. *Behavioral*

*Monographs, 1*, 1-181.

Ward, R., Danziger, S., Quirk, R. T., Goodson, L., & Downing, P. (2005). Suppression of involuntary spatial response activation requires selective attention. *Visual Cognition, 12*(2), 376-394. <https://doi.org/10.1080/13506280444000238>

Wijnen, J. G., & Ridderinkhof, K. R. (2007). Response inhibition in motor and oculomotor conflict tasks : Different mechanisms, different dynamics? *Brain and Cognition, 63*(3), 260-270. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.09.003>

Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the Executive Function Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A Meta-Analytic Review. *Biological Psychiatry, 57*(11), 1336-1346. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.006>

Winer, B. J. (1970). *Statistical principles in experimental design*. NY: MC Graw Hill Book.

Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Bashore, T. R., & van den Wildenberg, W. P. M. (2010). The Effect of Parkinson's Disease on the Dynamics of On-line and Proactive Cognitive Control during Action Selection. *Journal of Cognitive Neuroscience, 22*(9), 2058-2073. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21326>

Wylie, S. A., van den Wildenberg, W., Ridderinkhof, K. R., Claassen, D. O., Wooten, G. F., & Manning, C. A. (2012). Differential susceptibility to motor impulsivity among functional subtypes of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 83*(12), 1149-1154. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303056>

Wylie, S.A., Claassen, D., Kanoff, K., Ridderinkhof, K., & van den Wildenberg, W. (2013). Impaired inhibition of prepotent motor actions in patients with Tourette syndrome. *Journal of Psychiatry & Neuroscience, 38*(5), 349-356. <https://doi.org/10.1503/jpn.120138>

## Article 5: The effect of attentional restriction on the selective suppression in the Simon task

### ***L'effet d'une restriction attentionnelle sur la suppression sélective de la réponse automatique dans la tâche de Simon.***

Cette étude est un peu différente des précédentes car elle ne concerne plus le TDAH. Cette fois, nous nous sommes intéressés plus directement au lien entre l'attention et l'inhibition en étudiant le processus de suppression sélective des réponses automatiques chez de jeunes adultes sains réalisant une tâche de Simon en situation de restriction attentionnelle. Nous avons donc évalué la performance de ces sujets lorsqu'ils réalisaient une tâche de Simon, soit seule, soit en concurrence avec une tâche secondaire.

Nous avons réalisé 5 expériences dans lesquelles les caractéristiques des tâches secondaires étaient finement modulées de manière à avoir un recouvrement des tâches de taille variable, l'idée étant que plus les tâches se recouvreraient, plus la suppression sélective de la réponse automatique devrait être difficile. Nous avons ainsi fait varier les modalités sensorielles des stimuli (auditive ou visuelle) et les modalités de réponse (verbale, segmentaire latéralisée, segmentaire non latéralisée). Ainsi, l'étude était constituée d'une tâche secondaire auditive-verbale (expérience 1), visuo-verbale (expérience 2), auditive-motrice (expérience 3), visuo-motrice latéralisée (expérience 4), visuo-motrice non latéralisée (expérience 5). Chaque expérience a été réalisée par un groupe de 16 jeunes adultes différents (âge moyen entre 21 et 24 ans selon les expériences). Nous avons comparé les analyses dynamiques de l'effet d'interférence (courbe delta) dans la tâche de Simon selon que celle-ci était réalisée en simple tâche et en double-tâche.

Les résultats ont montré que la suppression de l'effet d'interférence était efficace dans chaque expérience excepté l'expérience 4 dans laquelle la tâche

secondaire partageait le maximum de ressources communes avec la tâche de Simon. Nos résultats suggèrent donc que des ressources attentionnelles sont nécessaires en quantité suffisante pour une suppression efficace de la réponse automatique.

**The effect of attentional restriction on the selective suppression in the Simon task**

Aurélie Grandjean<sup>1</sup>, Isabel Suarez<sup>2</sup>, Laurence Casini<sup>1</sup>

1. Laboratoire de Neurosciences Cognitives, FR 3C, Aix-Marseille Université, CNRS,  
Marseille, France

2. Universidad del Norte, Baranquilla, Colombia

**e-mail addresses :**

aurelie.grandjean@univ-amu.fr

suarez.isabel1982@gmail.com

laurence.casini@univ-amu.fr

**Corresponding author:**

Laurence Casini

*Address* : LNC, FR 3C, Case C

3 place Victor Hugo

13331 Marseille cedex 3, France

*e-mail* : laurence.casini@univ-amu.fr

*Phone* : 33413550941

*Fax* : 33413550958

**Note**

The authors wish to thank Eva Massé who helped for collecting data. This work was funded by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS, France) and Aix-Marseille Université.

***Abstract (179 words)***

Examination of the distribution of reaction times (RT) in the Simon task indicates that interference effects are shortest for the longest RTs. However, the exact mechanisms responsible for this decrease have not been determined. To investigate whether attentional resources play a role here, we observed the decrease of the interference effect with time under attentional restriction, using a dual-task paradigm.

The participants were required to perform a Simon task concurrently with a secondary task. We varied the characteristics of the secondary tasks to graduate the overlap between the Simon task and the secondary tasks. The secondary tasks were varied in their stimulus modality (auditory or visual) and/or response type (verbal or segmental and lateralized or not). Distribution analyses of the RTs, in the form of delta-plot functions, were performed for both the single- and dual-task conditions.

The results showed that the more attention the secondary task demanded, the more difficult it was to suppress the interference effect, even with longer RTs. This suggests that the mechanisms responsible for the reduction of interference effects over time are under top-down control.

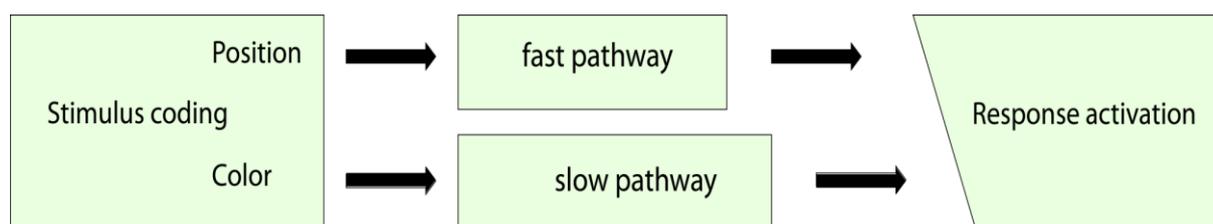
Key words: interference control; dual-task paradigm; Simon task; distributional analyses; inhibition

Why do foreign people find it so difficult to drive on the left side of the road when they travel to the United Kingdom? Probably because this situation demands that they override automatic actions with controlled ones. In the daily life, intended action can be very often disrupted by more automatic ones. Such disruptions are the reflect of response conflict between controlled and automatic actions.

Response conflict may be generated by the multiple properties of a single object. This is the case in the Stroop task (Stroop, 1935), Eriksen task (Eriksen & Eriksen, 1974) and the Simon task (Simon, 1969). In both tasks, the automatic response triggered by irrelevant parameters of the stimuli must be suppressed in favor of the response required by the task. For example, in the Simon task, participants are required to ignore the position of a stimulus and make lateralized responses to some other specified parameter of the stimulus, such as its color. Although the exact position of the stimulus is irrelevant, the participants respond faster and are more accurate when the required response corresponds spatially to the location of the stimulus (congruent trials, CG) than when it does not correspond (incongruent trials, IG). This effect is called the Simon effect or the interference effect (Simon, 1969) and it indicates that the position information, irrelevant for the task, is processed and activates responses.

### **Interpretation of conflict in Simon task**

Simon (1990) proposed that interference effect finds its origin in a processing competition occurring during response selection. The dual-route model (De Jong et al., 1994; Kornblum, 1994; Proctor et al., 1995), a well-known model to explain interference effect, hypothesizes that each stimulus feature activates response tendencies along one of two processing pathways: a fast and automatic route and a slow and controlled route (Figure 1). For example, in the Simon task, the stimulus location automatically triggers a response impulse in the ipsilateral hand by the fast and automatic route while the relevant stimulus color must be translated into the required response according to the task instructions by the slow and controlled route. Therefore, in congruent trials, the impulse triggered by the irrelevant stimulus location activates the required response, which facilitates response processing. In contrast, in incongruent trials, the impulse triggered by the irrelevant location activates the non-required response which competes with the required one. This competition is thought to be at the origin of the interference effect.



**Figure 1.** Dual-pathway model of Kornblum and collaborators (1990)

Analyses of reaction time (RT) distributions have also proven to be powerful tools to investigate interference effect (De Jong et al., 1994). More specifically, a detailed analysis of RT distributions revealed that interference effect decreases as RTs lengthen, that is the later the response, the less the stimulus location affects RT. A convenient way to visualize this effect is by using delta-plots which plots the interference effect as a function of increasing RTs (for more details, see Ridderinkhof, 2002). In delta-plots, the decrease of interference effect is reflected in negative slopes for the higher response speed quantiles. This suggests that response activated by the fast and automatic route does not last long and often is eliminated within a few hundred of milliseconds. This finding was interpreted by De Jong et al. (1994) as reflecting a spontaneous decay of the position effect with time, in agreement with previous data (Hommel, 1994; Simon et al., 1976). But an alternative proposition proposed by Ridderinkhof (2002) was the activation-suppression hypothesis. This model proposes that the decrease of interference effect arises from an active suppression of the automatic response directly activated by the stimulus position and that this active suppression takes some time to build-up. This would explain the progressive decrease of the interference effect.

### **The role of selective attention**

The question to know whether attention is necessary to this suppression remains an open question. Indeed, debates on the role of attention in the Simon task has focused on whether attention is necessary to generate irrelevant response and the debate was controversial. Some authors assumed that attention was not necessary to generate interference effect (Hommel, 1994), while some others proposed that attention was necessary for response activation (Danziger et al., 2001; Lu & Proctor, 1994; Melara et al., 2008; Müsseler et al., 2005, 2006) or for generating the spatial code underlying response selection (Attention shift theory of spatial coding proposed by Stoffer & Umiltà (1997)).

From our knowledge, a very few studies only focused on the question of whether attention was necessary for the suppression of the automatic response. Ward and collaborators

(2005) addressed this question by breaking the temporal link between target onset and selection in a Simon task. They measured the suppression of the automatic response activation as a function of when target selection occurred in two different experiments. Their results argue that the suppression of irrelevant spatial response activation requires selective attention. In another study (Suarez et al., 2015), the authors reasoned that if the suppression of the automatic response evidenced by the negative-going delta functions was sensitive to attention, the decrease of congruency effect with time should, at minimum, be sensitive to attentional manipulation. Therefore, they manipulated the availability of attentional resources by using dual-task protocols that require the concurrent performance of two independent tasks. The participants simultaneously performed the Simon task and a secondary task. Although the secondary tasks demanded much attention and reduced global performance, a decreased interference effect was observed for the longest RTs with some but not all secondary tasks. Indeed, the reduction of the interference task was observed when the secondary task was a visuo-motor tracking task and not when it was a temporal production task. The inconsistency in the results could be explained by the large diversity of the secondary tasks. It was hypothesized that the mechanisms responsible for the reduction of the interference effect could be dependent on the specific characteristics of the secondary task and on specific attentional resources.

Different theories have been proposed to explain dual-task costs. One possible explanation of dual-task costs involves the assumption of a response-selection bottleneck (Pashler, 1984). This conception supposes that the central processing stage (of the information processing chain) corresponding to the translation of the stimulus information into a response is constrained to one process at a time due to a central bottleneck. On the opposite end, the sensory and motor stages could run simultaneously for two tasks, so long as they are not in competition for the same sensory receptors or motor effectors. Therefore, tasks which do not share the same input and the same output modalities than the Simon task should not interfere with it. Another theory, the resource-sharing theory (Navon & Miller, 2002; Tombu & Jolicoeur, 2003; Wickens, 1980; Wickens et al., 1983) postulates that tasks that compete for shared pools of mental resources should interfere with one another, but this should not affect other tasks that do not require overlapping resources. The interference would then depend on the interaction between the type of central code (spatial vs. verbal), the type of input modality (auditory vs. visual), and the output modality (manual vs. speech). Later, it was proposed that interference between tasks can occur even where there is no explicit overlap between the specific stimuli or responses for the two tasks but where the stimuli activate existing linkages

between input and output modalities (Hazeltine et al., 2006).

Based on this literature, in the present study, we used a dual-task to reduce attentional resources available for performing the Simon task as in Suarez et al's study (2015), but differently with what was made in Suarez et al's study, we sought to keep secondary tasks as alike as possible but to finely vary their characteristics. Our hypothesis was if selective attention is necessary to suppress the activation of the automatic response, the more the Simon task and the secondary task overlap, the less the interference effect reduction. Five experiments were conducted. In Experiment 1, we used a secondary task with auditory stimuli and verbal responses. The input and output modalities and the pairing modality were different from those of the Simon task, reducing the overlap between dimensions as much as possible. In Experiments 2 and 3, we tested whether sharing the input or the output modality with the Simon task was sufficient to prevent the decrease in the interference effect. In Experiment 2, the secondary task involved visual stimuli and verbal responses and hence it shared the input modality with the Simon task. In Experiment 3, the secondary task was an auditory task with segmental motor responses, and hence it shared the output modality with the Simon task. In Experiment 4, a secondary task was used that maximized the overlap, as it involved both visual stimuli and segmental motor responses. Moreover, we reasoned that lateralized response was another point in common with the Simon task, so we decided to add Experiment 5, in which the secondary task shared visual stimuli and segmental motor responses but did not require lateralized responses.

Our hypotheses were that 1/ the secondary task would produce an attentional cost for participants, and 2/ the more modalities that the secondary task shared with the Simon task, the less the reduction in the interference effect would be. That is, we expected that performing a secondary task would not impair the decrease in the interference effect with time in Experiment 1 but would do so in Experiment 4 and maybe in Experiments 2, 3 and 5, although to a lesser degree.

## **General methods**

### **Participants**

All participants had normal or corrected-to-normal vision, were paid for their participation, and gave written informed consent to the experimental procedure, following the Declaration of Helsinki (1964).

## **Apparatus and procedure**

### *Stimuli and apparatus*

Participants were comfortably seated facing the black screen of a computer 80 cm away, on which stimuli appeared. For the Simon task, the responses were given with the keys Z and O of an Azerty keyboard. The keys A and P or a specific device were used for the secondary tasks. All stimuli and responses were controlled by a home-made computer program using *t-scope* (Stevens et al., 2006). The RTs were recorded to the nearest millisecond.

### *Task and procedure*

In all experiments, the participants performed three tasks (a Simon task, a secondary task, and a dual task) in a counterbalanced order across participants. Before beginning the experimental session, each participant performed a training session to obtain more reliable performance. The training session consisted of one block of 48 trials for the Simon task, one block of 24 trials for the secondary task, and one block of 48 trials for the dual task.

### *Simon task*

Each trial began with the apparition of a central fixation point that participants had to fixate on for the whole trial. After a delay of 500 ms, a red or a green circle appeared either to the right or the left of the fixation point. The participants were required to press the appropriate key depending on the color of the circle, as fast and as accurately as possible. The color-response mapping was balanced across participants.

The participants performed two blocks of 96 trials each. Within each block, there were 48 green and 48 red stimuli. In each color group, there were 24 CG trials (response side ipsilateral to the stimulus side) and 24 IG trials (response side contralateral to the stimulus side).

### *Secondary task and dual-task*

The secondary task and the dual-task, specific to each experiment, are more precisely described in each appropriate section.

*Secondary task.* The secondary task was to identify, as quickly as possible, whether the number presented in the auditory or in the visual modality depending on the experiment, was odd or even (Figure 2). Six numbers were used: the even numbers 2, 6, and 8 and the odd numbers 3, 5, and 7. The responses were either verbal or manual depending on the

experiment. In all experiments, the participants were allowed a delay of 1500 ms to give their response. Each participant performed one block of 96 trials corresponding to 48 even numbers and 48 odd numbers, randomly presented across trials.

*Dual-task.* In the dual-task, the participants were required to simultaneously perform the Simon task and the secondary task, but they received clear instructions to always respond first to the Simon task and then to the secondary task. The participants performed two blocks of 96 trials with 48 CG trials (24 trials were associated with even numbers and 24 with odd numbers) and 48 IG trials (24 trials were associated with even numbers and 24 with odd numbers).

Experiment	1 Auditory-verbal (AV)	2 Visuo-verbal (VV)	3 Auditory- motor (AM)	4 Visuo-motor lateralized (VM lat)	5 Visuo-motor not lateralized (VM no lat)
Stimuli					
Response					

**Figure 2.** Stimuli and responses in Experiments 1-5

**Analysis of data**

In each experiment, we compared the performance obtained in the single-task (ST) and dual-task (DT) conditions for each task. For the Simon task, a first 2-way ANOVA with the following design, 2 congruency conditions (CG vs. IG) x 2 attentional conditions (ST vs. DT), was performed on mean RTs and accuracy rates.

In addition to analyses of overall performance (accuracy and mean RT), a dynamic analysis of interference effect was performed, similarly to what was done in Suarez et al.’s experiment (2015). For chronometric analysis, the cumulative density functions (CDF) of correct trials were estimated for each participant and averaged through the so-called

vincentizing procedure (Ratcliff, 1979; Vincent, 1912): RTs were rank ordered separately for each type of trial (CG trials and IG trials) and binned into five quintiles of equal frequencies (same number of trials). The mean for each bin was computed, and equivalent bins were averaged across participants. Delta-plots were constructed by plotting the difference between the incongruent and congruent bins as a function of the mean of incongruent and congruent bin values (for more information, see (Burle et al., 2002; Ridderinkhof, 2002; Suarez et al., 2015). A three-way ANOVA with the following design, 2 congruency conditions (CG vs. IG)  $\times$  2 attentional conditions (ST vs. DT)  $\times$  5 quintiles (Q1–Q5) was performed on mean RTs. Indeed, although delta-functions are plotted for sake of simplicity and comparability, all statistical analyses were performed on the vincentized CDFs.

For the secondary tasks, the  $d'$  index drawn from the signal detection theory (Suarez et al., 2015; Tanner & Swets, 1954) was used to provide equivalent measures of sensitivity in the different tasks. The  $d'$  index is thought to reflect the subject's sensory response to a signal, independently of changes in decision processes or response strategy. Paired  $t$ -tests were used to compare the  $d'$  indexes between ST and DT conditions.

## Experiment 1

In Experiment 1, the secondary task involved auditory stimuli and verbal responses. The input and output modalities and the pairing modality were different from those of the Simon task, therefore this task was supposed to reduce the overlap between dimensions as much as possible.

### Method

#### *Participants*

Sixteen healthy young adults participated in the experiment (8 females and 8 males, mean age: 23 years, range: 20-26 years old).

#### *Procedure of the secondary task and the dual-task*

##### *Secondary task*

The secondary task was an auditory-verbal task. Each trial began with the apparition of a central fixation point that participants had to fixate on for the entire trial. After a delay of 500 ms, a number was presented over a loudspeaker. Participants were required to verbally report

whether the number was even or odd by saying the word *pair* (even) or *impair* (odd) (Figure 2).

### *Dual-task*

Each trial started with the presentation of a central fixation that participants had to fixate on for the entire trial. After a delay of 500 ms, a red or a green circle appeared either to the right or the left of the fixation point, and simultaneously, a number was presented through a loudspeaker. The participants had to give the response to the Simon task as fast as possible, by pressing the appropriate keys (Z or O) with the left or right middle fingers and afterwards they gave the response to the secondary task by verbally stating whether the number was even or odd.

## **Results**

### *Auditory-verbal secondary task*

The  $d'$  index was significantly larger in ST ( $d' = 5.47$ ) than in DT ( $d' = 4.17$ ) ( $t_{15} = 6.41$ ;  $p < .001$ ).

### *Simon RT task*

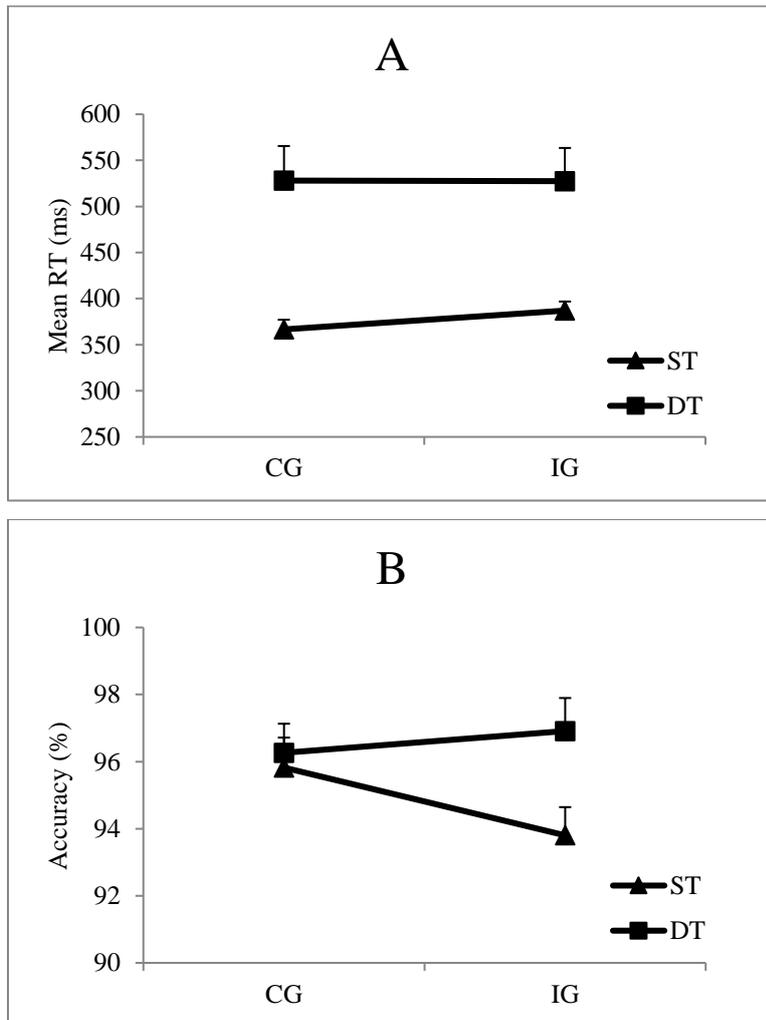
#### *Mean RT and accuracy rate*

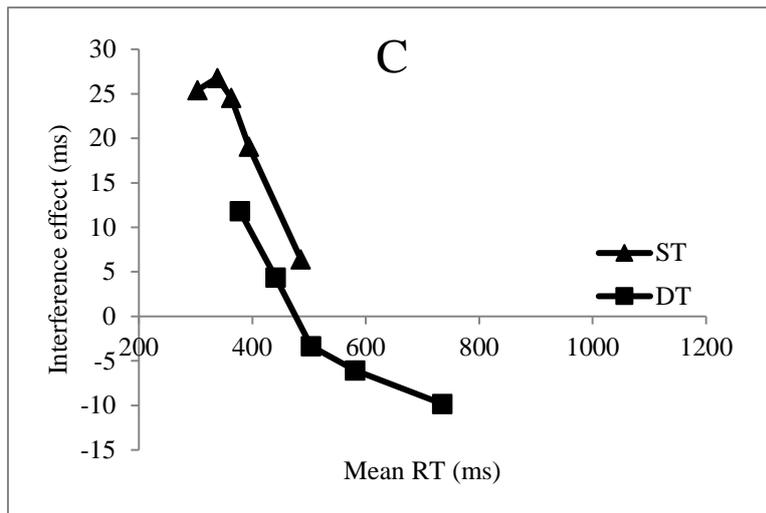
*Mean RTs.* Figure 3a shows mean RTs for CG and IG trials in ST and DT conditions. Participants were significantly slower in DT (528 ms) than in ST (377 ms) conditions ( $F_{1,15} = 21.51$ ;  $p < .001$ ) and they tended to be slower in IG trials (457 ms) than in CG trials (447 ms) ( $F_{1,15} = 3.47$ ;  $p = .08$ ). The attention x congruency interaction was significant ( $F_{1,15} = 10.86$ ;  $p < .01$ ). Mean RTs were smaller in CG than in IG trials in ST condition ( $t_{15} = 3.76$ ;  $p < .001$ ; interference effect = 20.4 ms) but not in DT condition ( $t_{15} = .01$ ;  $p = .5$ ), indicating that there was no interference effect in DT condition.

*Accuracy rates.* Figure 3b illustrates accuracy rates for CG and IG trials in ST and DT conditions. Participants tended to be more accurate in DT (96.3%) than in ST (95.8%) conditions ( $F_{1,15} = 3.47$ ;  $p = .08$ ), but there was no difference between CG and IG trials ( $F_{1,15} = 0$ ;  $p = .99$ ). The attention x congruency interaction was significant ( $F_{1,15} = 5.33$ ;  $p < .05$ ). The accuracy rate was significantly larger in CG than in IG trials in ST condition ( $t_{15} = 1.96$ ;  $p < .05$ ) but not in DT condition ( $t_{15} = .80$ ;  $p = .21$ ).

*Distribution analysis*

Figure 3c displays delta-plots, representing the size of the Simon effect as a function of quintiles, in ST and DT conditions. As confirmed by the no significant Attention X Congruency X Quintiles interaction ( $F_{4,60} = .57$ ;  $p = .7$ ), the interference effect decreased as function of quintiles in ST and DT conditions, that is the interference effect decreased with the RTs increased in both conditions.





**Figure 3.** Simon task performance of the auditory-verbal experiment. Overall mean reaction times (A) and accuracy rates (B) for congruent (CG) and incongruent (IG) trials in the single-task (ST) and dual-task (DT) conditions for the auditory-verbal experiment. Error bars represent mean standard errors. (C) Distributional analyses of interference effect with delta plots representing the size of the interference effect as a function of response speed, expressed in reaction time, under single task (triangles) and dual-task (squares) condition.

## Discussion

We investigated whether mechanisms responsible for the decrease of interference effect with time were impaired when the Simon task was simultaneously performed with an auditory-verbal secondary task which was supposed to reduce the overlap between dimensions as much as possible. Firstly, in the numeric task,  $d'$  was lower in DT condition suggesting that less attention was allocated to the task in DT condition. In the Simon task, the participants were slower in DT condition but they tended to be more accurate. It seems then that the performance in the Simon task was not globally impaired by the DT condition, which is consistent with our expectations since the auditory-verbal secondary task was chosen to reduce the overlap between dimensions as much as possible. The data indicate that performing the Simon task was sufficient to impair the performance of the numeric task but performing the numeric task did not really affect the Simon task performance. It is possible that the numeric task was more difficult.

The delta-plot analysis showed a decrease in the interference effect for longer RTs in both ST and DT conditions. In other words, the negative going slope occurred although the Simon task was performed simultaneously with a secondary task, which indicates that attentional manipulations did not prevent the decrease of the interference effect with time. This suggests that either the suppression of the automatic response activation does not need attention or the attentional restriction was not efficient enough to prevent the reduction of the

interference effect with time when the Simon task was simultaneously performed with a secondary task which shared neither the same sensory modality, nor the same output modality, nor the same stimulus-response link. These findings are consistent with those observed by Suarez and collaborators (2015) when the Simon task was concurrently performed with a duration-production task.

It has also to be noticed that the slope values get negative for longest RTs, which could explain the absence of interference effect under DT condition. A negative slope value means faster responses in incongruent trials, which suggests a very efficient suppression of the automatic activation of incorrect responses during these trials. This result could be explained by the lengthening of RTs in DT. Indeed, the response being delayed, the suppression of the automatically activated response could have more time to take place. Moreover, reversals of the interference effect as indicated by negative slope values cannot be explained by a spontaneous decay alone and speak rather in favor of the existence of active mechanisms under top-down control. To conclude, our data suggest that the auditory-verbal task and the Simon task did not share enough attentional resources to prevent the reduction of the interference effect to occur.

## **Experiment 2**

This experiment was aimed at testing whether performing the Simon task concurrently with a secondary task sharing the same input modality could prevent the suppression of the automatic response activation. The secondary task was then a visual task involving verbal responses.

### **Method**

#### ***Participants***

Sixteen healthy young adults participated in the experiment (8 females and 8 males, mean age: 21.5 years, range: 16.5-26.3 years old).

#### ***Procedure of the secondary task and the dual-task***

##### ***Secondary task***

The secondary task was a visual-verbal task. Each trial began with the apparition of a central fixation point that participants had to fixate on for the entire trial. After a delay of 500 ms, a number was vertically displayed at the center of the computer screen. Participants were

required to verbally report whether the number was even or odd by saying the word *pair* (even) or *impair* (odd) (Figure 2).

### *Dual-task*

Each trial started with the presentation of a central fixation point that participants had to fixate on for the entire trial. After a delay of 500 ms, a red or a green circle appeared either to the right or the left of the fixation point, and simultaneously, a number was presented through vertical display at the center of the computer screen in place of the fixation point. The participants had to give the response to the Simon task as fast as possible, by pressing the appropriate keys (Z or O) with the left or right middle fingers and afterwards they gave the response to the secondary task, verbally stating whether the number was even or odd.

## **Results and Discussion**

### *Visuo-verbal secondary task*

The  $d'$  index was significantly larger in ST ( $d' = 5.17$ ) than in DT ( $d' = 3.79$ ) ( $t_{15} = 4.19$ ;  $p < .001$ ).

### *Simon RT task*

#### *Mean RT and accuracy rate*

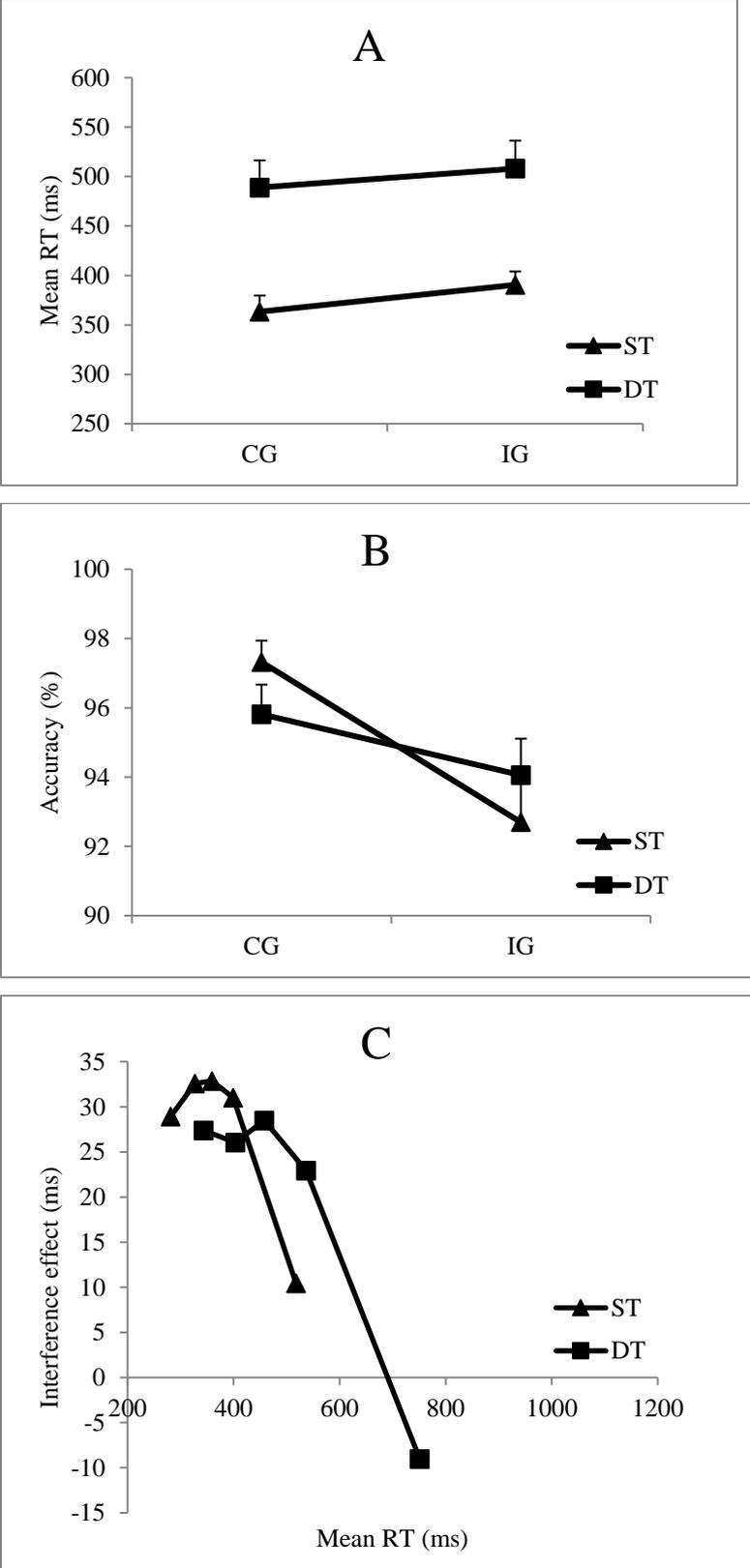
*Mean RTs.* Figure 4a shows mean RTs for CG and IG trials in ST and DT conditions. Participants were significantly slower in DT (498 ms) than in ST (376 ms) conditions ( $F_{1,15} = 44.96$ ;  $p < .001$ ) and they were slower in IG trials (449 ms) than in CG trials (426 ms) ( $F_{1,15} = 21.24$ ;  $p < .001$ ). However, the interference effect was not different in ST and DT conditions, as confirmed by the no significant Attention X Congruency interaction ( $F_{1,15} = .89$ ;  $p = .3$ ).

*Accuracy rates.* Figure 4b illustrates accuracy rates for CG and IG trials in ST and DT conditions. Accuracy rates were not different between attentional conditions (ST: 95% ; DT: 94.9%;  $F_{1,15} = .62$ ;  $p = .4$ ), but participants were more accurate in CG (96.6%) than in IG (93.4%) trials, ( $F_{1,15} = 8.56$ ;  $p < 0.01$ ). The interference effect was not different in ST and DT conditions as indicated by the no significant Attention x Congruency interaction ( $F_{1,15} = 1.18$ ,  $p = .3$ ).

#### *Distribution analysis*

Figure 4c displays delta-plots in ST and DT conditions. As confirmed by the no significant

Attention X Congruency X Quintiles interaction ( $F_{4,60} = .35; p = .8$ ), the interference effect decreased as a function of quintiles in both ST and DT conditions.



**Figure 4.** Simon task performance of the visuo-verbal experiment. Overall mean reaction times (A) and accuracy rates (B) for congruent (CG) and incongruent (IG) trials in the single-

task (ST) and dual-task (DT) conditions for the visuo-verbal experiment. Error bars represent mean standard errors. (C) Distributional analyses of interference effect with delta plots representing the size of the interference effect as a function of response speed, expressed in reaction time, under single task (triangles) and dual-task (squares) condition.

In this experiment, we found significant performance decrements in both tasks in DT condition compared to ST condition. In the numeric task,  $d'$  was lower in DT condition as in the previous experiment, and in the Simon task, the participants were slower without being more accurate, which excludes an explanation in terms of speed accuracy trade-off. This suggests that performing the visuo-verbal task concurrently with the Simon task was efficient enough to produce an attentional cost.

Nonetheless, despite this attentional limitation, the negative going slope of delta-plot was observed in both ST and DT conditions. The similarity of both delta-plot functions confirmed the absence of difference for the global interference effect between ST and DT conditions. This finding suggests that attentional manipulations, although sufficient in producing performance impairments, did not prevent the decrease of the interference effect with time. As in the previous experiment, two different explanations can be proposed, either participants being longer before responding when performing the dual-task, the suppression of the activation could had time to take place or the secondary task did not tap in the attentional pool necessary to the suppression of the automatic response. Moreover, as in Experiment 1, we observed negative slope values for the longest RTs suggesting a very efficient inhibition under top-down mechanisms.

To conclude, it seems that in Experiment 2 when the secondary task only shared input modality with the Simon task, the suppression of the automatic response remains possible, probably because attentional resources involved in the suppression of the activated response were not shared with the numeric task.

### **Experiment 3**

This experiment was aimed at testing whether performing the Simon task concurrently with a secondary task sharing the same output modality could prevent the suppression of the automatic response activation. The secondary task was then an auditory task involving motor responses.

## **Method**

### ***Participants***

Sixteen healthy young adults participated in the experiment (8 females and 8 males, mean age: 21.9 years, range: 17-26.3 years old).

### ***Procedure of the secondary task and the dual-task***

#### ***Secondary task***

The secondary task was an auditory-motor task. Each trial began with the apparition of a central fixation point that participants had to fixate on for the entire trial. After a delay of 500 ms, a number was presented over a loudspeaker. Participants were required to briefly press the A or P key with the right or left index finger to indicate whether the number was even or odd (Figure 2). The mapping between odd/even numbers and right/left responses was balanced across participants.

#### ***Dual-task***

Each trial started with the presentation of a central fixation point on which the participants were asked to fixate for the duration. After a delay of 500 ms, a red or a green circle appeared either to the right or the left of the fixation point, and simultaneously, a number was presented through a loudspeaker. Participants had to give the response to the Simon task as fast as possible, by pressing the appropriate key (Z or O) with the left or right middle fingers and afterwards they gave the response to the secondary task by briefly pressing the appropriate key (A or P) with their left or right index finger.

## **Results and Discussion**

### ***Auditory-motor secondary task***

The difference of  $d'$  between ST (4.11) and DT (3.33) was only marginally significant ( $t_{15} = 1.8$ ;  $p = .09$ ).

### ***Simon RT task***

#### ***Mean RT and accuracy rate***

*Mean RTs.* Figure 5a shows mean RTs for CG and IG trials in ST and DT conditions.

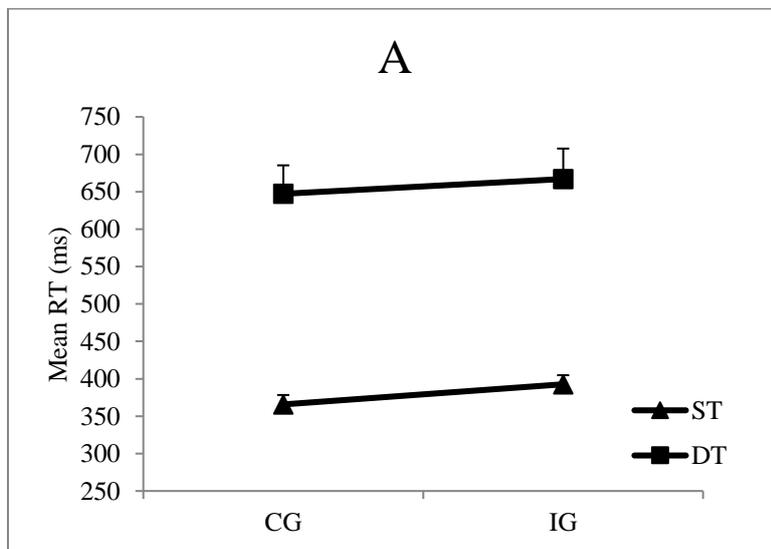
Participants were significantly slower in DT (657 ms) than in ST (379 ms) conditions ( $F_{1,15} = 68.04$ ;  $p < .001$ ) and they were slower in IG trials (530 ms) than in CG trials (506 ms) ( $F_{1,15} = 18.02$ ;  $p < .001$ ). However, the interference effect was not different in ST (26.9 ms) and DT

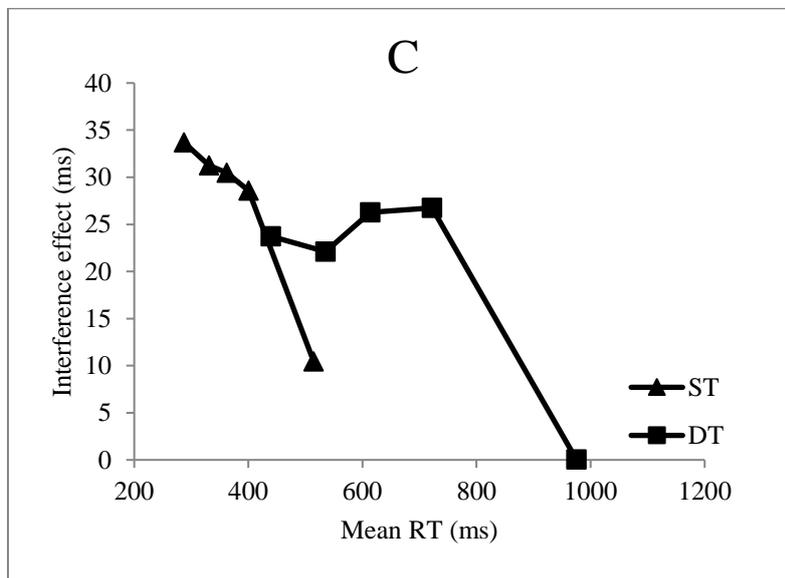
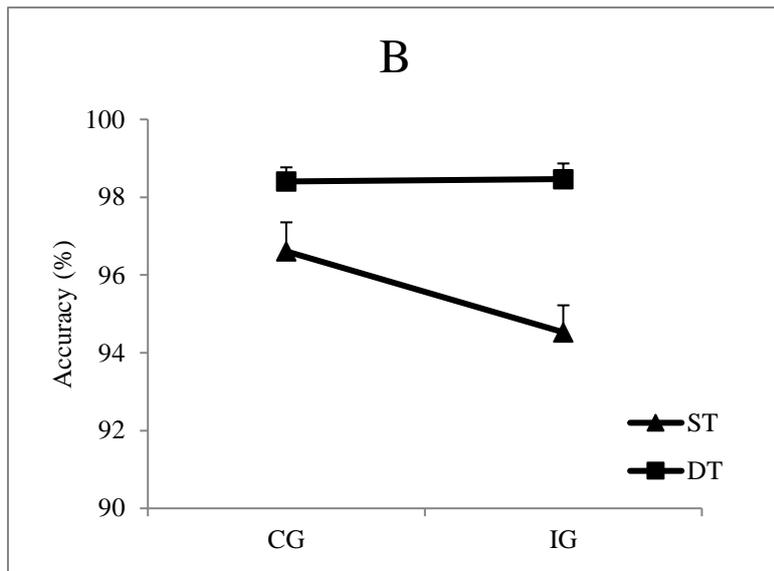
(19.8 ms) conditions, as confirmed by the no significant Attention X Congruency interaction ( $F_{1,15} = .33$ ;  $p = .6$ ).

*Accuracy rates.* Figure 5b illustrates accuracy rates for CG and IG trials in ST and DT conditions. Participants were more accurate in DT (98.4%) than in ST (95.6%) conditions ( $F_{1,15} = 16.33$ ;  $p = .001$ ), but there was no significant difference between IG (96.45%) and CG (97.5%) trials ( $F_{1,15} = 1.15$ ;  $p = .3$ ). The Attention x Congruency interaction was only marginally significant ( $F_{1,15} = 3.33$ ;  $p = .08$ ). Accuracy rates were larger in CG than in IG trials in ST condition ( $t_{15} = 2.1$ ;  $p < .05$ ) but there was no difference between accuracy rates in DT condition ( $t_{15} = .11$ ;  $p = .45$ ).

#### *Distribution analysis*

Figure 5c displays delta-plots in ST and DT conditions. As confirmed by the no significant Attention X Congruency X Quintiles interaction ( $F_{4,60} = .098$ ;  $p = .98$ ), the interference effect decreased as a function of quintiles in ST and DT conditions.





**Figure 5.** Simon task performance of the auditory-motor experiment. Overall mean reaction times (A) and accuracy rates (B) for congruent (CG) and incongruent (IG) trials in the single-task (ST) and dual-task (DT) conditions for the auditory-motor experiment. Error bars represent mean standard errors. (C) Distributional analyses of interference effect with delta plots representing the size of the interference effect as a function of response speed, expressed in reaction time, under single task (triangles) and dual-task (squares) condition.

In the present experiment, the performance of the numeric task was only marginally affected under DT condition. In the Simon task, participants were slower in DT than in ST condition but they committed less errors in DT condition. Therefore, even if it remains possible that the slowing down observed in DT condition was due to the attentional restriction, it cannot be excluded that participants changed their strategy and chose to slowdown to be more accurate. Concerning the evolution of interference effect with time, the negative going slope of delta-plot was observed in both ST and DT conditions. The data suggest that either the secondary task and the Simon task did not overlap sufficiently or that

the suppression of the automatic responses does not need attention. To conclude, simultaneously performing the Simon task with a secondary task sharing the same output modality does not seem sufficient to prevent the reduction of the interference effect with time.

## **Experiment 4**

In Experiment 4, the secondary task was a visuo-motor task which shares the same input modality, the same output modality and then the same visuo-motor link between stimulus and response. In other words, this secondary task maximized the overlap with the Simon task. We hypothesized that maximizing this overlap will induce a maximal restriction of attentional resources and then the suppression of the automatic response activation was expected, as observed with the visuo-motor tracking task used in Suarez and collaborators' study (2014).

### **Method**

#### ***Participants***

Sixteen healthy young adults participated in the experiment (8 females and 8 males, mean age: 22.9 years, range: 16.5-26.1 years old).

#### ***Procedure of the secondary task and the dual-task***

##### *Secondary task*

The secondary task was a visuo-motor task. Each trial began with the apparition of a central fixation point that participants had to fixate on for the entire trial. After a delay of 500 ms, a number was vertically displayed at the center of the computer screen. Participants were required to briefly press the A or P key with the right or left index finger to indicate whether the number was even or odd (Figure 2). The mapping between odd/even numbers and right/left responses was balanced across participants.

##### *Dual-task*

Each trial started with the presentation of a central fixation point on which the participants were asked to fixate for the duration. After a delay of 500 ms, a red or a green circle appeared either to the right or the left of the fixation point, and simultaneously, a number was presented through vertical display at the center of the computer screen in place of the fixation point. Participants had to give the response to the Simon task as fast as possible, by pressing the

appropriate key (Z or O) with the left or right middle fingers and afterwards they gave the response to the secondary task by briefly pressing the appropriate key (A or P) with their left or right index finger.

## **Results**

### ***Visuo-motor secondary task***

The  $d'$  index was not significantly different between ST (4.26) and DT (3.87) conditions ( $t_{15} = 1.32$ ;  $p = .21$ ).

### ***Simon RT task***

#### ***Mean RT and accuracy rate***

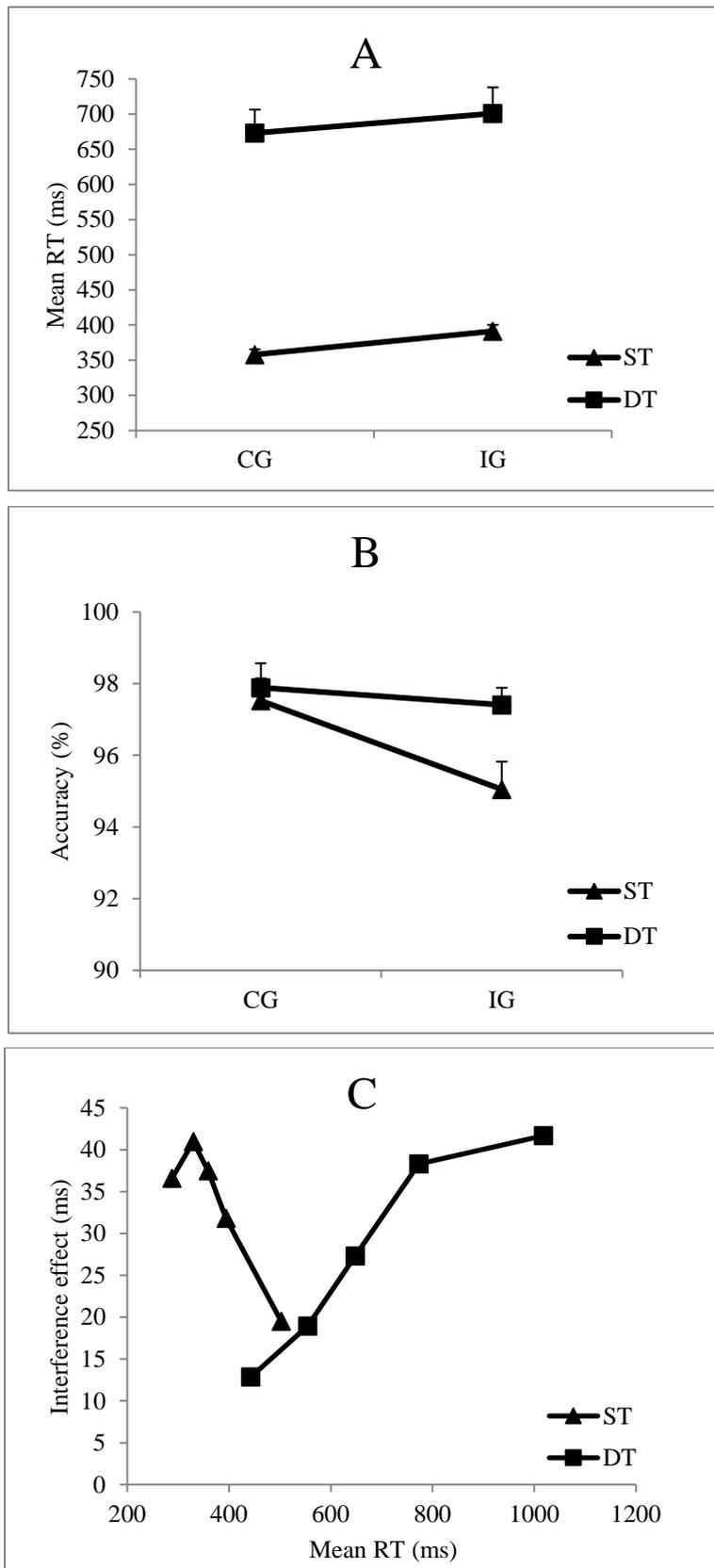
*Mean RTs.* Figure 6a shows mean RTs for CG and IG trials in ST and DT conditions.

Participants were significantly slower in DT (687 ms) than in ST (374 ms) conditions ( $F_{1,15} = 93.22$ ;  $p < .001$ ) and they were slower in IG trials (546 ms) than in CG trials (516 ms) ( $F_{1,15} = 30.66$ ;  $p < .001$ ). However, the interference effect was not significantly different in ST (33 ms) and DT (28 ms) conditions, as confirmed by the no significant Attention X Congruency interaction ( $F_{1,15} = .3$ ;  $p = .6$ ).

*Accuracy rates.* Figure 6b illustrates accuracy rates for CG and IG trials in ST and DT conditions. Accuracy rates were not different between conditions (ST: 96.3%; DT: 97.6%),  $F_{1,15} = 2.26$ ;  $p = .15$ ) but were lower in lower in IG trials (96.23%) than in CG trials (97.7%) ( $F_{1,15} = 11$ ;  $p < .01$ ). The attention x congruency interaction was not significant ( $F_{1,15} = .47$ ;  $p = .50$ ) indicating that the interference effect was similar in ST and DT conditions.

#### ***Distribution analysis***

Figure 6c displays delta-plots in ST and DT conditions. We can observe that the interference effect decreased with RT increase in ST but not in DT. The different evolution of the interference effect as a function of quantiles was confirmed by the significant second order Attention X Congruency X Quintiles interaction ( $F_{4,60} = 5.23$ ;  $p < .01$ ). The absence of decrease in interference effect for longest RTs means that the automatically activated but incorrect responses were not suppressed under DT condition.



**Figure 6.** Simon task performance of the visuo-motor with lateralized responses experiment. Overall mean reaction times (A) and accuracy rates (B) for congruent (CG) and incongruent (IG) trials in the single-task (ST) and dual-task (DT) conditions for the visuo-motor with lateralized responses experiment. Error bars represent mean standard errors. (C) Distributional

analyses of interference effect with delta plots representing the size of the interference effect as a function of response speed, expressed in reaction time, under single task (triangles) and dual-task (squares) condition.

## **Discussion**

The DT condition did not affect the secondary task performance but, in the Simon task, the participants were slower without being more accurate in DT condition compared to ST condition. The data then confirm that performance were affected by DT conditions in this task suggesting that performing a visuo-motor secondary task restricted attentional resources available for the Simon task.

Concerning the evolution of the interference effect over time, the distribution analysis of RTs revealed the classically observed decrease of the interference effect with the longest RTs in ST but not in DT. The negative going slope did not occur when the Simon task was performed simultaneously with a visuo-motor secondary task. The visuo-motor task shared the same input modality, the same output modality and the same visuo-motor link between stimulus and response. This suggests that when the secondary task maximized the overlap with the Simon task, the suppression of the incorrect responses could not be efficient. It is relevant to note that mean RTs were longer in DT than in ST conditions, which excludes the hypothesis that the suppression would not have time to build up. Therefore, this finding rather show that it is possible to affect the reduction of the interference effect by reducing available attentional resources, which suggests that mechanisms responsible for the reduction of interference with time would be under attentional control. These data confirm the results of Suarez et al. (2015) with a different visuo-motor task and are rather in favor of the assumption that mechanisms responsible for the interference effect decrease could be dependent on attentional resources.

Nonetheless, one point deserves further investigations to more strongly assess our conclusions. Indeed, in addition to sharing the same input, the same output and the same stimulus-response linkage with the Simon task, the visuo-motor task also relies on a spatial code as does the Simon task. Responses are lateralized both in the Simon task and in the visuo-motor task, which is a supplementary common point between both tasks. Therefore, in order to determine whether this point was crucial or not, a last experiment was carried out which involved a visuo-motor secondary task which did not require lateralized responses.

## Experiment 5

In Experiment 5, the secondary task was not lateralized because it required participants to respond to even numbers only or to odd numbers only (depending on the instruction) by using a device located between their knees and by pressing it simultaneously with both knees. The secondary task then had the same input and output modalities, the same visuo-motor linkage between stimuli and responses than the Simon task, but the responses were not lateralized.

### Method

#### *Participants*

Sixteen healthy young adults participated in the experiment (8 females and 8 males, mean age: 24 years, range: 19.5-28.2 years old).

#### *Procedure of the secondary task and the dual-task*

##### *Secondary task*

The secondary task was a visuo-motor task without lateralized responses. Each trial began with the apparition of a central fixation point that participants had to fixate on for the entire trial. After a delay of 500 ms, a number was vertically displayed at the center of the computer screen. Participants were required to respond by pressing both knees simultaneously on a device located between their knees for only odd or even numbers, depending on the given instruction (Figure 2). Responding for even or odd numbers was counterbalanced across participants.

##### *Dual-task*

Each trial started with the presentation of a central fixation point on which the participants were asked to fixate for the duration. After a delay of 500 ms, a red or a green circle appeared either to the right or the left of the fixation point, and simultaneously, a number was presented through vertical display at the center of the computer screen in place of the fixation point. Participants had to give the response to the Simon task as fast as possible, by pressing the appropriate key (Z or O) with the left or right middle fingers. Afterwards, they gave the response to the secondary task by simultaneously pressing the both knees depending on whether the number was odd or even.

## Results

### *Visuo-motor secondary task*

The  $d'$  index was larger in ST (5.74) than in DT (5.02) ( $t_{15} = 3.24$ ;  $p < .01$ ).

### *Simon RT task*

#### *Mean RT and accuracy rate*

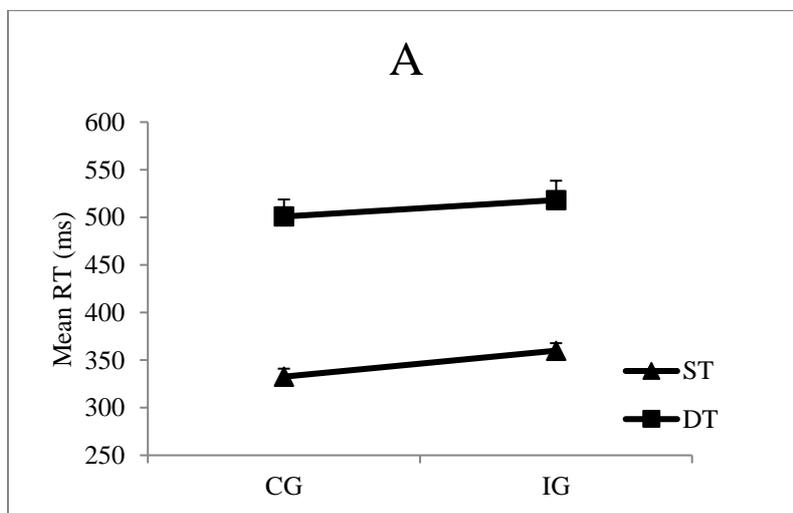
*Mean RTs.* Figure 7a shows mean RTs for CG and IG trials in ST and DT conditions.

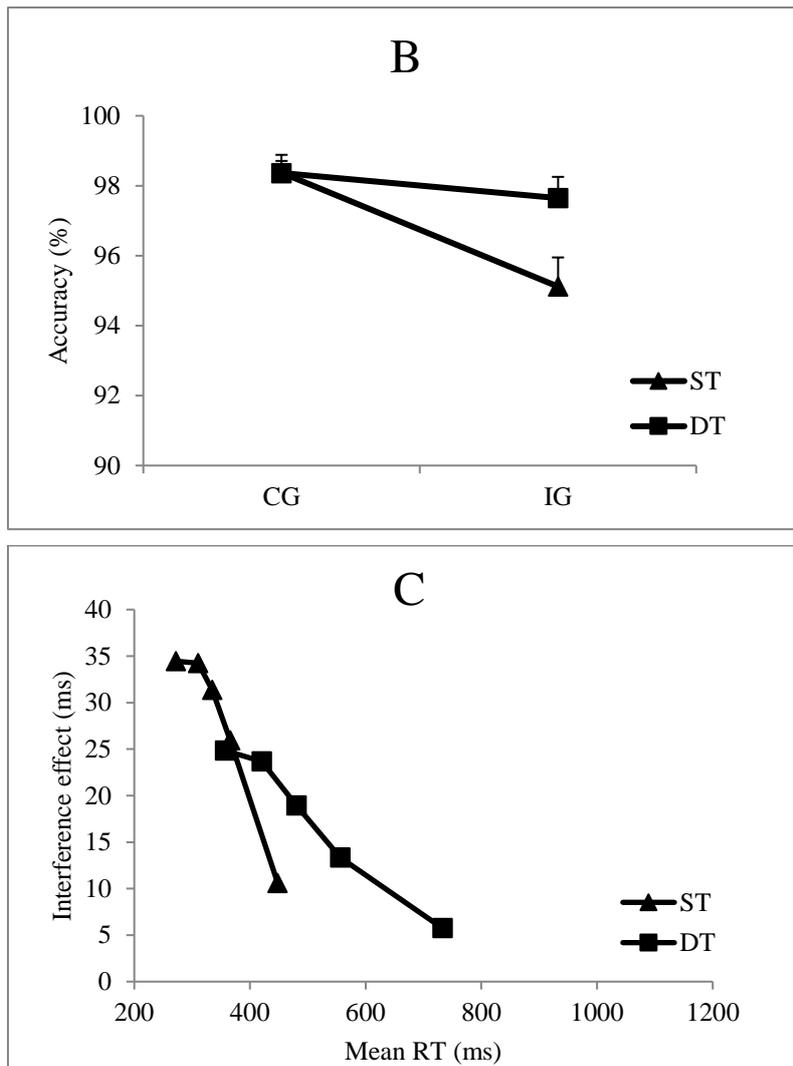
Participants were significantly slower in DT (509 ms) than in ST (346 ms) conditions ( $F_{1,15} = 88.8$ ;  $p < .001$ ) and they were slower in IG trials (439 ms) than in CG trials (417 ms) ( $F_{1,15} = 35.04$ ;  $p < .001$ ). The interference effect was larger in ST (27 ms) than in DT (17 ms) condition as confirmed by the significant Attention X Congruency interaction ( $F_{1,15} = 7.63$ ;  $p = .01$ ).

*Accuracy rates.* Figure 7b illustrates accuracy rates for CG and IG trials in ST and DT conditions. Accuracy rates were not different between ST (96.7%) and DT (98%) conditions ( $F_{1,15} = 2.13$ ;  $p = .16$ ), but the mean accuracy rate was larger in CG trials (98.3%) than in IG trials (96.4%) ( $F_{1,15} = 9.09$ ;  $p < .01$ ). There was no significant Attention x Congruency interaction ( $F_{1,15} = 2.68$ ;  $p = .12$ ).

#### *Distribution analysis*

Figure 7c displays delta-plots in ST and DT conditions. As confirmed by the no significant Attention X Congruency X Quintiles interaction ( $F_{4,60} = .28$ ;  $p = .89$ ), the interference effect decreased with the RTs increase in both conditions.





**Figure 7.** Simon task performance of the visuo-motor without lateralized responses experiment. Overall mean reaction times (A) and accuracy rates (B) for congruent (CG) and incongruent (IG) trials in the single-task (ST) and dual-task (DT) conditions for the visuo-motor without lateralized responses experiment. Error bars represent mean standard errors. (C) Distributional analyses of interference effect with delta plots representing the size of the interference effect as a function of response speed, expressed in reaction time, under single task (triangles) and dual-task (squares) condition.

## Discussion

In DT condition, participants performed lower in the secondary task and were slower without improving their accuracy rate in the Simon task. This confirms that both tasks tapped in the same attentional resources and were more difficult to perform under attentional restriction. Nonetheless, the delta-plots revealed a negative going slope in both ST and DT conditions, indicating that the interference effect decreased with time although the Simon task was simultaneously performed with a secondary task. This observation suggests that the suppression of the automatic response activation was not impaired when subjects performed the Simon conflict task simultaneously with a visuo-motor task which does not require

lateralized responses. Therefore, in addition to sharing the same input, the same output and the same visuo-motor linkage between stimulus and response, it is necessary that the secondary task requires lateralized responses to prevent the suppression of the automatic responses.

### **General discussion**

Five experiments, each posing a different dual task, were carried out to determine whether the mechanisms involved in the decrease of interference effect with time in the Simon task were under top-down control. More specifically, the characteristics of each concurrent task were finely varied to determine the conditions necessary to suppress the automatic response activated by the position of the stimulus in the Simon task.

Our results showed that the RTs lengthened in the DT conditions in the Simon task in all experiments, and  $d'$  decreased in the DT condition in most secondary tasks, suggesting that performing two tasks simultaneously deteriorated global performance. This indicates that the secondary tasks we used successfully consumed attentional resources and restricted available attentional resources for the Simon task. To be more precise, when the secondary task implied the auditory modality the participants were slower but more accurate in DT conditions which suggests that when the secondary task did not share the same input than the Simon task, the global performance of the Simon task was less impaired.

Concerning the reduction of the interference effect over time, the attentional restriction did not prevent the reduction of the interference effect over time in all experiments, except in Experiment 4. Indeed, the negative slope of the delta plot vanished in the DT condition in Experiment 4 but it occurred in all of the other four experiments, although the Simon task was performed simultaneously with a secondary task. The interesting point here is that Experiment 4 implicated a secondary task which involved a visuo-motor secondary task requiring lateralized responses that is a secondary task which maximized the overlap with the Simon task (see Table 1) and hence maximally reduced attentional resources available for performing the Simon task. Therefore, the results of Experiment 4 support our predictions that the effect of the attentional restriction on the interference effect reduction could depend on the amount of available attention for the Simon task. Moreover, they confirm that it is possible to prevent the reduction of the interference effect by reducing available attentional resources, as it was already observed by (Suarez et al., 2015). New data are then provided in support of the hypothesis that suppression requires attention (Suarez et al., 2015; Ward et al., 2005).

This mechanism could be the active and progressive inhibition of the response automatically activated by the location of the stimulus, as has been proposed in the activation-suppression model (De Jong et al., 1994; Ridderinkhof, 2002). The idea that such a suppression of the automatic response would occur under top-down control is consistent with empirical data that suggest that the strength of the suppression can be selectively adjusted (Burle et al., 2005; Hübner & Mishra, 2013). For example, Burle, van den Wildenberg, and Ridderinkhof (2005) varied the temporal overlap between the onsets of the relevant and irrelevant information and they observed a more efficient suppression when the irrelevant information was presented before the relevant information. More recently, Hübner & Mishra (2013) used a procedure in which either the delay between a spatial cue and the target was randomly varied inside a block or each delay was presented in blocked trials. They observed that the overall Simon effect was larger when the delay was blocked suggesting that the strength of the selective suppression can be adjusted strategically. Moreover, the fact that we observed negative slope values in Experiments 1 and 2 also speaks in favor of active mechanisms because the fact that long RTs were associated with a negative interference effect is consistent with more effective suppression. It should also be noted that the interference decrease vanished in Experiment 4, where the longest RTs were observed in the DT condition; this is not in favor of the thesis of spontaneous decay neither. Therefore, if our data cannot confirm that a spontaneous decay does not take place, they do at least suggest that such a decay alone could not explain the reduction of the interference effect with time. If this was only due to the process of passive decay of the automatic response activation, as suggested by some authors (Hommel, 1994), the decrease in interference should be present in all DT conditions and it would be impossible to observe negative slope values. Nonetheless, if our results do speak in favor of an active mechanism under top-down control, they indicate that these processes could rely on specific attentional resources, as the interference reduction was impaired in one experiment only.

**Table 1.** Characteristics of the secondary tasks

	<b>Auditory-verbal</b>	<b>visuo-verbal</b>	<b>auditory-manual</b>	<b>visuo-motor (lat)</b>	<b>visuo-motor (no lat)</b>
<i>Comparison with the Simon task</i>					
Same input	no	yes	no	yes	yes
Same output	no	no	yes	yes	yes
Same S-R linkage	no	no	yes	yes	no
Lateralized responses	no	no	yes	yes	no
Common characteristics	0	1	3	4	2
<i>Some results</i>					
Mean DT RT ranges	[400-780]	[400-780]	[400-1100]	[400-1100]	[400-780]
Slope values of longest RT	negative	negative	zero	no decrease	positive

To better determine the attentional conditions necessary to the suppression of automatic responses, we can try to compare the data from the five experiments. To summarize, as illustrated in Table 1, we observed a decrease in the interference effect with time when the secondary task shared no common point with the Simon task (auditory-verbal task), only one common point (visuo-verbal task), two common points (was auditory-motor task), or even three common points (no lateralized visuo-motor task)<sup>10</sup>. Nonetheless, when looking at the different delta-plots obtained under DT condition, it could be observed that the slope values for the longest RTs increased with the importance of the overlapping between the secondary and the Simon tasks, suggesting that the more the secondary task consumed attentional resources, the less efficient the selective suppression of the automatic responses.

Moreover, the strength of the suppression did not depend on the length of RTs, since the longest RTs were observed with the two secondary tasks requiring lateralized responses (auditory-motor and lateralized visuo-motor tasks), while the suppression was the most efficient with the two tasks with the shortest RT ranges which required both verbal responses. Therefore, the crucial point does not seem to be the type of attentional resources allocated to the secondary task but rather the amount of attentional resources shared with the Simon task. The more attention the secondary task shared with the Simon task, the more difficult it was to suppress the activation of the automatic or prepotent response.

---

<sup>10</sup> We can consider that the no-lateralized visuo-motor task shared the same output modalities than the Simon task even if responses were given with knees and not hands because in Suarez et al's experiment (2015) it has been demonstrated that responding with feet impacted the interference effect decrease with time as well as responding with hands, suggesting that the nature of effectors did not matter when it is a segmental output.

The existence of a link between inhibition and attention is quite consistent with the more recent models of inhibitory control, such as the attentional inhibitory control (AIC) model (Perri, 2020) which considers the inhibitory control as a form of executive function implemented by sustained and selective attention. This model is mainly based on physiological evidence. Indeed, several neural structures seem involved in both attention and inhibition, such as the right frontal cortex known to be involved in both inhibition (Aron et al., 2004; Hampshire et al., 2010) and sustained attention (Hampshire et al., 2010; Shallice et al., 2008) or the supplementary motor area considered as a key region for both inhibition and selective attention (Chen et al., 2010; Hahn et al., 2008; Leung & Cai, 2007; Perri, 2020). This suggests intrinsic connections between the inhibitory and attentional controls. According to this model, sustained and selective attention may modulate inhibition differently along the task (Perri, 2020). In the present study, we particularly focused on selective attention. To clarify the specific role of attention in inhibition, it seems relevant now to investigate the links between inhibition and sustained attention.

This question deserves further investigation for fundamental research but also for its potential clinical applications. Indeed, considering that these two functions are closely related could yield to envisage that inhibition deficit could actually come from attention deficit and then consequently to envisage different treatment; for example, the treatment of inhibition deficit may benefit from stimulating attention.

**Disclosure of interest**

The authors report no conflict of interest.

## References

- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(4), 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.02.010>
- Burle, B., Possamaï, C.-A., Vidal, F., Bonnet, M., & Hasbroucq, T. (2002). Executive control in the Simon effect : An electromyographic and distributional analysis. *Psychological Research*, 66(4), 324-336. <https://doi.org/10.1007/s00426-002-0105-6>
- Burle, B., van den Wildenberg, W. P. M., & Ridderinkhof, K. R. (2005). Dynamics of facilitation and interference in cue-priming and Simon tasks. *European Journal of Cognitive Psychology*, 17(5), 619-641. <https://doi.org/10.1080/09541440540000121>
- Chen, X., Scangos, K. W., & Stuphorn, V. (2010). Supplementary Motor Area Exerts Proactive and Reactive Control of Arm Movements. *Journal of Neuroscience*, 30(44), 14657-14675. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2669-10.2010>
- Danziger, S., Kingstone, A., & Ward, R. (2001). Environmentally defined frames of reference : Their time course and sensitivity to spatial cues and attention. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 27(2), 494-503. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.27.2.494>
- De Jong, R., Liang, C.-C., & Lauber, E. (1994). Conditional and unconditional automaticity : A dual-process model of effects of spatial stimulus-response correspondence. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20(4), 731-750. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.20.4.731>
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16(1), 143-149. <https://doi.org/10.3758/BF03203267>
- Hahn, B., Wolkenberg, F. A., Ross, T. J., Myers, C. S., Heishman, S. J., Stein, D. J., Kurup, P. K., & Stein, E. A. (2008). Divided versus selective attention : Evidence for common processing mechanisms. *Brain Research*, 1215, 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.058>
- Hampshire, A., Chamberlain, S. R., Monti, M. M., Duncan, J., & Owen, A. M. (2010). The role of the right inferior frontal gyrus : Inhibition and attentional control. *NeuroImage*, 50(3), 1313-1319. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.109>
- Hazeltine, E., Ruthruff, E., & Remington, R. (2006). The role of input and output modality pairings in dual-task performance : Evidence for content-dependent central interference. *Cognitive Psychology*, 52(4), 291-345. <https://doi.org/10.1016/j.cogpsych.2005.11.001>
- Hommel, B. (1994). Spontaneous decay of response-code activation. *Psychological Research*, 56(4), 261-268. <https://doi.org/10.1007/BF00419656>
- Hübner, R., & Mishra, S. (2013). Evidence for strategic suppression of irrelevant activation in the Simon task. *Acta Psychologica*, 144(1), 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2013.05.012>
- Kornblum, S. (1994). The way irrelevant dimensions are processed depends on what they overlap with : The case of Stroop- and Simon-like stimuli. *Psychological Research*, 56(3), 130-135. <https://doi.org/10.1007/BF00419699>
- Leung, H.-C., & Cai, W. (2007). Common and Differential Ventrolateral Prefrontal Activity during Inhibition of Hand and Eye Movements. *Journal of Neuroscience*, 27(37), 9893-9900. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2837-07.2007>

- Lu, C.-H., & Proctor, R. W. (1994). Processing of an irrelevant location dimension as a function of the relevant stimulus dimension. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20, 286-298.
- Melara, R. D., Wang, H., Vu, K.-P. L., & Proctor, R. W. (2008). Attentional origins of the Simon effect : Behavioral and electrophysiological evidence. *Brain Research*, 1215, 147-159. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.026>
- Müsseler, J., Koch, I., & Wühr, P. (2005). Testing the boundary conditions for processing irrelevant location information : The cross-task Simon effect. *European Journal of Cognitive Psychology*, 17(5), 708-726. <https://doi.org/10.1080/09541440540000068>
- Müsseler, J., Wühr, P., & Umiltá, C. (2006). Processing of irrelevant location information under dual-task conditions. *Psychological Research*, 70(6), 459-467. <https://doi.org/10.1007/s00426-005-0010-x>
- Navon, D., & Miller, J. (2002). Queuing or Sharing? A Critical Evaluation of the Single-Bottleneck Notion. *Cognitive Psychology*, 44(3), 193-251. <https://doi.org/10.1006/cogp.2001.0767>
- Pashler, H. (1984). Processing stages in overlapping tasks : Evidence for a central bottleneck. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 10(3), 358-377. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.10.3.358>
- Perri, R. L. (2020). Is there a proactive and a reactive mechanism of inhibition? Towards an executive account of the attentional inhibitory control model. *Behavioural Brain Research*, 377, 112243. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112243>
- Proctor, R. W., Lu, C.-H., Wang, H., & Dutta, A. (1995). Activation of response codes by relevant and irrelevant stimulus information. *Acta Psychologica*, 90(1-3), 275-286. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(95\)00030-X](https://doi.org/10.1016/0001-6918(95)00030-X)
- Ratcliff, R. (1979). Group reaction time distributions and an analysis of distribution statistics. *Psychological Bulletin*, 86(3), 446-461. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.86.3.446>
- Ridderinkhof, K. R. (2002). Activation and suppression in conflict tasks : Empirical clarification through distributional analyses. In W. Prinz & B. Hommel (Eds.), *Common Mechanisms in Perception and Action: Attention and Performance, XIX* (pp. 494-519). Oxford: Oxford University Press.
- Shallice, T., Stuss, D. T., Alexander, M. P., Picton, T. W., & Derkzen, D. (2008). The multiple dimensions of sustained attention. *Cortex*, 44(7), 794-805. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.04.002>
- Simon, J. R. (1969). Reactions toward the source of stimulation. *Journal of Experimental Psychology*, 81(1), 174-176. <https://doi.org/10.1037/h0027448>
- Simon, J. R. (1990). The effects of an irrelevant directional cue on human information processing. In R. W. Proctor, T. G. Reeve (Eds.), *Stimulus-response compatibility : An integrated perspective*, (pp. 31-86). Amsterdam: North-Holland.
- Simon, J. R., Acosta, E., Mewaldt, S. P., & Speidel, C. R. (1976). The effect of an irrelevant directional cue on choice-reaction time : Duration of the phenomenon and its relation to stages of processing. *Perception & Psychophysics*, 19, 16-22.
- Stevens, M., Lammertyn, J., Verbruggen, F., & Vandierendonck, A. (2006). Tscope : A C library for programming cognitive experiments on the MS Windows platform. *Behavior Research Methods*,

38(2), 280-286. <https://doi.org/10.3758/BF03192779>

Stoffer, T., & Umiltà, C. (1997). Spatial stimulus coding and the focus of attention in compatibility and the Simon effect. In B. Hommel & W. Prinz (Eds.), *Theoretical issues in stimulus-response compatibility* (pp. 181-208). Elsevier.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643-662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>

Suarez, I., Vidal, F., Burle, B., & Casini, L. (2015). A Dual-Task Paradigm to Study the Interference Reduction in the Simon Task. *Experimental Psychology*, 62(2), 75-88. <https://doi.org/10.1027/1618-3169/a000275>

Tanner, J. A., & Swets, W. P. (1954). A decision-making theory of visual detection. *Psychological Review*, 61, 401-409.

Tombu, M., & Jolicoeur, P. (2003). A central capacity sharing model of dual-task performance. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance*, 29(1), 3-18. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.29.1.3>

Vincent, S. B. (1912). The function of the vibrissae in the behavior of the white rat. *Behavioral Monographs*, 1, 1-181.

Ward, R., Danziger, S., Quirk, R. T., Goodson, L., & Downing, P. (2005). Suppression of involuntary spatial response activation requires selective attention. *Visual Cognition*, 12(2), 376-394. <https://doi.org/10.1080/13506280444000238>

Wickens, C. D. (1980). Attention and performance VIII. In R.S. Nickerson (Ed.), *The structure of attentional resources* (pp. 239-257).

Wickens, C. D., Sandry, D. L., & Vidulich, M. (1983). Compatibility and Resource Competition between Modalities of Input, Central Processing, and Output. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*, 25(2), 227-248. <https://doi.org/10.1177/001872088302500209>

## Discussion

L'objectif de mon travail a été double : mieux comprendre à la fois le TDAH et le contrôle de l'interférence. Pour cela, nous avons d'abord étudié l'effet du TDAH sur le contrôle de l'interférence. Ensuite, nous avons examiné les effets de trois facteurs connus pour améliorer le comportement des individus avec un TDAH, à savoir le méthylphénidate (MPH) qui est le traitement le plus souvent prescrit, une thérapie cognitive comportementale (TCC) et le renforcement de la motivation par la présence d'un feedback positif (FB). Enfin, ces études nous ayant amenés à poser l'hypothèse d'un lien entre inhibition et attention, nous avons voulu préciser la nature de celui-ci en étudiant la suppression de la réponse automatique chez des adultes sains en situation de restriction attentionnelle. Les résultats obtenus dans chaque étude ont été discutés dans chacun des articles présentés dans la partie 2 « Contribution expérimentale ». La discussion générale tente en plus de faire un bilan de toutes ces expériences et de les mettre en perspective avec l'état actuel de nos connaissances.

### 1. Effet du TDAH sur le contrôle de l'interférence

Le premier objectif de mon travail a été de déterminer l'impact du TDAH sur le contrôle de l'interférence. L'ensemble des données obtenues dans les différentes expériences a révélé que les adolescents avec un TDAH avaient des performances globales dégradées lors de la réalisation d'une tâche de Simon. Les adolescents avec un TDAH sont plus lents, souvent moins précis et présentent un effet d'interférence plus important que les adolescents au développement typique. Ceci confirme les résultats obtenus dans d'autres études (plus lents : Borella et al., 2013; Cao et al., 2013; Crone et al., 2003; Homack & Riccio, 2004; Tsal et al., 2005 ; moins

précis : Jonkman et al., 1999 ; effet d'interférence plus large : Albrecht et al., 2008; Lansbergen et al., 2007; Ridderinkhof et al., 2005) lors de la réalisation de tâches de conflit, suggérant un déficit du contrôle de l'interférence dans le TDAH (pour revue, voir Mullane et al., 2009).

Comme nous l'avons présenté en introduction, un déficit du contrôle de l'interférence chez les enfants et adolescents avec un TDAH a souvent été interprété comme un déficit d'inhibition dans la majorité des études (pour revues, Barkley, 1997; Nigg, 2001). Or, le contrôle de l'interférence peut être dû soit à une plus grande vulnérabilité pour activer des réponses automatiques déclenchées par un attribut non pertinent mais saillant du stimulus (par exemple, la position dans la tâche de Simon), soit à un déficit dans la capacité à supprimer ces réponses automatiques, soit au deux. Les analyses dynamiques du taux d'erreurs et de l'effet d'interférence qui permettent d'étudier de façon dissociée ces deux processus, comme nous l'avons exposé dans l'Introduction (voir chapitre 2, section 1.3), ont permis de montrer que le TDAH les affectait tous les deux. En effet, grâce à ce type d'analyse, nous avons pu montrer dans les articles 1 et 4, premièrement, que les adolescents avec un TDAH faisaient plus d'erreurs rapides dans les essais incongruents (IG) que leurs pairs au développement typique ce qui suggère qu'ils ont une plus grande propension à activer les réponses automatiques ipsilatérales à la position du stimulus, et deuxièmement, qu'ils avaient plus de difficultés à supprimer ces réponses automatiquement activées, suggérant des difficultés d'inhibition. La seule étude à notre connaissance qui a utilisé les analyses de distribution pour tenter de préciser les processus affectés dans le contrôle de l'interférence chez les enfants avec un TDAH est celle de Ridderinkhof et collaborateurs (2005) qui ont utilisé une tâche d'Eriksen, une autre tâche de conflit, mais nos résultats ne concordent que

partiellement avec ceux de cette étude. En effet, ces auteurs rapportent que les enfants avec un TDAH ont des difficultés à supprimer les réponses automatiques mais ils ne rapportent pas une plus grande vulnérabilité pour les activer. Cependant notre étude présente quelques différences avec celle de Ridderinkhof et collaborateurs. Premièrement, les participants réalisent une tâche de Simon qui induit un conflit perceptivo-moteur alors que la tâche utilisée dans l'étude de Ridderinkhof et collaborateurs (2005) est une tâche d'Eriksen mettant en jeu un conflit de nature perceptivo-perceptif. Le type de conflit n'est donc pas de même nature dans les deux expériences et les processus mis en jeu ne sont peut-être pas parfaitement équivalents. D'ailleurs, une étude récente qui a comparé ces deux tâches suggère que l'activation des réponses automatiques inappropriées est plus difficile à mettre en évidence dans la tâche d'Eriksen (Burle et al., 2014). Deuxièmement, la méthode utilisée pour mesurer la force de cette activation n'est pas exactement la même dans les deux études. Alors que nous avons utilisé le taux des erreurs rapides dans les essais IG comme suggéré dans des articles plus récents (Ridderinkhof et al., 2011; van den Wildenberg et al., 2010; Wylie et al., 2013), Ridderinkhof et collaborateurs ont utilisé des courbes de différence (delta-plots) de la précision.

Les résultats issus des analyses dynamiques de la performance ont également été confirmés par l'utilisation de marqueurs physiologiques de ces processus issus de l'enregistrement de l'activité EMG (article 2). Comme mentionné dans l'introduction (voir chapitre 2, section 1.4.2), l'analyse de l'activité EMG permet de calculer deux indices : le *taux d'activations incorrectes* considéré comme une mesure de la force de la capture automatique et le *taux de correction* considéré comme une mesure de l'efficacité de l'inhibition de la réponse automatique. En

utilisant ces indices qui sont liés plus directement au processus d'activation et de suppression de la réponse automatique, nous avons confirmé que les enfants avec un TDAH avaient un plus grand taux d'activations incorrectes, particulièrement dans les essais IG, et un taux de correction plus bas que les enfants au développement typique. Ces résultats suggèrent donc que ces enfants sont plus susceptibles d'activer une réponse automatique et présentent des difficultés d'inhibition sélective de cette réponse automatique, confirmant ainsi les résultats obtenus dans les expériences 1 et 4 avec une méthode différente. En outre, il est important de noter que les résultats issus de ces trois études convergent alors qu'elles ont été conduites sur trois groupes d'enfants et adolescents différents et issus de pays différents, ce qui renforce la reproductibilité et la généralisation de nos résultats.

D'un point de vue théorique, le déficit d'inhibition a été considéré comme un déficit central dans le TDAH, notamment dans le modèle de Barkley (1997) dans lequel l'inhibition comportementale est le processus clé nécessaire au bon fonctionnement du système exécutif. Une altération de ce processus expliquerait la dégradation des performances des sujets avec un TDAH dans différentes tâches évaluant les fonctions exécutives. Cependant, nos résultats suggèrent que les symptômes observés chez les enfants et adolescents avec un TDAH, notamment l'impulsivité et l'hyperactivité, pourraient être expliqués aussi bien par une plus grande expression des réponses automatiques (encore dites réponses impulsives) que par une plus grande difficulté pour les inhiber. Ces enfants seraient donc à la fois plus sensibles aux stimuli saillants bien que non pertinents et auraient plus de mal à stopper une action inappropriée en cours.

Le fait qu'ils aient du mal à ignorer la position du stimulus même si c'est une caractéristique non pertinente à la réalisation de la tâche pourrait s'expliquer par une

difficulté à ignorer les distracteurs ou à focaliser leur attention sur l'information pertinente. Etant incapables d'ignorer le distracteur, autrement dit étant plus sensible à la capture attentionnelle par le distracteur, l'association entre la position du stimulus et la réponse ipsilatérale pourrait être plus forte pour ces enfants qui auraient tendance à sélectionner et activer la réponse qui est la plus fréquemment utilisée, c'est-à-dire la réponse ipsilatérale au stimulus. En ce sens, nos résultats semblent en accord avec la théorie neuroénergétique du TDAH (Killeen, 2013; Killeen et al., 2013) qui propose que la réponse qui demande un effort est altérée à cause d'une fatigue neuronale due à un approvisionnement neuronal énergétique insuffisant. Ainsi, l'inhibition d'une réponse activée automatiquement au profit d'une réponse requérant une focalisation attentionnelle volontaire vers la caractéristique pertinente du stimulus, qui nécessite donc un certain effort, pourrait être altérée dans le TDAH. Une étude récente a apporté des arguments expérimentaux en faveur de cette hypothèse d'une fatigue neuronale (Huang-Pollock et al., 2017). Dans une tâche de Go/No-Go dans laquelle la performance était analysée à l'aide du modèle de diffusion (un modèle computationnel du TR), les auteurs ont fait varier la fréquence (lente ou rapide) d'apparition des stimuli pour moduler à la fois la demande énergétique des sujets et leur engagement dans la tâche. Les résultats ont montré que lorsque la fréquence de présentation des stimuli est rapide, les enfants avec un TDAH, bien que plus engagés dans la tâche, présentent une chute de performance. Ainsi, augmenter l'engagement dans la tâche ne semble pas suffire à contrecarrer les effets de la fatigue neuronale.

En ce qui concerne les déficits des processus d'inhibition, ceux-ci semblent être un résultat plutôt robuste quand on compare les performances d'enfants avec un TDAH à celles de leurs pairs au développement typique (Barkley, 1997; 2012 ; Nigg,

2001). Il est à noter cependant que la plupart des résultats témoignant en faveur des déficits d'inhibition sont issus de tâches de Stop (Pour revue : Alderson et al., 2007; 2008; Huizenga et al., 2009) dans lesquelles l'inhibition mise en jeu est une inhibition globale (toutes les activités en cours sont stoppées) alors que dans les tâches de conflit, comme la tâche de Simon, il est plutôt question d'inhibition sélective puisque seule la réponse incorrecte est stoppée alors que l'activation de la réponse correcte est maintenue. Nos données suggèrent donc qu'en plus d'un déficit d'inhibition globale, les patients avec un TDAH pourraient également présenter un déficit de l'inhibition sélective. Ces deux formes d'inhibition reposeraient partiellement sur des mécanismes et substrats neuronaux différents. En effet, bien que mettant toutes deux en jeu les circuits internes des ganglions de la base, il a été proposé que l'inhibition globale dépendrait de la voie hyperdirecte et l'inhibition sélective de la voie indirecte (Aron, 2011; Aron & Verbruggen, 2008). Par conséquent, il est probable que le TDAH altère ces deux voies de transmission.

## **2. Effet de différentes thérapies et manipulations sur le contrôle de l'interférence**

Le deuxième objectif de ma thèse a été d'étudier l'effet de différentes thérapies et manipulations sur l'activation et la suppression des actions automatiques chez des adolescents avec un TDAH. J'ai ainsi étudié l'effet du MPH, un traitement pharmacologique psychostimulant (article 1), d'une thérapie cognitive comportementale (TCC), traitement non pharmacologique (article 3), ainsi que l'effet d'un feedback positif utilisé pour manipuler le niveau de motivation des participants (article 4).

## 2.1. Effet du MPH

Dans l'article 1, nous avons observé que le MPH, qui est le traitement stimulant le plus souvent prescrit lors d'un TDAH, améliore la vitesse de réponse et réduit l'effet d'interférence des adolescents avec un TDAH sous MPH comparés aux adolescents avec un TDAH non traité. Les analyses dynamiques de la performance ont, en outre, révélé que le MPH améliore l'inhibition sélective des réponses automatiques mais ne réduit pas la force de la capture automatique. Ceci suggère donc que, premièrement, l'amélioration du contrôle de l'interférence des adolescents avec un TDAH traité est essentiellement due à une amélioration de l'inhibition sélective et, deuxièmement, que ces deux processus sont indépendants et vraisemblablement sous-tendus par des systèmes neurobiologiques différents, au moins partiellement.

Les données dans la littérature suggèrent que le MPH agit sur le niveau de DA dans le réseau striato-frontal (Solanto, 1998; Volkow, 1995; Zametkin & Rapoport, 1987). Cela nous amène donc à faire des hypothèses sur la manière dont ce réseau est différentiellement impliqué dans le déclenchement et la suppression de la réponse impulsive. En effet, il semble que ce réseau fronto-striatal soit impliqué dans la suppression de la réponse impulsive mais pas dans son déclenchement. Cela suggère que la dopamine serait donc impliquée dans le processus de suppression mais pas dans le processus de déclenchement des réponses impulsives. Ces données sont cohérentes avec celles issues d'études qui se sont intéressées, pour l'une, à l'effet de la prise de L-Dopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (Fluchère et al., 2015) et, pour l'autre, à l'effet d'une déplétion dopaminergique chez des sujets sains (Ramdani et al., 2015). Ces études ont montré que la prise de L-Dopa et la déplétion dopaminergique affectaient l'inhibition

sélective, mais en revanche n'avait pas d'effet sur la propension à produire des réponses automatiques. Ainsi que ce soit une augmentation ou une diminution du niveau de dopamine, cela n'affecte pas l'activation de la réponse automatique.

Par ailleurs, il a aussi été proposé dans la littérature que le MPH améliore les performances grâce à son influence sur les mécanismes attentionnels. A l'issue d'une étude réalisée avec la TEP, Volkow et collaborateurs (2004) proposent en effet que le MPH amplifie le signal dopaminergique, améliorant ainsi la perception de la saillance d'un stimulus ou d'une tâche, motivant l'individu à s'engager davantage dans la tâche. D'après ces auteurs, le MPH favoriserait une augmentation de l'attention et une diminution de la distractibilité permettant une amélioration de la performance. Une augmentation de la quantité d'attention focalisée sur le paramètre pertinent du stimulus pourrait aider les sujets à détecter rapidement le stimulus et à améliorer la qualité et la vitesse de traitement de celui-ci, expliquant pourquoi ils sont plus rapides sous médication. Ainsi, le MPH pourrait améliorer la performance en améliorant les capacités attentionnelles. A ce titre, il est intéressant de rappeler qu'une étude précédemment réalisée dans notre équipe (Suarez, et al., 2015b) a suggéré un rôle de l'attention sur les processus inhibiteurs. Les données issues de l'étude 5 apportent également des arguments en ce sens puisqu'elles montrent que la réduction de l'effet d'interférence avec l'allongement des TR peut être affectée lorsque la tâche de Simon est réalisée avec un niveau attentionnel très réduit. Par conséquent, l'amélioration des processus inhibiteurs sous MPH peut aussi être secondaire à une amélioration des processus attentionnels.

## 2.2. Effet d'une TCC

La TCC est une intervention visant à modifier le comportement. Elle n'est pas encore considérée comme un traitement de routine du TDAH car son efficacité reste controversée (Fabiano et al., 2009; Sonuga-Barke et al., 2013) mais elle semble être un traitement alternatif prometteur qui permettrait de contourner la prise de médication. Dans l'article 3, l'objectif de la TCC était d'enseigner aux adolescents différentes techniques pour qu'ils puissent ensuite les utiliser dans la vie quotidienne pour contrôler leurs symptômes. Les résultats montrent qu'après avoir suivi un programme de TCC pendant 3 mois, les adolescents présentent des TR plus courts et un effet d'interférence réduit. De plus, l'analyse dynamique de la performance montre que la réduction de l'effet d'interférence est due à la fois à une amélioration de l'inhibition sélective des réponses automatiques et à une diminution de la force de la réponse automatique, ce qui suggère qu'après la TCC, les adolescents sont moins sensibles à la position du stimulus, moins prompts à activer une réponse automatique dans la main ipsilatérale au stimulus et en plus, lorsque l'activation a néanmoins lieu, ils arrivent mieux à la stopper.

Le programme de TCC proposé a été construit en plusieurs étapes dont une favorisant la compréhension et l'entraînement des fonctions exécutives incluant l'attention et l'inhibition. On peut alors supposer que mieux comprendre ce que recouvre l'inhibition et l'entraîner à l'aide d'exercices spécifiques puissent améliorer les processus d'inhibition sélective, ce qui signifierait qu'entraîner de manière très générale l'inhibition pourrait améliorer des processus plus spécifiques. Ou alors, une autre hypothèse serait que l'amélioration du contrôle de l'interférence soit secondaire à une amélioration des processus attentionnels qui pourrait secondairement améliorer l'inhibition et réduire l'activation des réponses automatiques. L'effet sur la

capture automatique pourrait être la conséquence d'une meilleure attention focalisée sur la caractéristique pertinente du stimulus qui permettrait de mieux filtrer la caractéristique non pertinente du stimulus de façon à la rendre moins prégnante.

Finalement, les résultats de cette expérience pourraient nous donner envie de conclure que la TCC semble plus efficace pour améliorer le contrôle de l'interférence que la prise de MPH puisqu'elle améliore l'inhibition de la réponse impulsive comme le MPH, et qu'en plus, elle réduit la propension à produire des réponses impulsives, ce qui n'est pas le cas du MPH. Cependant, il est important de noter que nos deux études n'ayant pas été construites dans une optique comparative, plusieurs différences méthodologiques existent. Premièrement, dans l'étude utilisant le MPH nous avons comparé la performance de deux groupes indépendants alors que dans l'étude utilisant la TCC nous avons comparé la performance du même groupe avant et après TCC. Deuxièmement, les effectifs utilisés sont différents puisque dans l'expérience sur les effets de la TCC, à cause de la grande difficulté à garder un effectif complet jusqu'au bout de la thérapie, nous n'avons pu avoir que 13 sujets. Par conséquent, avant de tirer des conclusions qui pourraient être prématurées, il semble important de confirmer nos résultats en complétant notre étude et notamment en augmentant l'effectif. Il serait également utile d'inclure un groupe contrôle afin d'évaluer les effets test-retest éventuels même si trois mois ont séparé les deux sessions.

Il nous paraît important de continuer à explorer les effets de la TCC dans des cadres théoriques permettant des prédictions et des interprétations précises car il semble qu'au moins 30% des patients ne répondent pas de manière adéquate ou ne peuvent pas tolérer la médication stimulante comme le MPH (Biederman et al., 2004). De plus, la médication stimulante entraîne des effets secondaires non

négligeables ce qui rend beaucoup de familles réfractaires à l'idée de donner ces traitements à leurs enfants. Elles sont également parfois préoccupées par les effets potentiels à long terme de la médication. Par conséquent, l'intérêt de développer des traitements non pharmacologiques comme la TCC n'a fait que croître. Et même si pour l'instant, il semble plutôt recommandé de coupler ce genre de traitement alternatif avec la prise de MPH pour optimiser leurs effets, les effets de la TCC peuvent s'avérer prometteurs comme le suggèrent les résultats de notre étude.

### 2.3. Effet d'un feedback positif

Les théories neuropsychologiques explicatives du TDAH proposent souvent que les enfants avec un TDAH souffrent d'un déficit de la motivation (Sonuga-Barke et al., 1992; Sonuga-Barke, 2002, 2003). Ceci est cohérent avec les données neurobiologiques que nous avons présentées en introduction et qui suggèrent que des structures impliquées dans le système motivationnel sont déficitaires dans le TDAH (Cubillo et al., 2012; Durston et al., 2011). Par conséquent, nous avons voulu étudier l'impact d'une manipulation de la motivation sur le contrôle de l'interférence en attribuant un feedback positif (FB) après chaque essai dans lequel le participant a été assez rapide et précis.

Les résultats de l'article 4 montrent que le FB améliore la vitesse de réponse des sujets avec un TDAH mais diminue leur précision. On ne peut donc pas vraiment conclure à une amélioration de la performance. Il est plus probable que ces données révèlent un échange entre la vitesse et la précision. En effet, il est possible que dans la condition FB les adolescents changent leur stratégie et choisissent d'être plus rapides ce qui les conduit à être moins précis, même si les instructions étaient d'être aussi rapide et précis que possible. Le FB ajouterait une pression temporelle

poussant les sujets à faire plus d'erreurs. Il est néanmoins intéressant de préciser que cette augmentation du taux d'erreurs vient principalement d'une augmentation des erreurs dans les essais incongruents, ce qui exclut, par exemple, l'hypothèse que les adolescents avec un TDAH, sous pression temporelle, aient fait plus de paris. Si c'était le cas, le taux d'erreurs aurait également augmenté dans les essais congruents. Cela suggère donc plutôt qu'ils ont eu plus de difficultés à gérer le conflit de réponse lorsqu'ils répondaient plus vite. Les performances globales ont aussi montré que le FB n'affecte pas l'effet d'interférence. En se basant sur la seule observation de ces mesures globales de la performance, on pourrait donc conclure que le contrôle n'est pas amélioré par la présence d'un FB. Mais c'est là que les analyses dynamiques de la performance montrent tout leur intérêt. En effet, celles-ci ont révélé que le FB améliore l'inhibition sélective des réponses automatiques et dégrade la capture automatique. Le fait que le FB améliore un processus et dégrade l'autre explique probablement pourquoi on n'observe pas d'amélioration globale de l'effet d'interférence sur les mesures classiques.

Il est possible que le fait de recevoir un feedback après un essai correct et assez rapide améliore la motivation. Nous avons vu dans le chapitre 3 de l'introduction (section 3) que quand la motivation est meilleure, les performances sont globalement améliorées. Par exemple, une amélioration de la performance en présence de récompense a été observée dans des tâches mesurant la mémoire de travail (Jimura et al., 2010; Krawczyk et al., 2007) ou encore la recherche visuelle (Kiss et al., 2009; Navalpakkam et al., 2010). On peut donc imaginer que différents processus sont améliorés par la motivation dont l'inhibition (Padmala & Pessoa, 2011). Ce lien entre motivation et inhibition est par ailleurs assez cohérent avec les données neurobiologiques qui suggèrent qu'il y a des structures communes entre la

motivation et l'inhibition dont les ganglions de la base (Chambers et al., 2009; Haber & Knutson, 2010; Knutson et al., 2001), le cortex cingulaire antérieur (Botvinick & Braver, 2015; Holroyd & Yeung, 2012; Kounieher et al., 2009) et le cortex préfrontal dorsolatéral (Spielberg et al., 2012).

Une hypothèse alternative pourrait être que la présentation du feedback positif améliore l'inhibition en refocalisant indirectement l'attention des sujets sur la tâche, un peu comme ce qui est observé après un essai incongruent. En effet, il a été reporté dans différentes tâches de conflit que l'effet d'interférence diminue dans les essais IG quand ils sont précédés d'un essai IG comparé à quand ils sont précédés d'un essai CG. L'interprétation de ce résultat est que les essais IG entraînent une focalisation de l'attention visuelle sur les paramètres pertinents du stimulus, qui en retour, réduit l'influence du distracteur sur la performance (Botvinick et al., 2001; Egner, 2007). Dans notre expérience, on peut faire l'hypothèse que le feedback agit comme un essai IG. Le fait de recevoir un feedback réhausserait l'engagement attentionnel des sujets dans la tâche entraînant ainsi une amélioration de l'inhibition. Comme nous l'avons dit précédemment, et comme le suggèrent également nos résultats dans l'article 5, l'inhibition sélective serait sous contrôle attentionnel et son efficacité pourrait donc dépendre de la quantité d'attention engagée dans la tâche (Suarez et al., 2015b).

L'augmentation de la capture automatique dans la condition feedback est, elle, particulièrement inattendue et plus difficile à interpréter. Aussi, afin de mieux comprendre ce résultat, nous avons d'abord voulu vérifier s'il était spécifique des adolescents avec un TDAH ou non. C'est pourquoi dans cette étude 4, nous avons conduit une seconde expérience avec exactement le même protocole mais chez des adolescents au développement typique que nous avons globalement appairés en

âge et niveau scolaire avec les adolescents avec un TDAH. Comme pour les adolescents avec un TDAH, les performances globales révèlent que le feedback améliore la vitesse de réponse des adolescents au développement typique et diminue leur précision. Il est à noter toutefois, que dans ce cas, le taux d'erreurs augmente à la fois dans les essais congruents et incongruents, ce qui suggère bien un échange vitesse-précision. Nous avons également observé que le feedback n'améliore pas l'effet d'interférence, mais là encore les analyses dynamiques de la performance apportent des informations plus fines et précises qu'une simple analyse globale de la performance. En effet, elles ont révélé que le feedback dégrade à la fois l'inhibition sélective des réponses automatiques et la capture automatique. Il semble donc que la présence d'un feedback affecte le contrôle de l'interférence des adolescents au développement typique en dégradant les deux processus puisqu'ils déclenchent plus de réponses impulsives et les inhibent moins bien.

En ce qui concerne la dégradation de la capture automatique, nous l'observons donc chez les deux groupes de sujets. L'interprétation la plus probable est que dans la condition feedback, les sujets se mettent en situation de pression temporelle importante et fassent globalement plus d'erreurs, y compris des erreurs rapides. Il a déjà été proposé par différentes études utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) au-dessus du cortex moteur primaire (M1) que la motivation puisse augmenter l'excitabilité corticale de M1 (Gupta & Aron, 2011; Kapogiannis et al., 2008; Klein et al., 2012; Mooshagian et al., 2015). Il a d'ailleurs également été proposé que l'augmentation des potentiels moteurs évoqués obtenue à la suite de la stimulation de M1 soit considérée comme un indice du degré de motivation du sujet (Gupta & Aron, 2011; Kapogiannis et al., 2008), suggérant que M1 serait bien impliqué dans le traitement de la récompense et recevrait les

informations liées à la récompense de la même façon que le cortex préfrontal et le striatum. Ainsi, une excitabilité corticale augmentée devrait se traduire par une baisse du seuil de réponse, ce qui pourrait expliquer le plus grand nombre d'erreurs rapides. Le FB pourrait alors augmenter la propension à produire des réponses automatiques par son action sur la motivation et indirectement sur l'excitabilité corticale. Il est à noter cependant qu'une augmentation de l'excitabilité corticale pourrait avoir pour effet comportemental d'augmenter aussi bien les réponses dans les essais congruents et incongruents. A ce sujet, il est intéressant de noter que, bien que cela ne figure pas dans l'article par souci de simplicité, nous avons néanmoins analysé la dynamique du taux de précision dans les essais congruents pour les deux groupes de sujets. Alors qu'il n'y a pas d'effet du feedback sur la valeur du premier quantile dans les essais congruents ( $t_{18} = 0,9$  ;  $p = 0,4$ ) pour le groupe d'adolescents avec un TDAH, nous avons observé une augmentation du taux d'erreurs rapides dans les essais congruents avec feedback pour le groupe d'adolescents au développement typique ( $t_{19} = 2,1$  ;  $p < 0,05$ ). Ainsi, il est possible que les processus mis en jeu ne soient pas exactement les mêmes pour les deux groupes de sujets. Il est possible que ce soit au niveau des processus d'inhibition subséquents à l'activation de la réponse automatique que la différence se fasse. L'EMG pourrait être utile ici pour mieux comprendre les processus mis en jeu.

En ce qui concerne la comparaison de l'effet de la motivation sur la suppression de la réponse sélective entre les deux groupes, nous avons obtenu un effet opposé chez les deux groupes de sujets puisque la présence d'un feedback améliore l'inhibition chez les adolescents avec un TDAH mais la dégrade chez les adolescents du groupe contrôle. Or il a été observé que les effets de la motivation sur le contrôle cognitif pourraient être différents selon le niveau de dopamine dans le

cerveau (Aarts et al., 2014). En se référant à l'hypothèse de l'existence d'un niveau optimal de dopamine proposée par Cools et D'Esposito (2011), Aart et collaborateurs (2014) proposent que chez des individus présentant une faible capacité de synthèse de la dopamine (donc avec un niveau de base de dopamine bas), la présence d'une récompense pourrait augmenter le niveau de la dopamine normalisant ainsi le contrôle cognitif chez ces individus. En revanche, chez des individus qui ont une haute capacité de synthèse de la dopamine (c'est-à-dire un niveau de base de dopamine élevé), la récompense pourrait produire un surdosage de dopamine ce qui entrainerait plutôt une altération du contrôle cognitif. Si nous appliquons cette hypothèse à nos données, nous pouvons proposer que le feedback positif augmente le niveau de dopamine des enfants avec un TDAH dont on sait qu'il est bas (voir chapitre 1, section 6.3) conduisant à une amélioration des processus inhibiteurs. A l'opposé, le feedback positif pourrait surdoser le système dopaminergique des enfants au développement typique dont le niveau de base de dopamine est *a priori* normal et donc suffisant, conduisant alors à une dégradation des processus inhibiteurs. Il est à noter en même temps que cette dégradation des processus inhibiteurs va peut-être au-delà de la dégradation d'une inhibition sélective car, comme mentionné précédemment, l'augmentation des erreurs rapides aussi bien dans les essais congruents qu'incongruents suggère qu'ils ont peut-être des difficultés d'inhibition plus globales. Ceci suggère alors que l'efficacité des processus inhibiteurs pourrait dépendre d'un niveau optimal de dopamine dans le cerveau et que cet équilibre serait plutôt fragile car une diminution comme une augmentation pourrait le rompre et conduire à un dysfonctionnement.

### 3. Que conclure de la comparaison de ces différents effets ?

Si l'on compare les effets des trois facteurs que nous avons manipulés sur le contrôle de l'interférence des adolescents avec un TDAH, on se rend compte que tous produisent une amélioration de leur inhibition sélective. En revanche, en ce qui concerne la vulnérabilité à produire des réponses automatiques, les résultats sont très différents. En effet, le MPH ne semble pas avoir d'effet sur celle-ci, la TCC la diminue et le FB l'augmente. Ces résultats nous inspirent plusieurs réflexions.

#### 3.1. L'expression et la suppression de réponses automatiques sont deux processus indépendants

Premièrement, ces résultats montrent que les processus d'expression et de suppression de la réponse automatique sont deux processus indépendants puisque les facteurs manipulés les ont affectés de manière différente et indépendante. Le MPH a amélioré l'inhibition sélective sans modifier l'expression des réponses automatiques, la TCC a amélioré l'inhibition sélective et réduit la capture automatique et le feedback a amélioré l'inhibition sélective mais augmenté la propension à activer des réponses automatiques. En ce sens, nos données sont cohérentes avec la littérature qui a déjà suggéré que ces deux processus pouvaient être affectés de manière indépendante. Par exemple, il a été montré que la prise de L-Dopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson affecte l'inhibition sélective sans modifier la capture automatique (Fluchère et al., 2015), de même que la stimulation profonde du noyau sous-thalamique (Fluchère et al., 2018). Une autre étude réalisée, elle, chez des sujets sains a montré que les sujets en déplétion dopaminergique sont moins capables de supprimer la réponse automatique alors que la force de la capture automatique n'est pas affectée (Ramdani et al., 2015).

L'indépendance de ces deux processus est également cohérente avec les données suggérant qu'ils reposent au moins partiellement sur des substrats neurobiologiques différents. Les auteurs semblent être d'accord sur le rôle du CFId dans l'inhibition de la réponse automatique (Forstmann et al., 2008; van Campen et al., 2018). Ceci est d'ailleurs cohérent avec les modèles décrivant un rôle central du CFId et de ses projections efférentes vers les ganglions de la base dans le contrôle inhibiteur de l'action (Aron, 2007), mais également avec les résultats d'une méta-analyse réalisée sur les études utilisant l'IRMf qui montrent que l'effet du MPH le plus cohérent est une augmentation de l'activation du CFId (Rubia et al., 2014). En revanche, pour l'activation des réponses automatiques, la littérature est un peu moins claire. Certains auteurs pensent que celle-ci pourrait être sous-tendue par l'APMS (Forstmann et al., 2008), alors que d'autres ont proposé que l'APMS serait plutôt impliquée dans la suppression de la réponse automatique que dans son activation (Van Campen et al., 2018).

Toujours est-il que le fait de pouvoir dissocier l'effet des différents facteurs sur les processus de capture automatique et d'inhibition sélective impliqués dans le contrôle de l'interférence peut nous aider à affiner notre compréhension de la physiopathologie du TDAH.

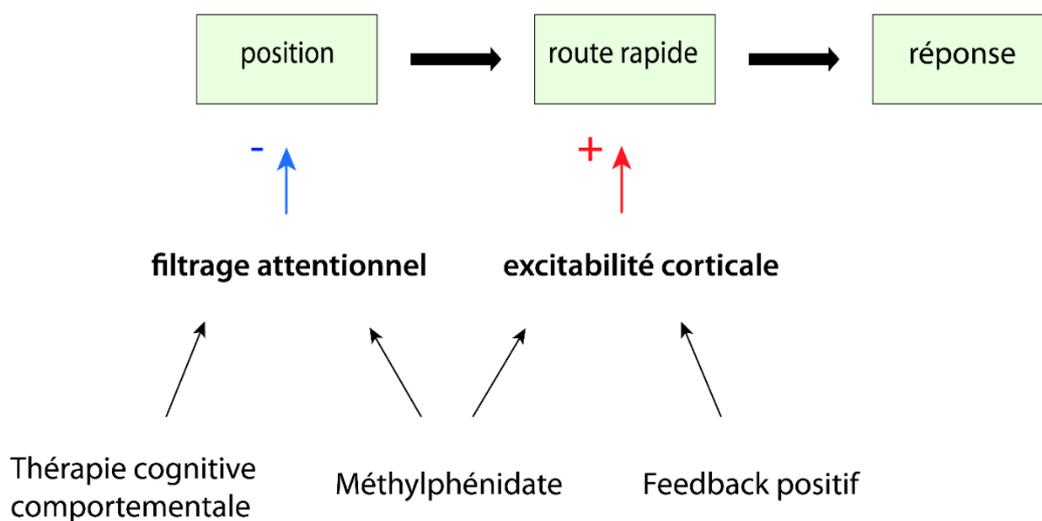
### **3.2. MPH, FB, TCC et activation des réponses automatiques**

Comme mentionné précédemment, les effets du MPH, du FB et de la TCC sur le processus de capture automatique sont très différents. En effet, la prise de MPH ne réduit pas la propension à déclencher des réponses automatiques tandis que trois mois de TCC la diminuent et qu'au contraire l'utilisation de feedback pour renforcer la motivation l'aggrave. Il est donc assez difficile de proposer un modèle explicatif

cohérent de ces effets mais nous voudrions néanmoins avancer quelques hypothèses en nous aidant du cadre théorique dans lequel nous avons travaillé.

D'après le modèle de la double-route, la position du stimulus active la réponse par une route rapide et automatique. Il semble donc possible de moduler le fonctionnement de cette voie soit en agissant sur la prégnance de la caractéristique non pertinente du stimulus, c'est-à-dire la position, soit en agissant sur le seuil d'activation de la réponse. On peut ainsi faire l'hypothèse que tout ce qui participera à réduire la prégnance de la position et/ou à augmenter le seuil d'activation de la réponse devrait réduire la propension à produire des activités automatiques, alors qu'à l'opposé tout ce qui participera à augmenter la prégnance de la position et/ou à réduire le seuil d'activation devrait augmenter cette propension. Ces hypothèses semblent cohérentes avec nos résultats puisque nous avons observé que la TCC supposée améliorer les capacités attentionnelles des sujets (Lussier et al., 2013) réduisait la capture automatique, soutenant l'hypothèse qu'une amélioration de l'attention devrait permettre une meilleure focalisation sur l'attribut pertinent du stimulus et donc rendre la position moins prégnante. Nous avons également observé qu'augmenter la motivation entraînait plus d'activations des réponses automatiques ce qui est également cohérent avec les données de la littérature qui ont proposé que la motivation augmente l'excitabilité corticale (Gupta & Aron, 2011; Kapogiannis et al., 2008; Klein et al., 2012; Mooshagian et al., 2015) réduisant ainsi le seuil d'activation des réponses automatiques. Enfin, nos résultats ont montré que le MPH n'avait pas d'effet sur la capture automatique, or nous avons mentionné précédemment que le MPH pouvait également améliorer l'attention, nous aurions donc plutôt attendu une réduction des activations de la réponse automatique. Mais il a également été proposé que le MPH agisse sur le niveau d'activation général par

les voies noradrénergiques (Berridge et al., 2006, 2012) et donc vraisemblablement sur l'excitabilité corticale. Il est alors possible que ces deux effets se contrebalancent et que nous n'obtenions pas d'effet au niveau comportemental (voir Figure 20). Des analyses électrophysiologiques nous permettant un accès à différents indices physiologiques, marqueurs de ces différents processus, nous permettrait de tester la validité de cette hypothèse.

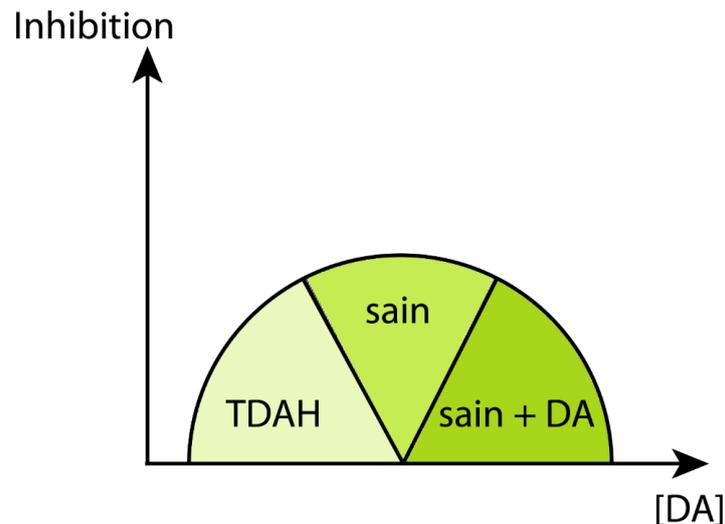


**Figure 20.** Hypothèses explicatives des effets du MPH, du FB et de la TCC sur l'activation des réponses automatiques.

### 3.3. MPH, FB, TCC et inhibition sélective

Les résultats concernant l'expérience 1 et 4 montrent que la présence d'un feedback positif et la médication par MPH améliorent l'inhibition sélective chez les sujets avec un TDAH. Nous savons que le MPH agit sur la dopamine (Volkow, 1995 ; Solanto, 1998) et que le FB agit sur le système de motivation impliquant également la dopamine (pour revue, Haber & Knutson, 2010). Nous faisons donc l'hypothèse que cette amélioration puisse être due à une normalisation du niveau de dopamine

cérébrale. En revanche, on a également observé que l'utilisation d'un même feedback positif dégradait la qualité des processus d'inhibition sélective chez les adolescents sans TDAH. Nos résultats pris dans leur ensemble soutiennent donc l'idée de l'existence d'un continuum entre un état « normal » et « dysfonctionnel » qui dépendrait de la concentration de dopamine ; un niveau optimal de concentration de dopamine serait associé à un niveau optimal de performance alors qu'un niveau trop bas ou trop élevé pourrait dégrader les performances (pour revue, voir Cools & D'Esposito, 2011) (Figure 21). Plusieurs études soutiennent cette hypothèse. Il a, par exemple, été rapporté dans la littérature qu'une dose modérée de MPH améliorerait la performance de sujets sains (Mehta et al., 2000) tandis qu'une forte dose la dégradait (Husain & Mehta, 2011) (pour revue, Berridge & Arnsten, 2013; Linssen et al., 2014). Dans une optique un peu différente, les travaux de Ridderinkhof et collaborateurs (2005) qui ont montré que les effets du MPH sur les performances d'enfants avec un TDAH semblent être plus prononcés pour les fortes doses de MPH sont également cohérents avec l'hypothèse d'un niveau optimal. Nos travaux semblent donc confirmer le rôle de la dopamine dans les processus inhibiteurs (Cools et al., 2019) et suggèrent que l'efficacité des processus inhibiteurs repose sur un équilibre dopaminergique fragile.



**Figure 21.** Illustration de la forme de la relation entre la concentration de dopamine et le niveau d'inhibition.

L'ensemble de nos données peut également suggérer un effet indirect des différentes manipulations sur l'inhibition via une amélioration des processus attentionnels. En effet, selon les données de la littérature, le MPH pourrait améliorer le traitement attentionnel (Volkow et al., 2004 ; Pauls et al., 2012), la TCC utilisée est considérée renforcer particulièrement les processus attentionnels, et enfin il est possible comme nous l'avons suggéré précédemment (Discussion, section 2.3) que la présence d'un feedback positif à la fin de l'essai puisse agir comme un stimulus permettant un réengagement attentionnel. Toutes nos manipulations ont donc pu améliorer l'attention et secondairement l'inhibition.

Aussi, pour tester l'hypothèse selon laquelle l'attention serait nécessaire au processus d'inhibition sélective, nous avons étudié le contrôle de l'interférence et, plus particulièrement, la réduction de l'effet d'interférence avec l'allongement des TR, révélée par la courbe delta, lors de la réalisation d'une tâche de Simon en restriction attentionnelle, c'est-à-dire en double-tâche (Contribution expérimentale 5). Dans notre étude, de jeunes adultes sains devaient réaliser une tâche de Simon et une tâche secondaire dans laquelle nous faisons varier les caractéristiques de la tâche

secondaire de façon à moduler finement le chevauchement entre les deux tâches. Les résultats ont montré que les TR étaient ralentis dans les conditions de double-tâche indiquant une dégradation de la performance lorsque les deux tâches sont réalisées simultanément, ce qui suggère que la situation de double-tâche a globalement bien réduit les ressources attentionnelles. De plus, l'analyse dynamique de l'effet d'interférence a montré une suppression de l'inhibition sélective dans les conditions où la restriction attentionnelle était maximale. Ce résultat a donc confirmé qu'il est possible de supprimer l'inhibition sélective, en réduisant suffisamment la disponibilité des ressources attentionnelles, suggérant que cette inhibition pourrait être sous contrôle attentionnel. Ces résultats apportent une nouvelle preuve en faveur de l'hypothèse selon laquelle des mécanismes actifs sont à l'origine de la réduction de l'effet d'interférence (De Jong et al., 1994; Ridderinkhof, 2002a; 2002b). L'idée qu'une telle suppression de la réponse automatique aurait lieu sous un contrôle descendant de type « *top-down* » est également cohérente avec les données empiriques qui suggèrent que la force de la suppression peut être sélectivement ajustée. Par exemple, en variant le chevauchement temporel entre les débuts d'apparition des caractéristiques pertinentes (couleur) et non pertinentes (position) du stimulus, Burle et collaborateurs (2005) ont observé des valeurs de pente négatives, c'est-à-dire un effet d'interférence renversé, quand l'information non pertinente était présentée avant l'information pertinente. Le fait que les TR lents soient associés à un effet d'interférence négatif est cohérent avec une suppression plus efficace. Nous avons d'ailleurs obtenu cet effet en situation de double-tâche lorsque la tâche secondaire présentait peu de recouvrement avec la tâche de Simon. Les TR étant rallongés par rapport à la condition de simple tâche, il est possible que la suppression ait été encore plus efficace dans ces cas-là.

Pour conclure, l'attention semble nécessaire pour que les processus inhibiteurs soient efficaces. Dans le TDAH, qui comme son nom l'indique, est un trouble de l'attention, le déficit attentionnel lui-même pourrait donc expliquer les déficits inhibiteurs observés. Mais avant de conclure cela, il faut avoir néanmoins conscience que nous avons testé dans notre étude 5 les liens entre attention sélective et inhibition. Or la littérature rapporte des déficits de la vigilance, de l'attention divisée, de la flexibilité et de l'attention sélective (Tsal et al., 2005; Tucha et al., 2006) et la plupart des études suggèrent davantage que les enfants et adolescents avec un TDAH présentent plus spécifiquement des déficits d'attention soutenue (Hanisch et al., 2004; Konrad et al., 2004; Medina et al., 2010; Tsal et al., 2005). Ainsi, il faudrait élargir nos études à d'autres processus attentionnels. Il est à noter cependant que bien que le protocole de double-tâche mesure principalement l'attention divisée, ce paradigme permet de réduire artificiellement la quantité d'attention disponible ce qui n'est pas très éloigné finalement des paradigmes qui font fluctuer l'attention soutenue et qui réduisent également la quantité d'attention disponible de manière aléatoire au cours de la tâche. Dans les deux cas, il y a moins de ressources attentionnelles à disposition pour le sujet. Ceci est en accord avec le modèle de Kahneman (1973) qui permet de faire un lien entre la fonction de sélection et la fonction d'activation de l'attention puisqu'il propose que la quantité des ressources attentionnelles susceptibles d'être investies en plus ou moins grande quantité dans les diverses opérations de traitement à un instant  $t$  soit dépendante du niveau d'éveil, des différences individuelles et de la situation. Pour lui, le niveau d'éveil réglerait la quantité globale de ressources attentionnelles et l'attribution à chaque processus serait ensuite dépendante de la situation, par exemple du nombre de tâches à réaliser simultanément.

## 4. Liens entre attention, motivation et inhibition et implications pour le TDAH

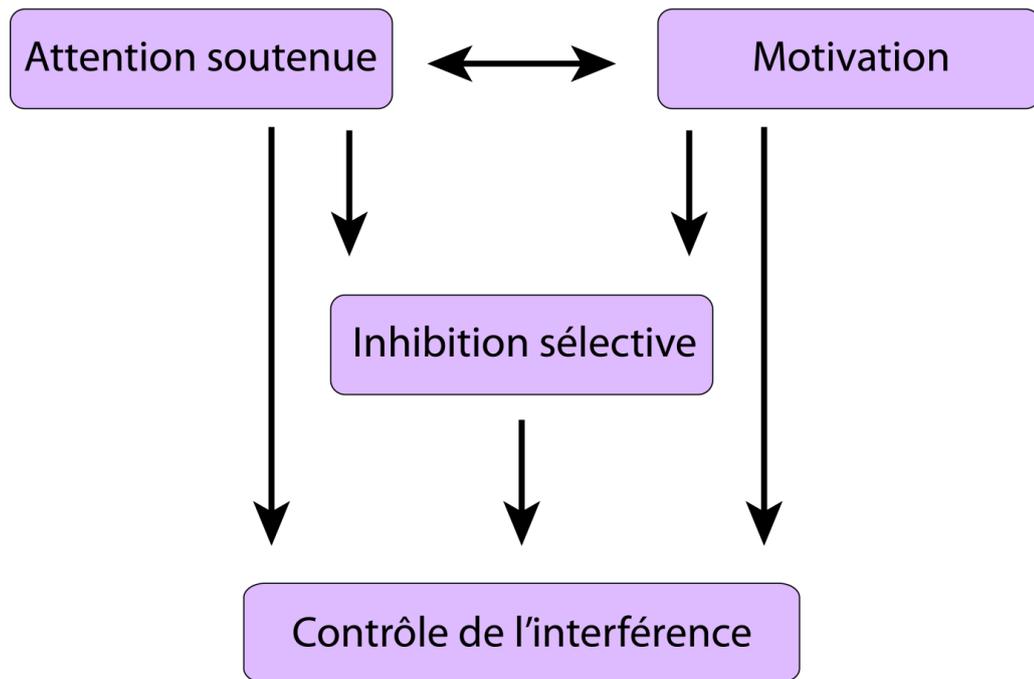
Comme nous venons de le voir, prises dans leur ensemble, toutes les études réalisées durant ma thèse montrent qu'il existe un lien étroit entre l'attention, la motivation et le contrôle de l'interférence, et plus particulièrement les processus d'inhibition. Ceci est cohérent avec les données anatomiques et fonctionnelles qui révèlent que ces différents processus reposent sur la mise en jeu de structures qui se recouvrent partiellement. En effet, les circuits fronto-striataux semblent impliqués à la fois dans le contrôle de l'interférence et dans le système de récompense sous-tendant la motivation et les circuits fronto-pariétaux dans les processus attentionnels et le contrôle de l'interférence. Certaines structures frontales semblent en effet communes à ces trois processus. La première est le cortex cingulaire antérieur (CCA). Celui-ci, connu pour jouer un rôle crucial dans la détection et la gestion du conflit, semble également jouer un rôle « énergisant » lors des comportements dirigés vers un but (Holroyd & Yeung, 2012; Kouneiher et al., 2009). Il a d'ailleurs été proposé qu'il soit la structure clef faisant le lien entre le traitement du contrôle et celui de la récompense (pour revue, voir Botvinick & Braver, 2015). Le CCA fait partie, par ailleurs, d'un réseau spécifique impliqué dans la vigilance tonique et l'attention soutenue (Sadaghiani & D'Esposito, 2015) où il est considéré comme le centre d'anticipation des actions en permettant de préparer l'engagement attentionnel à venir (pour revue, voir Sturm et al., 2001), ce qui suggère qu'il existe bien un lien entre attention et contrôle. La deuxième structure est le cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL). Celui-ci, impliqué dans le contrôle exécutif, semble aussi faire partie d'un réseau impliqué dans l'initialisation des processus motivationnels. Il jouerait un rôle dans l'intégration de la motivation et des processus exécutifs nécessaires à la réalisation d'un but (Spielberg et al., 2012). De plus, le CPF DL est également

impliqué dans les processus attentionnels (Reteig et al., 2017). Il ferait partie du réseau sous-tendant l'attention soutenue (pour revue, voir Sturm & Willmes, 2001). Par conséquent, des structures communes semblent être recrutées afin de permettre à la fois un maintien de l'attention soutenue, un contrôle de la motivation ainsi qu'une inhibition efficace, ce qui expliquerait que ces processus puissent s'influencer mutuellement. Ceci est également cohérent avec le fait que ces mêmes structures sont celles qui sont altérées chez les sujets avec un TDAH, chez qui ces processus semblent tous dégradés.

D'un point de vue théorique, il me semble qu'aucun modèle explicatif du TDAH à ce jour ne prend en compte ces trois processus à la fois. Le modèle de la double voie de Sonuga-Barke (2002; 2003) prend en compte le déficit d'inhibition et de motivation présents dans le TDAH, mais n'introduit pas la notion d'attention. Au contraire, la théorie neuro-énergétique (Killeen, 2013; Killeen et al., 2013) se concentre essentiellement sur l'attention soutenue mais ne prend pas en compte les déficits d'inhibition et de motivation. Très récemment, le modèle du contrôle inhibiteur attentionnel (Perri, 2020), qui postule que le contrôle inhibiteur est une fonction exécutive unitaire implémentée par l'attention soutenue et sélective propose un lien entre les processus d'attention et d'inhibition qui pourrait expliquer le déficit d'inhibition sélective dans le TDAH, mais il n'inclut pas le processus de motivation. Ainsi, chacun de ces modèles apporte une pierre à l'édifice très pertinente, mais semble oublier chaque fois l'un des processus impliqués. Aussi, je souhaiterais profiter de ce mémoire de thèse et de l'opportunité que j'ai de proposer des hypothèses très spéculatives pour présenter un modèle qui pourrait faire une synthèse (Figure 22).

Dans ce modèle, le déficit d'inhibition ne serait pas à l'origine du TDAH mais serait la conséquence d'un déficit d'attention soutenue et/ou de motivation. L'attention soutenue et la motivation seraient les deux composantes clefs à l'origine du contrôle déficitaire dans le TDAH. Ces deux composantes peuvent impacter de façon directe ou indirecte le contrôle de l'interférence. En effet, une altération de l'attention soutenue pourrait dégrader directement le contrôle de l'interférence ou, indirectement, en impactant l'inhibition et/ou la motivation qui impacteraient à leur tour le contrôle de l'interférence. Une altération de la motivation pourrait également dégrader directement le contrôle de l'interférence ou, indirectement, en impactant l'inhibition et/ou l'attention soutenue qui impacteraient à leur tour le contrôle de l'interférence. Ce modèle schématisé sur la figure 22 pourrait expliquer l'amélioration de l'inhibition des enfants avec un TDAH à la suite de la prise de MPH, d'une TCC ou du renforcement de la motivation par l'attribution d'un feedback positif, par leur action sur les processus d'attention et de motivation.

Enfin un élément important que je souhaiterais ajouter à ce modèle est la notion d'équilibre. Il existerait un intervalle réduit dans lequel ces processus fonctionneraient de manière optimale. Un déséquilibre de l'un de ces processus, c'est-à-dire un niveau d'attention soutenue et/ou de motivation trop bas ou trop haut, pourrait affecter le contrôle de l'interférence et, en particulier, l'inhibition. Par conséquent, le TDAH pourrait être expliqué par un dérèglement des processus attentionnels et/ou motivationnels, qui impacterait à son tour les processus de contrôle de l'interférence.



**Figure 22.** Hypothèse explicative de l'origine des déficits du contrôle de l'interférence dans le TDAH.

En conclusion, les adolescents avec un TDAH ont des symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité. Les symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité pourraient ainsi être secondaires aux déficits attentionnel et/ou motivationnel. Il a déjà été proposé dans le « *vigilance regulation model* » (modèle de la régulation de la vigilance, Hegerl & Hensch, 2014 ; Hegerl et al., 2009; 2010) que l'hyperactivité serait secondaire à une vigilance ou à une attention soutenue instable (pour revue, Geissler et al., 2014). Ce modèle propose que l'hyperactivité et le comportement de recherche de sensations fortes observés dans le TDAH soit un moyen d'auto-réguler l'organisme en créant un environnement riche et stimulant ce qui permettrait de stabiliser le niveau attentionnel. Nos travaux suggèrent peut-être plus simplement que les déficits attentionnel et motivationnel pourraient directement impacter les processus impliqués dans l'impulsivité et l'hyperactivité, en renforçant la vulnérabilité à déclencher des actions impulsives et en diminuant les capacités d'inhibition de ces actions.

Si des recherches futures apportent de nouveaux arguments en faveur de cette hypothèse, il sera alors de plus en plus important d'essayer d'améliorer les symptômes en agissant sur les processus attentionnels. De manière intéressante, et comme rapporté déjà dans la partie introductive, certaines techniques comportementales visant à réguler l'attention soutenue, comme la technique SAT (« *Self-alert training* »), permettrait d'améliorer le comportement global des sujets avec un TDAH. Le principe est d'apprendre aux participants à augmenter leur éveil de façon transitoire pour compenser les diminutions périodiques du contrôle attentionnel endogène qui entraînent des pertes d'attention transitoires. Il a été montré qu'après entraînement, les jeunes adultes avec un TDAH parvenaient à moduler leur niveau d'éveil durant une tâche d'attention soutenue et augmenter leur performance jusqu'à les rendre comparables à celles des contrôles (O'Connell et al., 2008).

## Perspectives et Projets

L'ensemble du travail réalisé au cours de mon doctorat a permis d'apporter quelques réponses aux questions que je me posais initialement mais il laisse également ouvertes plusieurs pistes que je souhaite explorer dans le futur, à plus ou moins long terme.

### 1. TCC, MPH et contrôle de l'interférence

L'expérience présentée dans l'article 3 a permis de suggérer que la TCC, au-delà d'améliorer les symptômes du TDAH pourrait également améliorer les processus impliqués dans le contrôle de l'interférence. De plus, comme les données suggèrent que la TCC réduit la propension à déclencher des réponses automatiques, ce qui n'est pas le cas du MPH, il semble intéressant de confirmer cette différence de résultats en réalisant une étude dans laquelle nous pourrions directement comparer les effets de ces deux thérapies sur le contrôle de l'interférence. Dans cette même étude, il faudrait également introduire un groupe contrôle qui ni ne suivrait une TCC, ni ne prendrait du MPH, mais suivrait un accompagnement régulier (par exemple, une activité artistique) à la même fréquence que la TCC, afin d'évaluer un éventuel effet placebo. Enfin, afin d'essayer d'être dans les meilleures conditions expérimentales possibles, il serait pertinent de 1/ rajouter des tâches neuropsychologiques permettant d'évaluer de manière plus complète les capacités cognitives des sujets et donnant la possibilité de réaliser des tests de corrélation entre nos indices de performances et les tests neuropsychologiques mesurant l'attention et l'inhibition, et 2/ recueillir les évaluations sur le comportement des enfants en provenance des parents mais également de thérapeutes ou enseignants

réalisant ces évaluations en double aveugle. En effet, il a été montré dans différentes études que les effets d'un entraînement cognitif sur les symptômes ou les performances académiques des enfants avec un TDAH étaient limités lorsqu'ils étaient évalués en aveugle (Cortese et al., 2015; Sonuga-Barke et al., 2013).

## **2. Motivation et TDAH**

### **2.1. Effet d'une récompense délivrée avec un délai**

Dans l'expérience 4, nous avons manipulé le système motivationnel en délivrant un feed-back positif lorsque le sujet atteignait un certain niveau de performance. Le feed-back était délivré à la fin de chaque essai. Si l'on se réfère aux modèles d'aversion au délai (Sonuga-Barke et al., 1992) et à ceux basés sur un dysfonctionnement des mécanismes de renforcement (Sagvolden, 1991; Sagvolden et al., 1998), il semble que l'effet d'une récompense sur les performances des enfants avec un TDAH n'est pas le même selon le moment auquel celle-ci est délivrée. Les enfants avec un TDAH préfèrent une récompense petite et immédiate plutôt que grande mais avec un délai comparé aux enfants contrôles. Il nous a donc semblé intéressant de compléter la première étude en utilisant une récompense délivrée en fin d'expérience et non plus après chaque essai réussi. Cette étude est actuellement en cours chez des adolescents avec un TDAH mais également avec un groupe d'adolescents contrôle.

### **2.2. Effets conjoints de la motivation et du MPH**

Comme nous l'avons vu, le MPH comme la motivation ont modulé le contrôle de l'interférence. Nous avons fait l'hypothèse que ces deux facteurs agissaient sur le système dopaminergique. Afin de préciser s'ils agissent au même niveau, il pourrait

être intéressant d'étudier si ces deux facteurs ont des effets additifs ou non. La méthode des facteurs additifs développée par Sternberg (1969) nous permettrait de répondre à cette question. Le principe est de faire varier les deux variables dans la même expérience, par exemple, prise ou non de MPH et présence ou non de motivation. Si les deux variables ont chacune un effet principal sur la variable dépendante mais qu'elles n'interagissent pas cela signifie que chacune affecte une étape de traitement différente, on parle d'effet additif. Au contraire, si les deux variables indépendantes sont en interaction, cela signifie qu'elles affectent une étape commune. Pour cela, nous pourrions tester le même groupe d'enfants avec un TDAH traité réalisant une tâche de Simon dans 4 conditions expérimentales : avec MPH et avec motivation, avec MPH et sans motivation, sans MPH et avec motivation, sans MPH et sans motivation.

### **3. Attention et contrôle de l'interférence**

#### **3.1. Etude comportementale : fluctuations attentionnelles et contrôle de l'interférence**

L'étude de l'article 5 a permis de conclure que dans certaines conditions, l'attention est nécessaire à l'inhibition sélective. Dans cette étude, nous avons induit une restriction attentionnelle en utilisant le paradigme de double-tâche qui met les sujets en situation d'attention divisée et donc permet de moins bien focaliser son attention sur la tâche principale. Au-delà de tester les liens entre attention et inhibition, nous avons également dans l'idée que mettre les sujets en restriction attentionnelle pourrait revenir en quelque sorte à « mimer » un TDAH. Cependant, dans la littérature, il est plus souvent rapporté que les enfants avec un TDAH ont un problème d'attention soutenue, plutôt que d'attention focalisée. Leur attention aurait

tendance à être plus fluctuante que celle des enfants au développement typique du même âge. Aussi, si nous souhaitons mieux comprendre les liens entre attention et inhibition dans l'idée de mieux comprendre les difficultés des sujets avec un TDAH, il serait intéressant d'utiliser un autre type de manipulation attentionnelle qui modifierait plus particulièrement le niveau d'attention soutenue.

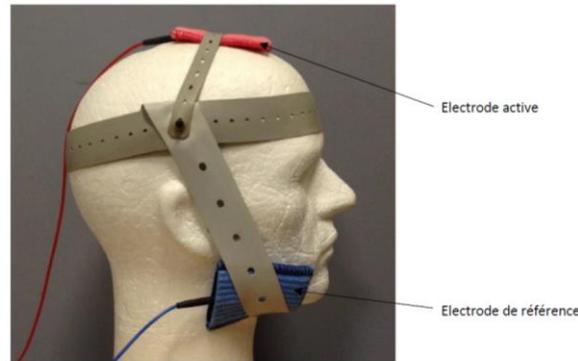
Selon la théorie de l'attention dynamique (Large & Jones, 1999), l'attention est conçue comme un processus qui fluctue de manière oscillatoire, on parle aussi d'attention cyclique. Sur ce principe, il est postulé que des événements se produisant à des « maximums attentionnels », c'est-à-dire au maximum de l'oscillation, sont mieux traités. Selon cette théorie, lorsqu'un individu écoute une séquence rythmique, il va de façon intuitive caler ses propres cycles attentionnels sur le rythme de la séquence. Ainsi, les événements qui ont lieu au moment des temps forts bénéficieraient de plus de ressources attentionnelles et seraient mieux traités (Bolger et al., 2013). Il pourrait donc être intéressant d'approfondir les liens entre attention et inhibition en manipulant le niveau attentionnel des sujets grâce à ce type de manipulation. L'idée serait de comparer les performances des sujets réalisant une tâche de Simon selon que le stimulus est délivré sur un temps fort ou non. Cette étude pourrait être réalisée, dans un premier temps, chez des jeunes adultes sains afin de nous permettre d'utiliser l'activité EMG avec un grand nombre d'essais et ainsi accéder plus finement à l'expression et l'inhibition des réponses automatiques.

### **3.2. Approche par tDCS : Rôle du CPFDL dans le contrôle de l'interférence**

Pour mieux comprendre les liens entre l'attention et le contrôle de l'interférence, il semble également pertinent d'avoir une approche plus neurobiologique. Comme exposé précédemment dans ce mémoire, le cortex

préfrontal dorsolatéral (CPFDL) est connu pour être impliqué dans les processus attentionnels (Reteig et al., 2017). Une manière de mieux comprendre les liens entre attention et inhibition pourrait donc être d'étudier les effets d'une modulation de l'activité de cette structure sur le contrôle de l'interférence, en utilisant la stimulation transcrânienne par courant continu (tDCS).

La stimulation par courant continu (tDCS), étant absolument non invasive, paraît être une technique de choix pour modifier l'excitabilité cérébrale. Elle permet d'induire une modification transitoire de l'excitabilité d'une zone d'intérêt à l'aide d'un courant électrique de très faible intensité (1 à 2 mA) circulant entre deux électrodes, une anode et une cathode (Figure 23). Ces électrodes sont positionnées, pour l'une, sur la zone d'intérêt (électrode active) et pour l'autre, sur une zone choisie pour induire le moins d'interférence possible (électrode de référence). L'effet de la stimulation est supposé dépendre de l'électrode placée au niveau de la zone d'intérêt. Lorsque l'anode est placée sur la zone d'intérêt, un courant positif est envoyé, entraînant ainsi une dépolarisation de la membrane se traduisant par une suractivation de la région d'intérêt. A l'opposé, la cathode génère un courant négatif entraînant une hyperpolarisation de la membrane, inhibant alors la région d'intérêt. De ce fait, les fonctions cérébrales peuvent être temporairement et réversiblement modulées (Nitsche & Paulus, 2000), permettant ainsi d'observer l'impact de celles-ci lorsqu'elles sont suractivées ou inhibées.



**Figure 23.** Dispositif de tDCS : disposition des électrodes, avec une électrode active placée au dessus de la région d'intérêt et une électrode de référence placée au niveau de la mâchoire dans le but de limiter toute interférence.

Les quelques études utilisant la tDCS pour étudier le contrôle de l'interférence se sont intéressées à l'effet d'une neuromodulation de l'aire motrice supplémentaire (Spieser et al., 2015) ou du gyrus frontal inférieur (Cunillera et al., 2014), des structures connues pour être impliquées dans l'inhibition et le déclenchement de la réponse automatique. A ma connaissance, deux études seulement ont étudié les effets d'une stimulation du CPFDL sur le contrôle de l'interférence. La première a montré qu'une hyperpolarisation du CPFDL droit, chez des sujets sains, n'impacte pas l'effet d'interférence engendré dans une tâche de Simon (Zmigrod et al., 2016). En revanche, la seconde, semble suggérer l'inverse puisqu'elle montre qu'une stimulation du DLPFC par tDCS augmente le contrôle, notamment l'ajustement et l'adaptation au conflit (Gbadeyan et al., 2016). Les données de la littérature ne semblent donc pas claires. Il est à noter, cependant, que dans ces deux études, les auteurs n'ont utilisé que des mesures globales de la performance (TR moyen et taux d'erreurs) et aucun outil d'analyse des données comportementales suffisamment sophistiqué pour avoir un accès fin aux processus de contrôle et, en particulier, pour pouvoir dissocier ce qui relève de la vulnérabilité d'activer des réponses automatiques et de la capacité à les inhiber.

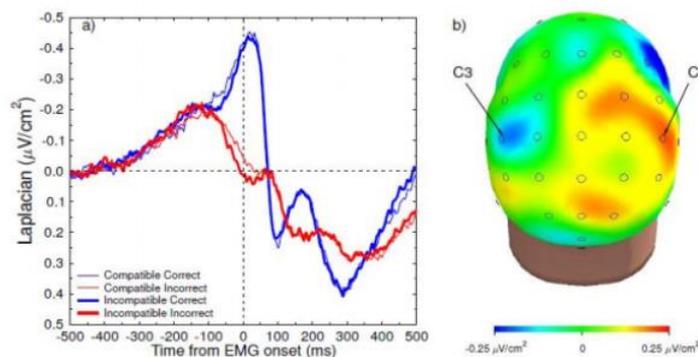
Je souhaite donc étudier les effets d'une stimulation par tDCS du CPFDL sur le contrôle de l'interférence chez des sujets sains réalisant une tâche de conflit. L'hypothèse principale est qu'en activant une structure cérébrale impliquée dans l'attention, nous devrions observer une amélioration du contrôle. Nos méthodes d'analyse devraient, en outre, nous permettre de préciser plus finement les processus améliorés : réduction des actions automatiques ou amélioration de l'inhibition.

Ce projet présente également l'avantage de pouvoir à plus long terme permettre des retombées dans le domaine clinique. En effet, si nous montrons une amélioration du contrôle chez les patients avec un TDAH par stimulation du CPFDL, cela ouvre des perspectives de recherche appliquées très intéressantes sur l'impact thérapeutique de ces neuromodulations. Remplacer la médication, source d'effets secondaires importants et encore souvent refusée par les patients par des stimulations par tDCS, pourraient s'avérer une thérapie alternative très prometteuse.

#### **4. Mieux comprendre les processus affectés dans le TDAH par une approche EEG**

L'activité électroencéphalographique (EEG) permet d'étudier les processus inhibiteurs au niveau cortical. Des expériences réalisées précédemment au sein de l'équipe ont montré, grâce à l'utilisation du Laplacien de surface appliqué aux données EEG, que quand les sujets doivent choisir entre un mouvement de la main droite ou gauche dans une tâche de TR, l'activation du cortex moteur controlatéral à la réponse s'accompagne d'une inhibition du cortex moteur ipsilatéral qui est donc impliqué dans la réponse alternative (Figure 24). Ce patron d'activité bilatérale apparaît 100 ms avant le début de l'activité EMG impliquée dans la réponse requise et précède donc la réponse volontaire (Burle et al., 2004). Il a été proposé que cette

inhibition des structures motrices ipsilatérales à la réponse requise permette de limiter le nombre de mauvaises réponses. En conséquence, cette composante inhibitrice fournit une mesure directe du processus d'inhibition au niveau cortical qui devrait nous permettre de quantifier le déficit d'inhibition chez des sujets avec un TDAH. Ceci n'a jamais été fait chez les enfants avec un TDAH et permettrait d'aller un pas plus loin dans la compréhension des déficits inhibiteurs.



**Figure 24.** Laplacien de surface enregistré au-dessus des cortex moteurs primaires ipsi-latéral (inhibition en rouge) et contro-latéral à la réponse (activation en bleu) (Adapté de Burle et al., 2004).

De plus, l'activité EEG permet également d'accéder à d'autres potentiels évoqués dont N1, N2, P3, Ne et Pe, déjà utilisées dans quelques études sur le TDAH. La composante N1, initialement associée à l'analyse sensorielle du stimulus (Näätänen & Picton, 1987), a ensuite été associée à la quantité d'attention allouée à un endroit spécifique du champ visuel (Hillyard, 1993) puis à un filtre attentionnel spatial précoce (López et al., 2006). Principalement générée au niveau du cortex frontal médian (en particulier au niveau de l'ACC), la N2 est une composante négative habituellement associée à la détection et la gestion du conflit (Cudo et al., 2018; Folstein & Van Petten, 2007; Nieuwenhuis et al., 2003; Vanveen & Carter, 2002). La P3 est une composante divisée en deux sous composantes : la P3a frontale qui reflète l'orientation de l'attention et la P3b pariétale qui serait une mesure de la mémoire de travail (pour revue, voir Folstein & Van Petten, 2007). Enfin, la

composante Ne (*error negativity*) ou ERN (*error related negativity*) est censée refléter les processus de gestion de l'erreur (voir Coles et al., 2001; Falkenstein et al., 2000; Vidal et al., 2003). Elle est souvent suivie par la composante Pe (*positivity error*) dont le rôle reste une source de débats mais Pe pourrait représenter l'évaluation consciente de l'erreur (Nieuwenhuis et al., 2001).

En comparant l'activité EEG d'adolescents avec un TDAH à celle d'adolescents au développement typique, nous pourrions donc accéder à des marqueurs électrophysiologiques de différents processus dont les processus attentionnels et inhibiteurs. Il y a dans la littérature quelques études sur les composantes associées aux processus attentionnels et à la gestion de l'erreur, mais aucune étude à notre connaissance ne s'est intéressée au patron d'activation-inhibition, marqueur biologique de l'inhibition de réponses. En couplant ces données à celles issues de l'enregistrement EMG, nous pourrions ainsi étudier très finement l'activation de réponses impulsives, leur suppression ainsi que l'attention et la conscience de l'erreur chez les individus avec un TDAH ce qui permettrait sans nul doute d'approfondir notre compréhension de ce trouble et des liens entre attention et contrôle cognitif.

Evidemment, cette étude pouvant nous apporter des informations directes à la fois sur les processus attentionnels et ceux impliqués dans le contrôle de l'impulsivité, l'idéal serait de pouvoir conduire cette expérimentation sur une large population de sujets. En effet, jusque-là, nous avons fait le choix de mener nos études avec des adolescents présentant un TDAH de type combiné afin d'avoir une population homogène. Mais il apparaît maintenant nécessaire d'étendre notre approche à tous les types de TDAH afin de vérifier si les déficits que nous avons rapportés se confirment quels que soient les symptômes des sujets.

## Références

A

---

- Aarts, E., Wallace, D. L., Dang, L. C., Jagust, W. J., Cools, R., & D'Esposito, M. (2014). Dopamine and the Cognitive Downside of a Promised Bonus. *Psychological Science, 25*(4), 1003-1009. <https://doi.org/10.1177/0956797613517240>
- Albrecht, B., Brandeis, D., Uebel, H., Heinrich, H., Mueller, U. C., Hasselhorn, M., Steinhausen, H.-C., Rothenberger, A., & Banaschewski, T. (2008). Action Monitoring in Boys With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Their Nonaffected Siblings, and Normal Control Subjects : Evidence for an Endophenotype. *Biological Psychiatry, 64*(7), 615-625. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.12.016>
- Alderson, R. M., Rapport, M. D., & Kofler, M. J. (2007). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Behavioral Inhibition : A Meta-Analytic Review of the Stop-signal Paradigm. *Journal of Abnormal Child Psychology, 35*(5), 745-758. <https://doi.org/10.1007/s10802-007-9131-6>
- Alderson, R. M., Rapport, M. D., Sarver, D. E., & Kofler, M. J. (2008). ADHD and Behavioral Inhibition : A Re-examination of the Stop-signal Task. *Journal of Abnormal Child Psychology, 36*(7), 989-998. <https://doi.org/10.1007/s10802-008-9230-z>
- Alegria, A. A., Wulff, M., Brinson, H., Barker, G. J., Norman, L. J., Brandeis, D., Stahl, D., David, A. S., Taylor, E., Giampietro, V., & Rubia, K. (2017). Real-time fMRI neurofeedback in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder : Real-Time fMRI-NF in Adolescents with ADHD. *Human Brain Mapping, 38*(6), 3190-3209. <https://doi.org/10.1002/hbm.23584>
- Allain, S., Carbonnell, L., Burle, B., Hasbroucq, T., & Vidal, F. (2004). On-line executive control : An electromyographic study. *Psychophysiology, 41*(1), 113-116. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2003.00136.x>
- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-I)*. Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Second Edition (DSM-II)*. Washington DC. Traduction française : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris : Masson, 1968.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third*

- Edition (DSM-III)*. Washington DC. Traduction française : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris : Masson, 1980.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition Revised (DSM-III-R)*. Washington DC. Traduction française : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris : Masson, 1987.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition (DSM-IV)*. Washington DC. Traduction française : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris : Masson, 1996.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Publishing.
- Arns, M., & Kenemans, J. L. (2014). Neurofeedback in ADHD and insomnia : Vigilance stabilization through sleep spindles and circadian networks. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *44*, 183-194. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.006>
- Aron, A. R. (2007). The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control. *The Neuroscientist*, *13*(3), 214-228. <https://doi.org/10.1177/1073858407299288>
- Aron, A. R. (2011). From Reactive to Proactive and Selective Control : Developing a Richer Model for Stopping Inappropriate Responses. *Biological Psychiatry*, *69*(12), e55-e68. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.024>
- Aron, A. R., Herz, D. M., Brown, P., Forstmann, B. U., & Zaghloul, K. (2016). Frontosubthalamic Circuits for Control of Action and Cognition. *The Journal of Neuroscience*, *36*(45), 11489-11495. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2348-16.2016>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(4), 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.02.010>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Right inferior frontal cortex : Addressing the rebuttals. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00905>
- Aron, A. R., & Verbruggen, F. (2008). Stop the Presses : Dissociating a Selective From a Global Mechanism for Stopping. *Psychological Science*, *19*(11), 1146-1153. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02216.x>
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). AN INTEGRATIVE THEORY OF LOCUS COERULEUS-NOREPINEPHRINE FUNCTION : Adaptive Gain and Optimal Performance. *Annual Review of*

B

---

- Bahadori, S. (2014). *Facteurs déterminants du TDA/H*. In F. Bange, *TDA/H, Trouble Déficit de l'Attention/hyperactivité*. DUNOD.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions : Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>
- Barkley, R. A. (2012). *Executive functions: What they are, how they work, and why they evolved*. The Guilford Press.
- Barry, R. J., Clarke, A. R., & Johnstone, S. J. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder : I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clinical Neurophysiology*, 114(2), 171-183. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00362-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00362-0)
- Barry, R. J., Clarke, A. R., Johnstone, S. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2009). Electroencephalogram  $\theta/\beta$  Ratio and Arousal in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : Evidence of Independent Processes. *Biological Psychiatry*, 66(4), 398-401. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.027>
- Barry, R., & Ploskova, E. (2004). EEG differences in children as a function of resting-state arousal level. *Clinical Neurophysiology*, 115(2), 402-408. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00343-2](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00343-2)
- Bastin, J., Polosan, M., Benis, D., Goetz, L., Bhattacharjee, M., Piallat, B., Krainik, A., Bougerol, T., Chabardès, S., & David, O. (2014). Inhibitory control and error monitoring by human subthalamic neurons. *Translational Psychiatry*, 4(9), e439-e439. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.73>
- Batty, M. J., Palaniyappan, L., Scerif, G., Groom, M. J., Liddle, E. B., Liddle, P. F., & Hollis, C. (2015). Morphological abnormalities in prefrontal surface area and thalamic volume in attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 233(2), 225-232. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.07.004>
- Becker, K., El-Faddagh, M., Schmidt, M. H., Esser, G., & Laucht, M. (2008). Interaction of Dopamine Transporter Genotype with Prenatal Smoke Exposure on ADHD Symptoms. *The Journal of Pediatrics*, 152(2), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.07.004>

- Becker, S. P., Luebke, A. M., & Langberg, J. M. (2012). Co-occurring Mental Health Problems and Peer Functioning Among Youth with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A Review and Recommendations for Future Research. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 15(4), 279-302. <https://doi.org/10.1007/s10567-012-0122-y>
- Berger, I., Dor, T., Nevo, Y., & Goldzweig, G. (2008). Attitudes Toward Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Treatment : Parents' and Children's Perspectives. *Journal of Child Neurology*, 23(9), 1036-1042. <https://doi.org/10.1177/0883073808317726>
- Berridge, C. W., & Arnsten, A. F. T. (2013). Psychostimulants and motivated behavior : Arousal and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9), 1976-1984. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.005>
- Berridge, C. W., Devilbiss, D. M., Andrzejewski, M. E., Arnsten, A. F. T., Kelley, A. E., Schmeichel, B., Hamilton, C., & Spencer, R. C. (2006). Methylphenidate Preferentially Increases Catecholamine Neurotransmission within the Prefrontal Cortex at Low Doses that Enhance Cognitive Function. *Biological Psychiatry*, 60(10), 1111-1120. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.022>
- Berridge, C. W., Shumsky, J. S., Andrzejewski, M. E., McGaughy, J. A., Spencer, R. C., Devilbiss, D. M., & Waterhouse, B. D. (2012). Differential Sensitivity to Psychostimulants Across Prefrontal Cognitive Tasks : Differential Involvement of Noradrenergic  $\alpha$ 1- and  $\alpha$ 2-Receptors. *Biological Psychiatry*, 71(5), 467-473. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.07.022>
- Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H., Craddock, M. M., & Anand, K. J. S. (2002). Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born Preterm : A Meta-analysis. *JAMA*, 288(6), 728. <https://doi.org/10.1001/jama.288.6.728>
- Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder : Impact of remission definition and symptom type. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 816-818.
- Biederman, J. (1995). Family-Environment Risk Factors for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder : A Test of Rutter's Indicators of Adversity. *Archives of General Psychiatry*, 52(6), 464. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950180050007>
- Biederman, J. (2005). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A Selective Overview. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1215-1220. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.020>

- Biederman, J., Faraone, S. V., & Monuteaux, M. C. (2002). Differential Effect of Environmental Adversity by Gender : Rutter's Index of Adversity in a Group of Boys and Girls With and Without ADHD. *American Journal of Psychiatry*, *159*(9), 1556-1562.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.9.1556>
- Biederman, J, Mick, E., Faraone, S. V., Braaten, E., Doyle, A., Spencer, T., Wilens, T. E., Frazier, E., & Johnson, M. A. (2002). Influence of Gender on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children Referred to a Psychiatric Clinic. *American Journal of Psychiatry*, *159*(1), 36-42.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.36>
- Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S. V., Kiely, K., Guite, J., Mick, E., Ablon, J. S., Warburton, R., Reed, E., & Davis, S. G. (1995). Impact of Adversity on Functioning and Comorbidity in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *34*(11), 1495-1503. <https://doi.org/10.1097/00004583-199511000-00017>
- Biederman, J., Spencer, T., & Wilens, T. (2004). Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *7*(1), 77-97.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145703003973>
- Bjork, J. M., Knutson, B., Fong, G. W., Caggiano, D. M., Bennett, S. M., & Hommer, D. W. (2004). Incentive-Elicited Brain Activation in Adolescents : Similarities and Differences from Young Adults. *Journal of Neuroscience*, *24*(8), 1793-1802. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4862-03.2004>
- Bolger, D., Trost, W., & Schön, D. (2013). Rhythm implicitly affects temporal orienting of attention across modalities. *Acta Psychologica*, *142*(2), 238-244.  
<https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2012.11.012>
- Bonath, B., Tegelbeckers, J., Wilke, M., Flechtner, H.-H., & Krauel, K. (2018). Regional Gray Matter Volume Differences Between Adolescents With ADHD and Typically Developing Controls : Further Evidence for Anterior Cingulate Involvement. *Journal of Attention Disorders*, *22*(7), 627-638. <https://doi.org/10.1177/1087054715619682>
- Borella, E., de Ribaupierre, A., Cornoldi, C., & Chicherio, C. (2013). Beyond interference control impairment in ADHD : Evidence from increased intraindividual variability in the color-stroop test. *Child Neuropsychology*, *19*(5), 495-515. <https://doi.org/10.1080/09297049.2012.696603>

- Botvinick, M. M., & Braver, T. S. (2015). Motivation and Cognitive Control : From Behavior to Neural Mechanism. *Annual Review of Psychology*, *66*(1), 83-113. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015044>
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, *108*(3), 624-652. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.108.3.624>
- Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Wright, R. O., & Weisskopf, M. G. (2010). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Urinary Metabolites of Organophosphate Pesticides. *PEDIATRICS*, *125*(6), e1270-e1277. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3058>
- Bourneville, D. M. (1897). *Le traitement médico-pédagogique des différentes formes de L'idiotie*. Alcan.
- Braver, T. S., Gray, J. R., & Burgess, G. C. (2008). Explaining the Many Varieties of Working Memory Variation : Dual Mechanisms of Cognitive Control. In A. Conway, C. Jarrold, M. Kane, A. Miyake, & J. Towse (Eds.), *Variation in Working Memory* (pp. 76-106). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195168648.003.0004>
- Breitling, C., Zaehle, T., Dannhauer, M., Bonath, B., Tegelbeckers, J., Flechtner, H.-H., & Krauel, K. (2016). Improving Interference Control in ADHD Patients with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00072>
- Brittain, J.-S., Watkins, K. E., Joundi, R. A., Ray, N. J., Holland, P., Green, A. L., Aziz, T. Z., & Jenkinson, N. (2012). A Role for the Subthalamic Nucleus in Response Inhibition during Conflict. *Journal of Neuroscience*, *32*(39), 13396-13401. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2259-12.2012>
- Broadbent, D. E. (1958). *Perception and communication*. Pergamon press.
- Burle, B., Possamaï, C.-A., Vidal, F., Bonnet, M., & Hasbroucq, T. (2002). Executive control in the Simon effect : An electromyographic and distributional analysis. *Psychological Research*, *66*(4), 324-336. <https://doi.org/10.1007/s00426-002-0105-6>
- Burle, B., Roger, C., Allain, S., Vidal, F., & Hasbroucq, T. (2008). Error Negativity Does Not Reflect Conflict : A Reappraisal of Conflict Monitoring and Anterior Cingulate Cortex Activity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(9), 1637-1655. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20110>

- Burle, B., Spieser, L., Servant, M., & Hasbroucq, T. (2014). Distributional reaction time properties in the Eriksen task : Marked differences or hidden similarities with the Simon task? *Psychonomic Bulletin & Review*, 21(4), 1003-1010. <https://doi.org/10.3758/s13423-013-0561-6>
- Burle, B., van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2005). Dynamics of facilitation and interference in cue-priming and Simon tasks. *European Journal of Cognitive Psychology*, 17(5), 619-641. <https://doi.org/10.1080/09541440540000121>
- Burle, B., Vidal, F., Tandonnet, C., & Hasbroucq, T. (2004). Physiological evidence for response inhibition in choice reaction time tasks. *Brain and Cognition*, 56(2), 153-164. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.06.004>
- Bush, G., Valera, E. M., & Seidman, L. J. (2005). Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A Review and Suggested Future Directions. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1273-1284. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.034>

## C

---

- Cabeza, R., Ciaramelli, E., & Moscovitch, M. (2012). Cognitive contributions of the ventral parietal cortex : An integrative theoretical account. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(6), 338-352. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.04.008>
- Cantwell, D. P. (1996). Attention Deficit Disorder : A Review of the Past 10 Years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(8), 978-987. <https://doi.org/10.1097/00004583-199608000-00008>
- Cao, J., Wang, S., Ren, Y., Zhang, Y., Cai, J., Tu, W., Shen, H., Dong, X., & Xia, Y. (2013). Interference control in 6–11 year-old children with and without ADHD : Behavioral and ERP study. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 31(5), 342-349. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2013.04.005>
- Carmona, S., Proal, E., Hoekzema, E. A., Gispert, J.-D., Picado, M., Moreno, I., Soliva, J. C., Bielsa, A., Rovira, M., Hilferty, J., Bulbena, A., Casas, M., Tobeña, A., & Vilarroya, O. (2009). Ventro-Striatal Reductions Underpin Symptoms of Hyperactivity and Impulsivity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 66(10), 972-977. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.05.013>
- Carter, C. S., Macdonald, A. M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. A., Noll, D., & Cohen, J. D. (2000). Parsing executive processes : Strategic vs. evaluative functions of the anterior

- cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(4), 1944-1948.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.97.4.1944>
- Casey, B. J., Thomas, K. M., Welsh, T. F., Badgaiyan, R. D., Eccard, C. H., Jennings, J. R., & Crone, E. A. (2000). Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(15), 8728-8733. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.15.8728>
- Casey, Betty Jo, Getz, S., & Galvan, A. (2008). The adolescent brain. *Developmental review*, 28(1), 62-77.
- Castellanos, F. X. (2002). Developmental Trajectories of Brain Volume Abnormalities in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA*, 288(14), 1740.  
<https://doi.org/10.1001/jama.288.14.1740>
- Catalá-López, F., Hutton, B., Núñez-Beltrán, A., Page, M. J., Ridao, M., Macías Saint-Gerons, D., Catalá, M. A., Tabarés-Seisdedos, R., & Moher, D. (2017). The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents : A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLOS ONE*, 12(7), e0180355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180355>
- Cavanagh, J. F., Figueroa, C. M., Cohen, M. X., & Frank, M. J. (2012). Frontal Theta Reflects Uncertainty and Unexpectedness during Exploration and Exploitation. *Cerebral Cortex*, 22(11), 2575-2586. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr332>
- Cerasoli, C. P., Nicklin, J. M., & Ford, M. T. (2014). Intrinsic motivation and extrinsic incentives jointly predict performance : A 40-year meta-analysis. *Psychological bulletin*, 140(4), 980.
- Chambers, C. D., Garavan, H., & Bellgrove, M. A. (2009). Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 33(5), 631-646.
- Chen, L., Hu, X., Ouyang, L., He, N., Liao, Y., Liu, Q., Zhou, M., Wu, M., Huang, X., & Gong, Q. (2016). A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 838-847. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.022>
- Chen, W., Zhou, K., Sham, P., Franke, B., Kuntsi, J., Campbell, D., Fleischman, K., Knight, J., Andreou, P., Arnold, R., Altink, M., Boer, F., Boholst, M. J., Buschgens, C., Butler, L.,

- Christiansen, H., Fliers, E., Howe-Forbes, R., Gabriëls, I., ... Asherson, P. (2008). DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores : A sampling strategy for QTL linkage. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B(8), 1450-1460. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30672>
- Chen, X., Scangos, K. W., & Stuphorn, V. (2010). Supplementary Motor Area Exerts Proactive and Reactive Control of Arm Movements. *Journal of Neuroscience*, 30(44), 14657-14675. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2669-10.2010>
- Chou, T.-L., Chia, S., Shang, C.-Y., & Gau, S. S.-F. (2015). Differential therapeutic effects of 12-week treatment of atomoxetine and methylphenidate on drug-naïve children with attention deficit/hyperactivity disorder : A counting Stroop functional MRI study. *European Neuropsychopharmacology*, 25(12), 2300-2310. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.024>
- Christakou, A., Murphy, C. M., Chantiluke, K., Cubillo, A. I., Smith, A. B., Giampietro, V., Daly, E., Ecker, C., Robertson, D., Murphy, D. G., & Rubia, K. (2013). Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and with Autism. *Molecular Psychiatry*, 18(2), 236-244. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.185>
- Clements, S. D. (1966). Minimal Brain Dysfunction in Children; Terminology and Identification. Phase I of a Three-Phase Project. *U.S. DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION, AND WELFARE Public Health Service National Institutes of Health*. [https://doi.org/Retrieved from https://eric.ed.gov/?id=ED022289](https://doi.org/Retrieved%20from%20https://eric.ed.gov/?id=ED022289)
- Coghill, D. R., Seth, S., Pedroso, S., Usala, T., Currie, J., & Gagliano, A. (2014). Effects of Methylphenidate on Cognitive Functions in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : Evidence from a Systematic Review and a Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 76(8), 603-615. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.005>
- Coles, M. G. H., Scheffers, M. K., & Holroyd, C. B. (2001). Why is there an ERN/Ne on correct trials? Response representations, stimulus-related components, and the theory of error-processing. *Biological Psychology*, 56(3), 173-189. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(01\)00076-X](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(01)00076-X)
- Conners, C. K. (1969). A Teacher Rating Scale for Use in Drug Studies with Children. *American Journal of Psychiatry*, 126(6), 884-888. <https://doi.org/10.1176/ajp.126.6.884>

- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U–Shaped Dopamine Actions on Human Working Memory and Cognitive Control. *Biological Psychiatry*, *69*(12), e113-e125.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>
- Cools, R., Froböse, M., Aarts, E., & Hofmans, L. (2019). Dopamine and the motivation of cognitive control. *Handbook of Clinical Neurology*, *163*, 123-143. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00007-0>
- Corbetta, M., Miezin, F., Shulman, G., & Petersen, S. (1993). A PET study of visuospatial attention. *The Journal of Neuroscience*, *13*(3), 1202-1226. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-03-01202.1993>
- Corbetta, M., Kincade, J. M., Ollinger, J. M., McAvoy, M. P., & Shulman, G. L. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature Neuroscience*, *3*(3), 292-297. <https://doi.org/10.1038/73009>
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The Reorienting System of the Human Brain : From Environment to Theory of Mind. *Neuron*, *58*(3), 306-324.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(3), 201-215. <https://doi.org/10.1038/nnr755>
- Cortese, S. (2015). Sleep and ADHD : What we know and what we do not know. *Sleep Medicine*, *16*(1), 5-6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.10.003>
- Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Buitelaar, J., Daley, D., Dittmann, R. W., Holtmann, M., Santosh, P., Stevenson, J., Stringaris, A., Zuddas, A., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2015). Cognitive Training for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *54*(3), 164-174.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.12.010>
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M. P., & Castellanos, F. X. (2012). Toward Systems Neuroscience of ADHD : A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies. *American Journal of Psychiatry*, *169*(10), 1038-1055.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11101521>
- Crone, E. A., & Dahl, R. E. (2012). Understanding adolescence as a period of social–affective

engagement and goal flexibility. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(9), 636-650.

<https://doi.org/10.1038/nrn3313>

Crone, E. A., Jennings, J. R., & van der Molen, M. W. (2003). Sensitivity to interference and response contingencies in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(2), 214-226. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00115>

Cubillo, A., Halari, R., Smith, A. B., Taylor, E., & Rubia, K. (2012). A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex*, 48(2), 194-215. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.04.007>

Cubillo, A., Smith, A. B., Barrett, N., Giampietro, V., Brammer, M. J., Simmons, A., & Rubia, K. (2014). Shared and Drug-Specific Effects of Atomoxetine and Methylphenidate on Inhibitory Brain Dysfunction in Medication-Naive ADHD Boys. *Cerebral Cortex*, 24(1), 174-185. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs296>

Cudo, A., Francuz, P., Augustynowicz, P., & Stróžak, P. (2018). The Effects of Arousal and Approach Motivated Positive Affect on Cognitive Control. An ERP Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 320. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00320>

Cunillera, T., Fuentemilla, L., Brignani, D., Cucurell, D., & Miniussi, C. (2014). A Simultaneous Modulation of Reactive and Proactive Inhibition Processes by Anodal tDCS on the Right Inferior Frontal Cortex. *PLoS ONE*, 9(11), e113537. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113537>

## D

---

De Jong, R., Liang, C.-C., & Lauber, E. (1994). Conditional and unconditional automaticity : A dual-process model of effects of spatial stimulus-response correspondence. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20(4), 731-750. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.20.4.731>

Deci, E. L., Koestner, R., & Ryan, R. M. (1999). A meta-analytic review of experiments examining the effects of extrinsic rewards on intrinsic motivation. *Psychological bulletin*, 125(6), 627.

Deci, E. L., & Ryan, R. M. (2000). The " what" and " why" of goal pursuits : Human needs and the self-determination of behavior. *Psychological inquiry*, 11(4), 227-268.

Deci, E. L., & Ryan, R. M. (2010). Intrinsic motivation. *The corsini encyclopedia of psychology*, 1-2.

- del Campo, N., Chamberlain, S. R., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2011). The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *69*(12), e145-e157.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.036>
- Demurie, E., Roeyers, H., Wiersema, J. R., & Sonuga-Barke, E. (2016). No Evidence for Inhibitory Deficits or Altered Reward Processing in ADHD : Data From a New Integrated Monetary Incentive Delay Go/No-Go Task. *Journal of Attention Disorders*, *20*(4), 353-367.  
<https://doi.org/10.1177/1087054712473179>
- DeYoung, C. G., Cicchetti, D., Rogosch, F. A., Gray, J. R., Eastman, M., & Grigorenko, E. L. (2011). Sources of cognitive exploration : Genetic variation in the prefrontal dopamine system predicts Openness/Intellect. *Journal of Research in Personality*, *45*(4), 364-371.  
<https://doi.org/10.1016/j.jrp.2011.04.002>
- Dickstein, S. G., Bannon, K., Xavier Castellanos, F., & Milham, M. P. (2006). The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder : An ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *47*(10), 1051-1062. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01671.x>
- Duncan, J. (1986). Consistent and varied training in the theory of automatic and controlled information processing. *Cognition*, *23*(3), 279-284. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(86\)90036-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(86)90036-3)
- Duric, N. S., Assmus, J., Gundersen, D., & Elgen, I. B. (2012). Neurofeedback for the treatment of children and adolescents with ADHD : A randomized and controlled clinical trial using parental reports. *BMC Psychiatry*, *12*(1), 107. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-107>
- Durston, S., Fossella, J. A., Mulder, M. J., Casey, B. J., Ziermans, T. B., Vessaz, M. N., & Van Engeland, H. (2008). Dopamine Transporter Genotype Conveys Familial Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Through Striatal Activation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *47*(1), 61-67. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31815a5f17>
- Durston, S., van Belle, J., & de Zeeuw, P. (2011). Differentiating Frontostriatal and Fronto-Cerebellar Circuits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *69*(12), 1178-1184.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.037>

---

## E

- Egner, T. (2007). Congruency sequence effects and cognitive control. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *7*(4), 380-390. <https://doi.org/10.3758/CABN.7.4.380>

- Egner, T., & Gruzelier, J. H. (2004). EEG Biofeedback of low beta band components : Frequency-specific effects on variables of attention and event-related brain potentials. *Clinical Neurophysiology*, 115(1), 131-139. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00353-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00353-5)
- Ellison-Wright, I., Ellison-Wright, Z., & Bullmore, E. (2008). Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 8(1), 51. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-51>
- Emond, V., Joyal, C., & Poissant, H. (2009). Neuroanatomie structurelle et fonctionnelle du trouble déficitaire d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). *L'Encéphale*, 35(2), 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2008.01.005>
- Enriquez-Geppert, S., Smit, D., Pimenta, M. G., & Arns, M. (2019). Neurofeedback as a Treatment Intervention in ADHD : Current Evidence and Practice. *Current Psychiatry Reports*, 21(6), 46. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1021-4>
- Epstein, J. N., & Loren, R. E. (2013). Changes in the definition of ADHD in DSM-5 : Subtle but important. *Neuropsychiatry*, 3(5), 455-458. <https://doi.org/10.2217/npv.13.59>
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16(1), 143-149. <https://doi.org/10.3758/BF03203267>

---

## F

- Fabiano, G. A., Pelham, W. E., Coles, E. K., Gnagy, E. M., Chronis-Tuscano, A., & O'Connor, B. C. (2009). A meta-analysis of behavioral treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review*, 29(2), 129-140. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.11.001>
- Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S., & Hohnsbein, J. (2000). ERP components on reaction errors and their functional significance : A tutorial. *Biological Psychology*, 51(2-3), 87-107. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(99\)00031-9](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(99)00031-9)
- Fan, J., Flombaum, J. I., McCandliss, B. D., Thomas, K. M., & Posner, M. I. (2003). Cognitive and Brain Consequences of Conflict. *NeuroImage*, 18(1), 42-57. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1319>
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder : A meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, 36(2), 159-165. <https://doi.org/10.1017/S003329170500471X>

- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 562-575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
- Faraone, S. V., Sergeant, J., Gillberg, C., & Biederman, J. (2003). The worldwide prevalence of ADHD : Is it an American condition? *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 2(2), 104-113.
- Fassbender, C., & Schweitzer, J. B. (2006). Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clinical Psychology Review*, 26(4), 445-465. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.01.003>
- Fassbender, C., Zhang, H., Buzy, W. M., Cortes, C. R., Mizuiri, D., Beckett, L., & Schweitzer, J. B. (2009). A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD. *Brain Research*, 1273, 114-128. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.070>
- Feinstein, A. R. (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, 23(7), 455-468. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8)
- Filipek, P. A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Kennedy, D. N., & Biederman, J. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48(3), 589-601. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.3.589>
- Fluchère, F., Burle, B., Vidal, F., van den Wildenberg, W., Witjas, T., Eusebio, A., Azulay, J.-P., & Hasbroucq, T. (2018). Subthalamic nucleus stimulation, dopaminergic treatment and impulsivity in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 117, 167-177. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.02.016>
- Fluchère, F., Deveaux, M., Burle, B., Vidal, F., van den Wildenberg, W. P. M., Witjas, T., Eusebio, A., Azulay, J.-P., & Hasbroucq, T. (2015). Dopa therapy and action impulsivity : Subthreshold error activation and suppression in Parkinson's disease. *Psychopharmacology*, 232(10), 1735-1746. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3805-x>
- Folstein, J. R., & Van Petten, C. (2007). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP : A review. *Psychophysiology*, 45(1), 152-170. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00602.x>
- Forstmann, B. U., Dutilh, G., Brown, S., Neumann, J., von Cramon, D. Y., Ridderinkhof, K. R., & Wagenmakers, E.-J. (2008). Striatum and pre-SMA facilitate decision-making under time

pressure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(45), 17538-17542.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0805903105>

Forstmann, B.U., van den Wildenberg, W. P. M., & Ridderinkhof, K. R. (2008). Neural Mechanisms, Temporal Dynamics, and Individual Differences in Interference Control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(10), 1854-1865. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20122>

Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). From The Cover : The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(27), 9673-9678.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>

Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations : An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human Brain Mapping*, 26(1), 15-29. <https://doi.org/10.1002/hbm.20113>

Fransson, P. (2006). How default is the default mode of brain function? *Neuropsychologia*, 44(14), 2836-2845. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.017>

## G

---

Galvan, (2010). Adolescent development of the reward system. *Frontiers in Human Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.006.2010>

Galvan, A., Hare, T. A., Parra, C. E., Penn, J., Voss, H., Glover, G., & Casey, B. J. (2006). Earlier Development of the Accumbens Relative to Orbitofrontal Cortex Might Underlie Risk-Taking Behavior in Adolescents. *Journal of Neuroscience*, 26(25), 6885-6892. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1062-06.2006>

Garon, N., Bryson, S. E., & Smith, I. M. (2008). Executive function in preschoolers : A review using an integrative framework. *Psychological Bulletin*, 134(1), 31-60. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.134.1.31>

Gbadeyan, O., McMahon, K., Steinhauser, M., & Meinzer, M. (2016). Stimulation of Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Adaptive Cognitive Control : A High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Study. *The Journal of Neuroscience*, 36(50), 12530-12536. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2450-16.2016>

Geissler, J., Romanos, M., Hegerl, U., & Hensch, T. (2014). Hyperactivity and sensation seeking as autoregulatory attempts to stabilize brain arousal in ADHD and mania? *ADHD Attention Deficit*

- and Hyperactivity Disorders*, 6(3), 159-173. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0144-z>
- Geurts, H. M., Luman, M., & van Meel, C. S. (2008). What's in a game : The effect of social motivation on interference control in boys with ADHD and autism spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(8), 848-857. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01916.x>
- Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Schlamp, D., Kratz, O., Studer, P., Rothenberger, A., Moll, G. H., & Heinrich, H. (2010). Neurofeedback training in children with ADHD : 6-month follow-up of a randomised controlled trial. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19(9), 715-724. <https://doi.org/10.1007/s00787-010-0109-5>
- Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Vogel, C., Schlamp, D., Kratz, O., Studer, P., Rothenberger, A., Moll, G. H., & Heinrich, H. (2009). Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(7), 780-789. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.02033.x>
- Gizer, I. R., Ficks, C., & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD : A meta-analytic review. *Human Genetics*, 126(1), 51-90. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>
- Goldstein, S., & Goldstein, M. (1990). *Managing attention disorders in children : A guide for practitioners* John Wiley & Sons.
- Gomez, L., Cajko, F., Hernandez-Garcia, L., Grbic, A., & Michielssen, E. (2013). Numerical Analysis and Design of Single-Source Multicoil TMS for Deep and Focused Brain Stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(10), 2771-2782. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2264632>
- Graham, J., Buitelaar, J., Coghill, D., Danckaerts, M., Dittmann, R. W., Döpfner, M., Hamilton, R., Hollis, C., Holtmann, M., Hulpke-Wette, M., Lecendreux, M., Rosenthal, E., Rothenberger, A., Santosh, P., Sergeant, J., Simonoff, E., Sonuga-Barke, E., Wong, I. C. K., Zuddas, A., ... for the European Guidelines Group. (2011). European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20(1), 17-37. <https://doi.org/10.1007/s00787-010-0140-6>
- Groom, M. J., Scerif, G., Liddle, P. F., Batty, M. J., Liddle, E. B., Roberts, K. L., Cahill, J. D., Liotti, M., & Hollis, C. (2010). Effects of Motivation and Medication on Electrophysiological Markers of Response Inhibition in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 67(7), 624-631. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.029>

Gupta, N., & Aron, A. R. (2011). Urges for food and money spill over into motor system excitability before action is taken : Urges modulate motor excitability. *European Journal of Neuroscience*, 33(1), 183-188. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07510.x>

## H

---

Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The reward circuit : Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4-26.

Hahn, B., Wolkenberg, F. A., Ross, T. J., Myers, C. S., Heishman, S. J., Stein, D. J., Kurup, P. K., & Stein, E. A. (2008). Divided versus selective attention : Evidence for common processing mechanisms. *Brain Research*, 1215, 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.058>

Hampshire, A., Chamberlain, S. R., Monti, M. M., Duncan, J., & Owen, A. M. (2010). The role of the right inferior frontal gyrus : Inhibition and attentional control. *NeuroImage*, 50(3), 1313-1319. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.109>

Hanisch, C., Konrad, K., Günther, T., & Herpertz-Dahlmann, B. (2004). Age-dependent neuropsychological deficits and effects of methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder : A comparison of pre- and grade-school children. *Journal of Neural Transmission*, 111(7). <https://doi.org/10.1007/s00702-003-0056-0>

Hart, H., Radua, J., Nakao, T., Mataix-Cols, D., & Rubia, K. (2013). Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder : Exploring Task-Specific, Stimulant Medication, and Age Effects. *JAMA Psychiatry*, 70(2), 185. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.277>

Hasbroucq, T., Burle, B., Akamatsu, M., Vidal, F., & Possamai, C.-A. (2001). An electromyographic investigation of the effect of stimulus-response mapping on choice reaction time. *Psychophysiology*, 38(1), 157-162. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3810157>

Hasbroucq, T., Burle, B., Bonnet, M., Possamaï, C.-A., & Vidal, F. (2002). Dynamics of the data processing sensorimotrice : Contribution of electrophysiology. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue Canadienne de Psychologie Expérimentale*, 56(2), 75-97. <https://doi.org/10.1037/h0087387>

Hasbroucq, T., Mouret, I., Seal, J., & Akamatsu, M. (1995). Finger Pairings in Two-Choice Reaction Time Tasks : Does the Between-Hands Advantage Reflect Response Preparation? *Journal of Motor Behavior*, 27(3), 251-262. <https://doi.org/10.1080/00222895.1995.9941715>

- Hasbroucq, T., Possamaï, C.-A., Bonnet, M., & Vidal, F. (1999). Effect of the irrelevant location of the response signal on choice reaction time : An electromyographic study in humans. *Psychophysiology*, 36(4), 522-526. <https://doi.org/10.1017/S0048577299001602>
- Hazeltine, E., Ruthruff, E., & Remington, R. (2006). The role of input and output modality pairings in dual-task performance : Evidence for content-dependent central interference. *Cognitive Psychology*, 52(4), 291-345. <https://doi.org/10.1016/j.cogpsych.2005.11.001>
- Hazeltine, E., Poldrack, R., & Gabrieli, J. D. E. (2000). Neural Activation During Response Competition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(supplement 2), 118-129. <https://doi.org/10.1162/089892900563984>
- Hazeltine, E., & Ruthruff, E. (2006). Modality pairing effects and the response selection bottleneck. *Psychological Research*, 70(6), 504-513. <https://doi.org/10.1007/s00426-005-0017-3>
- Hazeltine, E., Teague, D., & Ivry, R. B. (2002). Simultaneous dual-task performance reveals parallel response selection after practice. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 28(3), 527-545. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.28.3.527>
- Hegerl, U., Sander, C., Olbrich, S., & Schoenknecht, P. (2009). Are Psychostimulants a Treatment Option in Mania? *Pharmacopsychiatry*, 42(05), 169-174. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1220888>
- Hegerl, U., & Hensch, T. (2014). The vigilance regulation model of affective disorders and ADHD. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 44, 45-57. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.008>
- Hegerl, U., Himmerich, H., Engmann, B., & Hensch, T. (2010). Mania and attention-deficit/hyperactivity disorder : Common symptomatology, common pathophysiology and common treatment?: *Current Opinion in Psychiatry*, 23(1), 1-7. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328331f694>
- Hendry, A., Jones, E. J. H., & Charman, T. (2016). Executive function in the first three years of life : Precursors, predictors and patterns. *Developmental Review*, 42, 1-33. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2016.06.005>
- Hillyard, S. A. (1993). Electrical and magnetic brain recordings : Contributions to cognitive neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*, 3(2), 217-224. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(93\)90213-I](https://doi.org/10.1016/0959-4388(93)90213-I)
- Hoekzema, E., Carmona, S., Ramos-Quiroga, J. A., Canals, C., Moreno, A., Fernández, V. R., Picado,

- M., Bosch, R., Duñó, L., Soliva, J. C., Rovira, M., Bulbena, A., Tobeña, A., Casas, M., & Vilarroya, O. (2014). Stimulant drugs trigger transient volumetric changes in the human ventral striatum. *Brain Structure and Function*, *219*(1), 23-34. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0481-7>
- Holroyd, C. B., & Yeung, N. (2012). Motivation of extended behaviors by anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*, *16*(2), 122-128.
- Homack, S., & Riccio, C. A. (2004). A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop Color and Word Test with children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(6), 725-743. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2003.09.003>
- Hommel, B. (1994). Spontaneous decay of response-code activation. *Psychological Research*, *56*(4), 261-268. <https://doi.org/10.1007/BF00419656>
- Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schweren, L. S. J., van Hulzen, K. J. E., Medland, S. E., Shumskaya, E., Jahanshad, N., Zeeuw, P. de, Szekely, E., Sudre, G., Wolfers, T., Onnink, A. M. H., Dammers, J. T., Mostert, J. C., Vives-Gilabert, Y., Kohls, G., ... Franke, B. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults : A cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *4*(4), 310-319. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4)
- Huang-Pollock, C., Ratcliff, R., McKoon, G., Shapiro, Z., Weigard, A., & Galloway-Long, H. (2017). Using the Diffusion Model to Explain Cognitive Deficits in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *45*(1), 57-68. <https://doi.org/10.1007/s10802-016-0151-y>
- Huizenga, H. M., van Bers, B. M., Plat, J., van den Wildenberg, W. P.M., & van der Molen, M. W. (2009). Task complexity enhances response inhibition deficits in childhood and adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *Biological psychiatry*, *65*(1), 39-45. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.021>
- Husain, M., & Mehta, M. A. (2011). Cognitive enhancement by drugs in health and disease. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(1), 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.002>
- 
- Indredavik, M. S. (2004). Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *89*(5), F445-F450.

<https://doi.org/10.1136/adc.2003.038943>

Ivanov, I., Bansal, R., Hao, X., Zhu, H., Kellendonk, C., Miller, L., Sanchez-Pena, J., Miller, A. M., Chakravarty, M. M., Klahr, K., Durkin, K., Greenhill, L. L., & Peterson, B. S. (2010). Morphological Abnormalities of the Thalamus in Youths With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 167(4), 397-408.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030398>

## J

---

Jacoby, L. L. (1991). A process dissociation framework : Separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of Memory and Language*, 30(5), 513-541. [https://doi.org/10.1016/0749-596X\(91\)90025-F](https://doi.org/10.1016/0749-596X(91)90025-F)

Jimura, K., Locke, H. S., & Braver, T. S. (2010). Prefrontal cortex mediation of cognitive enhancement in rewarding motivational contexts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(19), 8871-8876. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002007107>

Jonkman, L. M., Kemner, C., Verbaten, M. N., Van Engeland, H., Kenemans, J. L., Camfferman, G., Buitelaar, J. K., & Koelega, H. S. (1999). Perceptual and response interference in children with attention-deficit hyperactivity disorder, and the effects of methylphenidate. *Psychophysiology*, 36(4), 419-429.

Jonkman, L. M., van Melis, Jessica. J. M., Kemner, C., & Markus, C. R. (2007). Methylphenidate improves deficient error evaluation in children with ADHD : An event-related brain potential study. *Biological Psychology*, 76(3), 217-229. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.08.004>

## K

---

Kahneman, D. (1973). *Attention and effort*. Prentice Hall.

Kapogiannis, D., Campion, P., Grafman, J., & Wassermann, E. M. (2008). Reward-related activity in the human motor cortex. *European Journal of Neuroscience*, 27(7), 1836-1842.  
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06147.x>

Kempton, S., Vance, A., Maruff, P., Luk, E., Costin, J., & Pantelis, C. (1999). Executive function and attention deficit hyperactivity disorder : Stimulant medication and better executive function performance in children. *Psychological Medicine*, 29(3), 527-538.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291799008338>

Killeen, P. R. (2013). Absent without leave; a neuroenergetic theory of mind wandering. *Frontiers in*

*Psychology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00373>

- Killeen, P. R., Russell, V. A., & Sergeant, J. A. (2013). A behavioral neuroenergetics theory of ADHD. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(4), 625-657.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.011>
- Kiss, M., Driver, J., & Eimer, M. (2009). Reward Priority of Visual Target Singletons Modulates Event-Related Potential Signatures of Attentional Selection. *Psychological Science*, 20(2), 245-251.  
<https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02281.x>
- Klein, P.-A., Olivier, E., & Duque, J. (2012). Influence of Reward on Corticospinal Excitability during Movement Preparation. *Journal of Neuroscience*, 32(50), 18124-18136.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1701-12.2012>
- Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W., & Hommer, D. (2001). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, 21(16), RC159.
- Knutson, B., Westdorp, A., Kaiser, E., & Hommer, D. (2000). fMRI Visualization of Brain Activity during a Monetary Incentive Delay Task. *NeuroImage*, 12(1), 20-27.  
<https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0593>
- Konrad, K., & Eickhoff, S. B. (2010). Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, 31(6), 904-916. <https://doi.org/10.1002/hbm.21058>
- Konrad, K., Gauggel, S., Manz, A., & Schöll, M. (2000). Lack of Inhibition : A Motivational Deficit in Children With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Children With Traumatic Brain Injury. *Child Neuropsychology*, 6(4), 286-296. <https://doi.org/10.1076/chin.6.4.286.3145>
- Konrad, K., Günther, T., Hanisch, C., & Herpertz-Dahlmann, B. (2004). Differential Effects of Methylphenidate on Attentional Functions in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43(2), 191-198.  
<https://doi.org/10.1097/00004583-200402000-00015>
- Kooistra, L., Crawford, S., Gibbard, B., Ramage, B., & Kaplan, B. J. (2010). Differentiating attention deficits in children with fetal alcohol spectrum disorder or attention-deficit-hyperactivity disorder : Attention Deficits in Fetal Alcohol Spectrum Disorder and ADHD. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(2), 205-211. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03352.x>
- Kornblum, S. (1994). The way irrelevant dimensions are processed depends on what they overlap

- with : The case of Stroop- and Simon-like stimuli. *Psychological Research*, 56(3), 130-135.  
<https://doi.org/10.1007/BF00419699>
- Kornblum, S., Hasbroucq, T., & Osman, A. (1990). Dimensional overlap : Cognitive basis for stimulus-response compatibility--A model and taxonomy. *Psychological Review*, 97(2), 253-270.  
<https://doi.org/10.1037/0033-295X.97.2.253>
- Kortekaas-Rijlaarsdam, A. F., Luman, M., Sonuga-Barke, E., & Oosterlaan, J. (2019). Does methylphenidate improve academic performance? A systematic review and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28(2), 155-164. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1106-3>
- Kouneiher, F., Charron, S., & Koechlin, E. (2009). Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex. *Nature neuroscience*, 12(7), 939-945.
- Kowalczyk, O. S., Cubillo, A. I., Smith, A., Barrett, N., Giampietro, V., Brammer, M., Simmons, A., & Rubia, K. (2019). Methylphenidate and atomoxetine normalise fronto-parietal underactivation during sustained attention in ADHD adolescents. *European Neuropsychopharmacology*, 29(10), 1102-1116. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.07.139>
- Krawczyk, D. C., Gazzaley, A., & D'Esposito, M. (2007). Reward modulation of prefrontal and visual association cortex during an incentive working memory task. *Brain Research*, 1141, 168-177.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.01.052>
- Krebs, R. M., Boehler, C. N., & Woldorff, M. G. (2010). The influence of reward associations on conflict processing in the Stroop task. *Cognition*, 117(3), 341-347.  
<https://doi.org/10.1016/j.cognition.2010.08.018>
- 
- Langleben, D. D., Monterosso, J., Elman, I., Ash, B., Krikorian, G., & Austin, G. (2006). Effect of methylphenidate on Stroop Color–Word task performance in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 141(3), 315-320.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.09.007>
- Langley, K., Rice, F., van den Bree, M. B. M., & Thapar, A. (2005). Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatrica*, 57(6), 359-371.
- Lansbergen, M. M., Kenemans, J. L., & van Engeland, H. (2007). Stroop interference and attention-

- deficit/hyperactivity disorder : A review and meta-analysis. *Neuropsychology*, 21(2), 251-262.  
<https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.2.251>
- Large, E. W., & Jones, M. R. (1999). The dynamics of attending : How people track time-varying events. *Psychological Review*, 106(1), 119-159. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.106.1.119>
- Laucht, M., Skowronek, M. H., Becker, K., Schmidt, M. H., Esser, G., Schulze, T. G., & Rietschel, M. (2007). Interacting Effects of the Dopamine Transporter Gene and Psychosocial Adversity on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms Among 15-Year-Olds From a High-Risk Community Sample. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 585.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.585>
- Leotti, L. A., & Wager, T. D. (2010). Motivational influences on response inhibition measures. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 36(2), 430-447.  
<https://doi.org/10.1037/a0016802>
- Leung, H.-C., & Cai, W. (2007). Common and Differential Ventrolateral Prefrontal Activity during Inhibition of Hand and Eye Movements. *Journal of Neuroscience*, 27(37), 9893-9900.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2837-07.2007>
- Liddle, E. B., Hollis, C., Batty, M. J., Groom, M. J., Totman, J. J., Liotti, M., Scerif, G., & Liddle, P. F. (2011). Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD : Effects of motivation and methylphenidate: Default mode network modulation in ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(7), 761-771. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02333.x>
- Lien, M.-C., Schweickert, R., & Proctor, R. W. (2003). Task switching and response correspondence in the psychological refractory period paradigm. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 29(3), 692-712. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.29.3.692>
- Linnet, K. M. (2006). Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Archives of Disease in Childhood*, 91(8), 655-660. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.088872>
- Linssen, A. M. W., Sambeth, A., Vuurman, E. F. P. M., & Riedel, W. J. (2014). Cognitive effects of methylphenidate in healthy volunteers : A review of single dose studies. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(06), 961-977.  
<https://doi.org/10.1017/S1461145713001594>
- López, V., López-Calderón, J., Ortega, R., Kreither, J., Carrasco, X., Rothhammer, P., Rothhammer, F.,

Rosas, R., & Aboitiz, F. (2006). Attention-deficit hyperactivity disorder involves differential cortical processing in a visual spatial attention paradigm. *Clinical Neurophysiology*, 117(11), 2540-2548. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.07.313>

Losier, B. J., McGrath, P. J., & Klein, R. M. (1996). Error Patterns on the Continuous Performance Test in Non-Medicated and Medicated Samples of Children With and Without ADHD : A Meta-Analytic Review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(8), 971-987. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1996.tb01494.x>

Lussier, F., Giraudet Lelong, F., CENOP, & CRAN. (2013). *PIFAM: Programme d'intervention sur les fonctions attentionnelles et métacognitives*. France : IRP.

## M

---

Ma, I., van Holstein, M., Mies, G. W., Mennes, M., Buitelaar, J., Cools, R., Cillessen, A. H. N., Krebs, R. M., & Scheres, A. (2016). Ventral striatal hyperconnectivity during rewarded interference control in adolescents with ADHD. *Cortex*, 82, 225-236. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.05.021>

McCann, R. S., & Johnston, J. C. (1992). Locus of the single-channel bottleneck in dual-task interference. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 18(2), 471-484. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.18.2.471>

McCarthy, H., Skokauskas, N., & Frodl, T. (2014). Identifying a consistent pattern of neural function in attention deficit hyperactivity disorder : A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(4), 869-880. <https://doi.org/10.1017/S0033291713001037>

Medina, J. A., Netto, T. L. B., Muszkat, M., Medina, A. C., Botter, D., Orbetelli, R., Scaramuzza, L. F. C., Sinnes, E. G., Vilela, M., & Miranda, M. C. (2010). Exercise impact on sustained attention of ADHD children, methylphenidate effects. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2(1), 49-58. <https://doi.org/10.1007/s12402-009-0018-y>

Mehta, M. A., Owen, A. M., Sahakian, B. J., Mavaddat, N., Pickard, J. D., & Robbins, T. W. (2000). Methylphenidate Enhances Working Memory by Modulating Discrete Frontal and Parietal Lobe Regions in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience*, 20(6), RC65. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-06-j0004.2000>

Meisel, V., Servera, M., Garcia-Banda, G., Cardo, E., & Moreno, I. (2013). Neurofeedback and standard pharmacological intervention in ADHD : A randomized controlled trial with six-month

- follow-up. *Biological Psychology*, *94*(1), 12-21.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.04.015>
- Melara, R. D., Wang, H., Vu, K.-P. L., & Proctor, R. W. (2008). Attentional origins of the Simon effect : Behavioral and electrophysiological evidence. *Brain Research*, *1215*, 147-159.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.026>
- Meyer, D. E., & Kieras, D. E. (1997a). A computational theory of executive cognitive processes and multiple-task performance : Part I. Basic mechanisms. *Psychological Review*, *104*(1), 3-65.  
<https://doi.org/10.1037/0033-295X.104.1.3>
- Meyer, D. E., & Kieras, D. E. (1997b). A computational theory of executive cognitive processes and multiple-task performance : Part 2. Accounts of psychological refractory-period phenomena. *Psychological Review*, *104*(4), 749-791. <https://doi.org/10.1037//0033-295X.104.4.749>
- Mick, E., & Faraone, S. V. (2008). Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *17*(2), 261-284.  
<https://doi.org/10.1016/j.chc.2007.11.011>
- Micoulaud-Franchi, J.-A., Bat-Pitault, F., Cermolacce, M., & Vion-Dury, J. (2011). Neurofeedback dans le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité : De l'efficacité à la spécificité de l'effet neurophysiologique. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, *169*(3), 200-208.  
<https://doi.org/10.1016/j.amp.2011.02.007>
- Millichap, J. G., & Yee, M. M. (2012). The Diet Factor in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *PEDIATRICS*, *129*(2), 330-337. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2199>
- Milner, D., & Goodale, M. (1995). *The Visual Brain in Action*. Oxford University Press.  
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198524724.001.0001>
- Molina, B. S. G., Hinshaw, S. P., Swanson, J. M., Arnold, L. E., Vitiello, B., Jensen, P. S., Epstein, J. N., Hoza, B., Hechtman, L., Abikoff, H. B., Elliott, G. R., Greenhill, L. L., Newcorn, J. H., Wells, K. C., Wigal, T., Gibbons, R. D., Hur, K., & Houck, P. R. (2009). The MTA at 8 Years : Prospective Follow-up of Children Treated for Combined-Type ADHD in a Multisite Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *48*(5), 484-500.  
<https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e31819c23d0>
- Mooshagian, E., Keisler, A., Zimmermann, T., Schweickert, J. M., & Wassermann, E. M. (2015). Modulation of corticospinal excitability by reward depends on task framing. *Neuropsychologia*,

68, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.12.021>

Moscovitch, M. (1992). Memory and Working-with-Memory : A Component Process Model Based on Modules and Central Systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*(3), 257-267.

<https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.3.257>

Mostofsky, S. H., & Simmonds, D. J. (2008). Response Inhibition and Response Selection : Two Sides of the Same Coin. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(5), 751-761.

<https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20500>

Mullane, J. C., Corkum, P. V., Klein, R. M., & McLaughlin, E. (2009). Interference Control in Children with and without ADHD : A Systematic Review of Flanker and Simon Task Performance. *Child Neuropsychology*, *15*(4), 321-342. <https://doi.org/10.1080/09297040802348028>

---

## N

Näätänen, R., & Picton, T. (1987). The N1 Wave of the Human Electric and Magnetic Response to Sound : A Review and an Analysis of the Component Structure. *Psychophysiology*, *24*(4), 375-425. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1987.tb00311.x>

Nakanishi, Y., Ota, T., Iida, J., Yamamuro, K., Kishimoto, N., Okazaki, K., & Kishimoto, T. (2017). Differential therapeutic effects of atomoxetine and methylphenidate in childhood attention deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, *11*(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s13034-017-0163-6>

Nakao, T., Radua, J., Rubia, K., & Mataix-Cols, D. (2011). Gray Matter Volume Abnormalities in ADHD : Voxel-Based Meta-Analysis Exploring the Effects of Age and Stimulant Medication. *American Journal of Psychiatry*, *168*(11), 1154-1163.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020281>

Navalpakkam, V., Koch, C., Rangel, A., & Perona, P. (2010). Optimal reward harvesting in complex perceptual environments. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(11), 5232-5237. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911972107>

Navon, D. (1984). Resources—A theoretical soup stone? *Psychological Review*, *91*(2), 216-234.

<https://doi.org/10.1037/0033-295X.91.2.216>

Navon, D., & Gopher, D. (1979). On the economy of the human-processing system. *Psychological Review*, *86*(3), 214-255. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.86.3.214>

- Navon, D., & Miller, J. (1987). Role of outcome conflict in dual-task interference. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 13(3), 435-448.  
<https://doi.org/10.1037/0096-1523.13.3.435>
- Navon, D., & Miller, J. (2002). Queuing or Sharing? A Critical Evaluation of the Single-Bottleneck Notion. *Cognitive Psychology*, 44(3), 193-251. <https://doi.org/10.1006/cogp.2001.0767>
- Nazari, M. A., Querne, L., Broca, A. D., & Berquin, P. (2011). Effectiveness of EEG Biofeedback as Compared with Methylphenidate in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A Cincial Out-Come Study. *Neuroscience and Medicine*, 2(2), 78-86.  
<https://doi.org/10.4236/nm.2011.22012>
- Nejati, V., Salehinejad, M. A., Nitsche, M. A., Najian, A., & Javadi, A.-H. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation Improves Executive Dysfunctions in ADHD : Implications for Inhibitory Control, Interference Control, Working Memory, and Cognitive Flexibility. *Journal of Attention Disorders*, 24(13),1928-1943. <https://doi.org/10.1177/1087054717730611>
- Nichols, S. L., & Waschbusch, D. A. (2003). A Review of the Validity of Laboratory Cognitive Tasks Used to Assess Symptoms of ADHD. *Child Psychiatry and Human Development*, 34(4), 297-315. <https://doi.org/10.1023/B:CHUD.0000020681.06865.97>
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., Blom, J., Band, G. P. H., & Kok, A. (2001). Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors : Evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology*, 38(5), 752-760. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3850752>
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task : Effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(1), 17-26. <https://doi.org/10.3758/CABN.3.1.17>
- Nigg, J. T. (2001). Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychological Bulletin*, 127(5), 571-598.  
<https://doi.org/10.1037/0033-2909.127.5.571>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633-639.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Norman, L. J., Carlisi, C., Lukito, S., Hart, H., Mataix-Cols, D., Radua, J., & Rubia, K. (2016).

Structural and Functional Brain Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder : A Comparative Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 73(8), 815-825. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0700>

## O

---

- O'Connell, R. G., Bellgrove, M. A., Dockree, P. M., Lau, A., Fitzgerald, M., & Robertson, I. H. (2008). Self-Alert Training : Volitional modulation of autonomic arousal improves sustained attention. *Neuropsychologia*, 46(5), 1379-1390. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.018>
- O'Toole, K., Abramowitz, A., Morris, R., & Dulcan, M. (1997). Effects of Methylphenidate on Attention and Nonverbal Learning in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(4), 531-538. <https://doi.org/10.1097/00004583-199704000-00016>

## P

---

- Padmala, S., & Pessoa, L. (2011). Reward Reduces Conflict by Enhancing Attentional Control and Biasing Visual Cortical Processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(11), 3419-3432. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00011](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00011)
- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W., & Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(1), 256-259. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.1.256>
- Pashler, H. (1984). Processing stages in overlapping tasks : Evidence for a central bottleneck. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 10(3), 358-377. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.10.3.358>
- Pashler, H., & Johnston, J. C. (1989). Chronometric Evidence for Central Postponement in Temporally Overlapping Tasks. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 41(1), 19-45. <https://doi.org/10.1080/14640748908402351>
- Pauls, A. M., O'Daly, O. G., Rubia, K., Riedel, W. J., Williams, S. C. R., & Mehta, M. A. (2012). Methylphenidate Effects on Prefrontal Functioning During Attentional-Capture and Response Inhibition. *Biological Psychiatry*, 72(2), 142-149. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.03.028>
- Perri, R. L. (2020). Is there a proactive and a reactive mechanism of inhibition? Towards an executive account of the attentional inhibitory control model. *Behavioural Brain Research*, 377, 112243.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112243>

Perri, R. L., Berchicci, M., Lucci, G., Spinelli, D., & Di Russo, F. (2015). The premotor role of the prefrontal cortex in response consistency. *Neuropsychology*, *29*(5), 767-775.

<https://doi.org/10.1037/neu0000168>

Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The Attention System of the Human Brain : 20 Years After.

*Annual Review of Neuroscience*, *35*(1), 73-89. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>

Peterson, B. S., Potenza, M. N., Wang, Z., Zhu, H., Martin, A., Marsh, R., Plessen, K. J., & Yu, S.

(2009). An fMRI Study of the Effects of Psychostimulants on Default-Mode Processing During Stroop Task Performance in Youths With ADHD. *American Journal of Psychiatry*, *166*(11),

1286-1294. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08050724>

Philippe, J., & Boncour, G. P. (1905). *Les anomalies mentales chez les écoliers*. Alcan.

Polanczyk, G. V., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The Worldwide

Prevalence of ADHD : A Systematic Review and Metaregression Analysis. *American Journal of Psychiatry*, *164*(6), 942-948. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>

Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades : An updated systematic review and meta-regression analysis.

*International Journal of Epidemiology*, *43*(2), 434-442. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt261>

Posner, J., Maia, T. V., Fair, D., Peterson, B. S., Sonuga-Barke, E. J., & Nagel, B. J. (2011). The attenuation of dysfunctional emotional processing with stimulant medication : An fMRI study of adolescents with ADHD. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *193*(3), 151-160.

<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.02.005>

Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *32*(1), 3-25.

<https://doi.org/10.1080/00335558008248231>

Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The Attention System of the Human Brain. *Annual Review of*

*Neuroscience*, *13*(1), 25-42. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>

Posner, M. I., & Snyder, C. R. R. (1975). Facilitation and inhibition in the processing of signals. In

P.M.A. Rabbitt & S. Dornic (Eds), *Attention & performance V* (pp. 669-682). London: Academic press.

## Q

Querne, L., Fall, S., Le Moing, A.-G., Bourel-Ponchel, E., Delignières, A., Simonnot, A., de Broca, A., Gondry-Jouet, C., Boucart, M., & Berquin, P. (2014). Effects of Methylphenidate on Default-Mode Network/Task-Positive Network Synchronization in Children With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 21(14), 1208-1220. <https://doi.org/10.1177/1087054713517542>

## R

Ramdani, C., Carbonnell, L., Vidal, F., Béranger, C., Dagher, A., & Hasbroucq, T. (2015). Dopamine precursors depletion impairs impulse control in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 232(2), 477-487. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3686-z>

Ratcliff, R. (1979). Group reaction time distributions and an analysis of distribution statistics. *Psychological Bulletin*, 86(3), 446-461. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.86.3.446>

Reale, L., Cartabia, M., Zanetti, M., Costantino, M. A., Canevini, M. P., Termine, C., Bonati, M., & on behalf of Lombardy ADHD Group. (2017). Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 26(12), 1443-1457. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1005-z>

Reteig, L. C., Talsma, L. J., van Schouwenburg, M. R., & Slagter, H. A. (2017). Transcranial Electrical Stimulation as a Tool to Enhance Attention. *Journal of Cognitive Enhancement*, 1(1), 10-25. <https://doi.org/10.1007/s41465-017-0010-y>

Riccio, C. A., Waldrop, J. J. M., Reynolds, C. R., & Lowe, P. (2001). Effects of Stimulants on the Continuous Performance Test (CPT) : Implications for CPT Use and Interpretation. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13(3), 326-335. <https://doi.org/10.1176/jnp.13.3.326>

Ridderinkhof, K. R., Forstmann, B. U., Wylie, S. A., Burle, B., & van den Wildenberg, W. P. M. (2011). Neurocognitive mechanisms of action control : Resisting the call of the Sirens: Neurocognitive mechanisms of action control. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 2(2), 174-192. <https://doi.org/10.1002/wcs.99>

Ridderinkhof, K. R. (2002a). Activation and suppression in conflict tasks : Empirical clarification through distributional analyses. In *Common Mechanisms in Perception and Action. Attention & Performance: Vol. XIX* (In W. Prinz & B. Hommel (Eds.), p. 494-519). Oxford University Press.

Ridderinkhof, K.R. (2002b). Micro- and macro-adjustments of task set : Activation and suppression in

- conflict tasks. *Psychological Research*, 66(4), 312-323. <https://doi.org/10.1007/s00426-002-0104-7>
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004a). The Role of the Medial Frontal Cortex in Cognitive Control. *Science*, 306(5695), 443-447. <https://doi.org/10.1126/science.1100301>
- Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P. M., Segalowitz, S. J., & Carter, C. S. (2004b). Neurocognitive mechanisms of cognitive control : The role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and Cognition*, 56(2), 129-140. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.09.016>
- Ridderinkhof, K. R., Scheres, A., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2005). Delta Plots in the Study of Individual Differences : New Tools Reveal Response Inhibition Deficits in AD/HD That Are Eliminated by Methylphenidate Treatment. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(2), 197-215. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.2.197>
- Rosch, K. S., & Hawk L. W. Jr. (2013). The effects of performance-based rewards on neurophysiological correlates of stimulus, error, and feedback processing in children with ADHD. *Psychophysiology*, 50(11), 1157-1173.
- Rubia, K. (2018). Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Its Clinical Translation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 100. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00100>
- Rubia, K., Criaud, M., Wulff, M., Alegria, A., Brinson, H., Barker, G., Stahl, D., & Giampietro, V. (2019). Functional connectivity changes associated with fMRI neurofeedback of right inferior frontal cortex in adolescents with ADHD. *NeuroImage*, 188, 43-58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.11.055>
- Rubia, K., Norman, L., Lukito, S., Carlisi, C., Mataix-Cols, D., & Radua, J. (2016). Top-down control in ADHD : Disorder-specificity relative to CD, autism and OCD. *European Neuropsychopharmacology*, 26, S149-S150. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(16\)30960-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(16)30960-9)
- Rubia, K., Alegria, A. A., Cubillo, A. I., Smith, A. B., Brammer, M. J., & Radua, J. (2014). Effects of Stimulants on Brain Function in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 76(8), 616-628. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.10.016>

- Rubia, K., Cubillo, A., Woolley, J., Brammer, M. J., & Smith, A. (2011). Disorder-specific dysfunctions in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder compared to patients with obsessive-compulsive disorder during interference inhibition and attention allocation. *Human Brain Mapping, 32*(4), 601-611. <https://doi.org/10.1002/hbm.21048>
- Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Mohammad, A.-M., Brammer, M., & Taylor, E. (2009). Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology, 57*(7-8), 640-652. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.08.013>
- Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Smith, A. B., Mohammad, A.-M., Brammer, M., & Taylor, E. (2011). Methylphenidate Normalizes Fronto-Striatal Underactivation During Interference Inhibition in Medication-Naïve Boys with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology, 36*(8), 1575-1586. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.30>
- Rubia, K., Smith, A. B., Halari, R., Matsukura, F., Mohammad, M., Taylor, E., & Brammer, M. J. (2009). Disorder-Specific Dissociation of Orbitofrontal Dysfunction in Boys With Pure Conduct Disorder During Reward and Ventrolateral Prefrontal Dysfunction in Boys With Pure ADHD During Sustained Attention. *American Journal of Psychiatry, 166*(1), 83-94. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020212>
- Rutter, M., Cox, A., Tupling, C., Berger, M., & Yule, W. (1975). Attainment and Adjustment in Two Geographical Areas : I—The Prevalence of Psychiatric Disorder. *British Journal of Psychiatry, 126*(6), 493-509. <https://doi.org/10.1192/bjp.126.6.493>

---

## S

- Sadaghiani, S., & D'Esposito, M. (2015). Functional Characterization of the Cingulo-Opercular Network in the Maintenance of Tonic Alertness. *Cerebral Cortex, 25*(9), 2763-2773. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu072>
- Sagvolden, T. (1991). The attention disorder might be a reinforcement deficit disorder. In Georgas J, Manthouli M, Besevegis E, & Kokkevi A, (Eds), *Contemporary psychology in Europe : Theory, research and application* (pp. 131-134). Hogrefe and Huber.
- Sagvolden, T., Aase, H., Zeiner, P., & Berger, D. (1998). Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research, 94*(1), 61-71.

- Salavert, J., Ramos-Quiroga, J. A., Moreno-Alcázar, A., Caseras, X., Palomar, G., Radua, J., Bosch, R., Salvador, R., McKenna, P. J., Casas, M., & Pomarol-Clotet, E. (2015). Functional Imaging Changes in the Medial Prefrontal Cortex in Adult ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 22(7), 679-693. <https://doi.org/10.1177/1087054715611492>
- Salo, E., Salmela, V., Salmi, J., Numminen, J., & Alho, K. (2017). Brain activity associated with selective attention, divided attention and distraction. *Brain Research*, 1664, 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.03.021>
- Sarkar, A., Dowker, A., & Cohen Kadosh, R. (2014). Cognitive Enhancement or Cognitive Cost : Trait-Specific Outcomes of Brain Stimulation in the Case of Mathematics Anxiety. *Journal of Neuroscience*, 34(50), 16605-16610. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3129-14.2014>
- Schachar, R., & Tannock, R. (1993). Childhood Hyperactivity and Psychostimulants : A Review of Extended Treatment Studies. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 3(2), 81-97. <https://doi.org/10.1089/cap.1993.3.81>
- Scheres, A., Milham, M. P., Knutson, B., & Castellanos, F. X. (2007). Ventral Striatal Hyporesponsiveness During Reward Anticipation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 61(5), 720-724. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.042>
- Scheres, A., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2001). Response Inhibition in Children With DSM-IV Subtypes of AD/HD and Related Disruptive Disorders : The Role of Reward. *Child Neuropsychology*, 7(3), 172-189. <https://doi.org/10.1076/chin.7.3.172.8746>
- Scheres, A., Oosterlaan, J., Swanson, J., Morein-Zamir, S., Meiran, N., Schut, H., Vlasveld, L., & Sergeant, J. A. (2003). The effect of methylphenidate on three forms of response inhibition in boys with AD/HD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31(1), 105-120. <https://doi.org/10.1023/A:1021729501230>
- Schulz, K. P., Bédard, A.-C. V., Fan, J., Hildebrandt, T. B., Stein, M. A., Ivanov, I., Halperin, J. M., & Newcorn, J. H. (2017). Striatal Activation Predicts Differential Therapeutic Responses to Methylphenidate and Atomoxetine. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(7), 602-609. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.04.005>
- Schumacher, E. H., Seymour, T. L., Glass, J. M., Fencsik, D. E., Lauber, E. J., Kieras, D. E., & Meyer, D. E. (2001). Virtually Perfect Time Sharing in Dual-Task Performance : Uncorking the Central Cognitive Bottleneck. *Psychological Science*, 12(2), 101-108. <https://doi.org/10.1111/1467->

- Seidman, L. J., Valera, E. M., & Makris, N. (2005). Structural Brain Imaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *57*(11), 1263-1272.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.019>
- Semrud-Clikeman, M., Pliszka, S., & Liotti, M. (2008). Executive functioning in children with attention-deficit/hyperactivity disorder : Combined type with and without a stimulant medication history. *Neuropsychology*, *22*(3), 329-340. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.3.329>
- Sergeant, J. (2000). The cognitive-energetic model : An empirical approach to Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *24*(1), 7-12.  
[https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(99\)00060-3](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(99)00060-3)
- Shafritz, K. M., Marchione, K. E., Gore, J. C., Shaywitz, S. E., & Shaywitz, B. A. (2004). The Effects of Methylphenidate on Neural Systems of Attention in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *161*(11), 1990-1997.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.1990>
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *298*(1089), 199-209.  
<https://doi.org/10.1098/rstb.1982.0082>
- Shallice, T., Stuss, D. T., Alexander, M. P., Picton, T. W., & Derkzen, D. (2008). The multiple dimensions of sustained attention. *Cortex*, *44*(7), 794-805.  
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.04.002>
- Sharp, D. J., Bonnelle, V., De Boissezon, X., Beckmann, C. F., James, S. G., Patel, M. C., & Mehta, M. A. (2010). Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(13), 6106-6111.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1000175107>
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., & Rapoport, J. L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(49), 19649-19654. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707741104>
- Shaywitz, S. E., & Shaywitz, B. A. (1991). Attention deficit disorder : Diagnosis and the role of ritalin in management. In Greenhill LL, Osman BB (Eds), *Ritalin : Theory and patient management* (pp.

- 45-67). Liebert.
- Shiffrin, R. M., & Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing : II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychological Review*, *84*(2), 127-190. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.2.127>
- Silk, T. J., Vance, A., Rinehart, N., Bradshaw, J. L., & Cunnington, R. (2009). White-matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder : A diffusion tensor imaging study. *Human Brain Mapping*, *30*(9), 2757-2765. <https://doi.org/10.1002/hbm.20703>
- Simon, J. R. (1969). Reactions toward the source of stimulation. *Journal of Experimental Psychology*, *81*(1), 174-176. <https://doi.org/10.1037/h0027448>
- Simon, J. R., & Rudell, A. P. (1967). Auditory S-R compatibility : The effect of an irrelevant cue on information processing. *Journal of Applied Psychology*, *51*(3), 300-304. <https://doi.org/10.1037/h0020586>
- Smith, A. K., Mick, E., & Faraone, S. V. (2009). Advances in genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current Psychiatry Reports*, *11*(2), 143-148. <https://doi.org/10.1007/s11920-009-0022-0>
- Snyder, L. H., Batista, A. P., & Andersen, R. A. (2000). Intention-related activity in the posterior parietal cortex : A review. *Vision Research*, *40*(10-12), 1433-1441. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(00\)00052-3](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(00)00052-3)
- Soff, C., Sotnikova, A., Christiansen, H., Becker, K., & Siniatchkin, M. (2017). Transcranial direct current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neural Transmission*, *124*(1), 133-144. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1646-y>
- Solanto, M. V. (1998). Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder : A review and integration. *Behavioural Brain Research*, *94*(1), 127-152. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(97\)00175-7](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(97)00175-7)
- Sonuga-Barke, E. J. S., Taylor, E., Sembi, S., & Smith, J. (1992). Hyperactivity and Delay Aversion - I. The Effect of Delay on Choice. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *33*(2), 387-398. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1992.tb00874.x>
- Sonuga-Barke, E. J.S. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD—a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioural Brain Research*, *130*(1-2), 29-36.

[https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00432-6](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00432-6)

- Sonuga-Barke, E. J.S. (2003). The dual pathway model of AD/HD : An elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(7), 593-604.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.08.005>
- Sonuga-Barke, E. J.S., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., Stevenson, J., Danckaerts, M., van der Oord, S., Döpfner, M., Dittmann, R. W., Simonoff, E., Zuddas, A., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Hollis, C., Konofal, E., Lecendreux, M., ... European ADHD Guidelines Group. (2013). Nonpharmacological Interventions for ADHD : Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 275-289.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070991>
- Sonuga-Barke, E. J.S., & Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions : A neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31(7), 977-986. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.02.005>
- Sotnikova, A., Soff, C., Tagliazucchi, E., Becker, K., & Siniatchkin, M. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Neuronal Networks in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Topography*, 30(5), 656-672. <https://doi.org/10.1007/s10548-017-0552-4>
- Sperling, G., & Melchner, M. (1978). Visual search, visual attention and the attention operating characteristic. In *Attention and Performance VIII* (In J. Requin (Ed.)).
- Spielberg, J. M., Miller, G. A., Warren, S. L., Engels, A. S., Crocker, L. D., Banich, M. T., Sutton, B. P., & Heller, W. (2012). A brain network instantiating approach and avoidance motivation. *Psychophysiology*, 49(9), 1200-1214.
- Spieser, L., van den Wildenberg, W. P. M., Hasbroucq, T., Ridderinkhof, K. R., & Burle, B. (2015). Controlling Your Impulses : Electrical Stimulation of the Human Supplementary Motor Complex Prevents Impulsive Errors. *Journal of Neuroscience*, 35(7), 3010-3015.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1642-14.2015>
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M. H., Mundy, E., & Faraone, S. V. (2000). Adoptive and Biological Families of Children and Adolescents With ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(11), 1432-1437.  
<https://doi.org/10.1097/00004583-200011000-00018>

- Sripada, C. S., Kessler, D., & Angstadt, M. (2014a). Lag in maturation of the brain's intrinsic functional architecture in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(39), 14259-14264. <https://doi.org/10.1073/pnas.1407787111>
- Sripada, C. S., Kessler, D., Fang, Y., Welsh, R. C., Prem Kumar, K., & Angstadt, M. (2014b). Disrupted network architecture of the resting brain in attention-deficit/hyperactivity disorder : Disrupted Network Architecture in ADHD. *Human Brain Mapping*, *35*(9), 4693-4705. <https://doi.org/10.1002/hbm.22504>
- Sternberg, S. (1969). The discovery of processing stages : Extensions of Donders' method. *Acta Psychologica*, *30*, 276-315. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(69\)90055-9](https://doi.org/10.1016/0001-6918(69)90055-9)
- Still, G. (1902). The Goulstonian Lectures ON SOME ABNORMAL PSYCHICAL CONDITIONS IN CHILDREN. *The Lancet*, *159*(4102), 1008-1013. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)74984-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)74984-7)
- Stoffer, T., & Umiltà, C. (1997). Spatial stimulus coding and the focus of attention in compatibility and the Simon effect. In B. Hommel & W. Prinz (Eds.) *Theoretical issues in stimulus-response compatibility* (pp. 181-208).
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*(6), 643-662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Sturm, W., & Willmes, K. (2001). On the Functional Neuroanatomy of Intrinsic and Phasic Alertness. *NeuroImage*, *14*(1), S76-S84. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0839>
- Stürmer, B., & Leuthold, H. (2003). Control over response priming in visuomotor processing : A lateralized event-related potential study. *Experimental Brain Research*, *153*(1), 35-44. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1579-1>
- Stürmer, B., Redlich, M., Irlbacher, K., & Brandt, S. (2007). Executive control over response priming and conflict : A transcranial magnetic stimulation study. *Experimental Brain Research*, *183*(3), 329-339. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1053-6>
- Suarez, I., Burle, B., Tobon, C., Pineda, D., Lopera, F., Hasbroucq, T., & Casini, L. (2015a). Deciphering interference control in adults with ADHD by using distribution analyses and electromyographic activity. *Acta Psychologica*, *159*, 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2015.05.010>
- Suarez, I., Vidal, F., Burle, B., & Casini, L. (2015b). A Dual-Task Paradigm to Study the Interference

Reduction in the Simon Task. *Experimental Psychology*, 62(2), 75-88.

<https://doi.org/10.1027/1618-3169/a000275>

Swann, N. C., Cai, W., Conner, C. R., Pieters, T. A., Claffey, M. P., George, J. S., Aron, A. R., & Tandon, N. (2012). Roles for the pre-supplementary motor area and the right inferior frontal gyrus in stopping action : Electrophysiological responses and functional and structural connectivity. *NeuroImage*, 59(3), 2860-2870.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.049>

Swanson, J. M., McBurnett, K., Wigal, T., Pfiffner, L. J., Lerner, M. A., Williams, L., Christian, D. L., Tamm, L., Willcutt, E., Crowley, K., Clevenger, W., Khouzam, N., Woo, C., Crinella, F. M., & Fisher, T. D. (1993). Effect of Stimulant Medication on Children with Attention Deficit Disorder : A "Review of Reviews". *Exceptional Children*, 60(2), 154-162.

<https://doi.org/10.1177/001440299306000209>

T

---

Tajik-Parvinchi, D., Wright, L., & Schachar, R. (2014). Cognitive Rehabilitation for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) : Promises and Problems. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 23(3), 207-217.

Tannock, R., Schachar, R. J., Carr, R. P., Chajczyk, D., & Logan, G. D. (1989). Effects of methylphenidate on inhibitory control in hyperactive children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 17(5), 473-491. <https://doi.org/10.1007/BF00916508>

Tannock, R., Schachar, R., & Logan, G. (1995). Methylphenidate and cognitive flexibility : Dissociated dose effects in hyperactive children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 23(2), 235-266. <https://doi.org/10.1007/BF01447091>

Teichner, W. H., & Krebs, M. J. (1974). Laws of visual choice reaction time. *Psychological Bulletin*, 81, 75-98.

Thapar, A., Holmes, J., Poulton, K., & Harrington, R. (1999). Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *British Journal of Psychiatry*, 174(2), 105-111. <https://doi.org/10.1192/bjp.174.2.105>

Thapar, A., & Stergiakouli, E. (2009). An Overview on the Genetics of ADHD : An Overview on the Genetics of ADHD. *Acta Psychologica Sinica*, 40(10), 1088-1098. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1041.2008.01088>

- Timimi, S., & Taylor, E. (2004). ADHD is best understood as a cultural construct. *British Journal of Psychiatry*, 184(1), 8-9. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.1.8>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012). Abnormal Functional Connectivity in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 71(5), 443-450. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.11.003>
- Tombu, M., & Jolicoeur, P. (2003). A central capacity sharing model of dual-task performance. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance*, 29(1), 3-18. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.29.1.3>
- Tombu, M., & Jolicoeur, P. (2002). All-or-none bottleneck versus capacity sharing accounts of the psychological refractory period phenomenon. *Psychological Research*, 66(4), 274-286. <https://doi.org/10.1007/s00426-002-0101-x>
- Treisman, A. M., & Gelade, G. (1980). A feature-integration theory of attention. *Cognitive Psychology*, 12(1), 97-136. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(80\)90005-5](https://doi.org/10.1016/0010-0285(80)90005-5)
- Tsal, Y., Shalev, L., & Mevorach, C. (2005). The Diversity of Attention Deficits in ADHD : The Prevalence of Four Cognitive Factors in ADHD Versus Controls. *Journal of Learning Disabilities*, 38(2), 142-157. <https://doi.org/10.1177/00222194050380020401>
- Tucha, L., Tucha, O., Walitza, S., Sontag, T. A., Laufkötter, R., Linder, M., & Lange, K. W. (2009). Vigilance and Sustained Attention in Children and Adults With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 12(5), 410-421. <https://doi.org/10.1177/1087054708315065>
- Tucha, O., Prell, S., Mecklinger, L., Bormann-Kischkel, C., Kübber, S., Linder, M., Walitza, S., & Lange, K. W. (2006). Effects of methylphenidate on multiple components of attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, 185(3), 315-326. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0318-2>
- Tzourio, N., El Massioui, F., Crivello, F., Joliot, M., Renault, B., & Mazoyer, B. (1997). Functional Anatomy of Human Auditory Attention Studied with PET. *NeuroImage*, 5(1), 63-77. <https://doi.org/10.1006/nimg.1996.0252>

---

## U

- Ullsperger, M., & von Cramon, D. Y. (2001). Subprocesses of Performance Monitoring : A Dissociation of Error Processing and Response Competition Revealed by Event-Related fMRI and ERPs. *NeuroImage*, 14(6), 1387-1401. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0935>

- Vaidya, C. J., Austin, G., Kirkorian, G., Ridlehuber, H. W., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. E. (1998). Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder : A functional magnetic resonance study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(24), 14494-14499. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.24.14494>
- Vaidya, C. J., Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Zalecki, C. A., Elliott, G. R., & Gabrieli, J. D. E. (2005). Altered Neural Substrates of Cognitive Control in Childhood ADHD : Evidence From Functional Magnetic Resonance Imaging. *American Journal of Psychiatry*, 162(9), 1605-1613. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.9.1605>
- Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E., & Seidman, L. J. (2007). Meta-Analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 61(12), 1361-1369. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.011>
- van Campen, A. D., Kunert, R., van den Wildenberg, W. P. M., & Ridderinkhof, K. R. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation over inferior frontal cortex impairs the suppression (but not expression) of action impulses during action conflict. *Psychophysiology*, 55(3), e13003. <https://doi.org/10.1111/psyp.13003>
- van den Berg, B., Krebs, R. M., Lorist, M. M., & Woldorff, M. G. (2014). Utilization of reward-prospect enhances preparatory attention and reduces stimulus conflict. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 14(2), 561-577. <https://doi.org/10.3758/s13415-014-0281-z>
- van den Wildenberg, W. P. M., Wylie, S. A., Forstmann, B. U., Burle, B., Hasbroucq, T., & Ridderinkhof, K. R. (2010). To Head or to Heed? Beyond the Surface of Selective Action Inhibition: A Review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00222>
- van Gaal, S., Scholte, H. S., Lamme, V. A. F., Fahrenfort, J. J., & Ridderinkhof, K. R. (2011). Pre-SMA Gray-matter Density Predicts Individual Differences in Action Selection in the Face of Conscious and Unconscious Response Conflict. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(2), 382-390. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21444>
- Van Leijenhorst, L., Zanolie, K., Van Meel, C. S., Westenberg, P. M., Rombouts, S. A. R. B., & Crone, E. A. (2010). What Motivates the Adolescent? Brain Regions Mediating Reward Sensitivity across Adolescence. *Cerebral Cortex*, 20(1), 61-69. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp078>

- van Mourik, R., Papanikolaou, A., van Gellicum-Bijlhout, J., van Oostenbruggen, J., Veugelers, D., Post-Uiterweer, A., Sergeant, J. A., & Oosterlaan, J. (2009). Interference Control in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *37*(2), 293-303. <https://doi.org/10.1007/s10802-008-9277-x>
- Vanveen, V., & Carter, C. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor : FMRI and ERP studies. *Physiology & Behavior*, *77*(4-5), 477-482. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00930-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00930-7)
- van Wouwe, N. C., Kanoff, K. E., Claassen, D. O., Spears, C. A., Neimat, J., van den Wildenberg, W. P.M., & Wylie, S. A. (2016). Dissociable Effects of Dopamine on the Initial Capture and the Reactive Inhibition of Impulsive Actions in Parkinson's Disease. *Journal of cognitive neuroscience*, *28*(5), 710-723. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00930](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00930)
- Veling, H., & Aarts, H. (2010). Cueing task goals and earning money : Relatively high monetary rewards reduce failures to act on goals in a Stroop task. *Motivation and Emotion*, *34*(2), 184-190. <https://doi.org/10.1007/s11031-010-9160-2>
- Vidal, F., Burle, B., Bonnet, M., Grapperon, J., & Hasbroucq, T. (2003). Error negativity on correct trials : A reexamination of available data. *Biological Psychology*, *64*(3), 265-282. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(03\)00097-8](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(03)00097-8)
- Vincent, S. B. (1912). The function of the vibrissae in the behavior of the white rat. *Behavioral Monographs*, *1*, 1-181.
- Vloet, T. D., Gilsbach, S., Neufang, S., Fink, G. R., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2010). Neural mechanisms of interference control and time discrimination in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *49*(4), 356-367.
- Volkow, N. D. (2002). Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans : Results from imaging studies. *European Neuropsychopharmacology*, *12*(6), 557-566. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(02\)00104-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(02)00104-9)
- Volkow, N. D. (1995). Is Methylphenidate Like Cocaine? : Studies on Their Pharmacokinetics and Distribution in the Human Brain. *Archives of General Psychiatry*, *52*(6), 456-563. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950180042006>
- Volkow, N. D., Wang, Gene.-J., Fowler, J. S., Gattley, S. J., Logan, J., Ding, Y.-S., Hitzemann, R., & Pappas, N. (1998). Dopamine Transporter Occupancies in the Human Brain Induced by

- Therapeutic Doses of Oral Methylphenidate. *American Journal of Psychiatry*, 155(10), 1325-1331. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.10.1325>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Logan, J., Gerasimov, M., Maynard, L., Ding, Y.-S., Gatley, S. J., Gifford, A., & Franceschi, D. (2001). Therapeutic Doses of Oral Methylphenidate Significantly Increase Extracellular Dopamine in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience*, 21(2), RC121. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-02-j0001.2001>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Telang, F., Maynard, L., Logan, J., Gatley, S. J., Pappas, N., Wong, C., Vaska, P., Zhu, W., & Swanson, J. M. (2004). Evidence That Methylphenidate Enhances the Saliency of a Mathematical Task by Increasing Dopamine in the Human Brain. *American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1173-1180. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.7.1173>
- von Rhein, D., Cools, R., Zwiens, M. P., van der Schaaf, M., Franke, B., Luman, M., Oosterlaan, J., Heslenfeld, D. J., Hoekstra, P. J., Hartman, C. A., Faraone, S. V., van Rooij, D., van Dongen, E. V., Lojowska, M., Mennes, M., & Buitelaar, J. (2015). Increased Neural Responses to Reward in Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Their Unaffected Siblings. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(5), 394-402. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.02.012>
- Vossel, S., Geng, J. J., & Fink, G. R. (2014). Dorsal and Ventral Attention Systems : Distinct Neural Circuits but Collaborative Roles. *The Neuroscientist*, 20(2), 150-159. <https://doi.org/10.1177/1073858413494269>

## W

---

- Ward, R., Danziger, S., Quirk, R. T., Goodson, L., & Downing, P. (2005). Suppression of involuntary spatial response activation requires selective attention. *Visual Cognition*, 12(2), 376-394. <https://doi.org/10.1080/13506280444000238>
- Wickens, C. D. (1980). The structure of attentional resources. In R. S. Nickerson (Ed.) *Attention and performance VIII*, (pp. 239-257).
- Wickens, C. D., Sandry, D. L., & Vidulich, M. (1983). Compatibility and Resource Competition between Modalities of Input, Central Processing, and Output. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*, 25(2), 227-248. <https://doi.org/10.1177/001872088302500209>

- Wijnen, J. G., & Ridderinkhof, K. R. (2007). Response inhibition in motor and oculomotor conflict tasks: different mechanisms, different dynamics? *Brain and cognition*, 63(3), 260–270.  
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.09.003>
- Willcutt, E. G. (2012). The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 490-499. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0135-8>
- Wolosin, S. M., Richardson, M. E., Hennessey, J. G., Denckla, M. B., & Mostofsky, S. H. (2009). Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *Human Brain Mapping*, 30(1), 175-184. <https://doi.org/10.1002/hbm.20496>
- World Health Organization. (1994). *CIM-10/ICD-10 : Classification internationale des maladies. Dixième révision. Chapitre V(F), Troubles mentaux et troubles du comportement : Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Retrieved from*  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43316>.
- Wylie, S. A., Claassen, D., Kanoff, K., Ridderinkhof, K. R., & van den Wildenberg, W. P. M. (2013). Impaired inhibition of prepotent motor actions in patients with Tourette syndrome. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 38(5), 349-356. <https://doi.org/10.1503/jpn.120138>
- Wylie, S. A., van den Wildenberg, W. P. M., Ridderinkhof, K. R., Bashore, T. R., Powell, V. D., Manning, C. A., & Wooten, G. F. (2009). The effect of Parkinson's disease on interference control during action selection. *Neuropsychologia*, 47(1), 145-157.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.001>
- Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Bashore, T. R., & van den Wildenberg, W. P. M. (2010a). The Effect of Parkinson's Disease on the Dynamics of On-line and Proactive Cognitive Control during Action Selection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(9), 2058-2073.  
<https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21326>
- Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Elias, W. J., Frysinger, R. C., Bashore, T. R., Downs, K. E., van Wouwe, N. C., & van den Wildenberg, W. P. M. (2010b). Subthalamic nucleus stimulation influences expression and suppression of impulsive behaviour in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(Pt 12), 3611-3624. <https://doi.org/10.1093/brain/awq239>
- Wylie, S. A., van den Wildenberg, W.P.M., Ridderinkhof, K. R., Claassen, D. O., Wooten, G. F., & Manning, C. A. (2012). Differential susceptibility to motor impulsivity among functional subtypes of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(12),

X

---

Xia, S., Li, X., Kimball, A. E., Kelly, M. S., Lesser, I., & Branch, C. (2012). Thalamic shape and connectivity abnormalities in children with attention- deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *204*(2-3), 161-167.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.04.011>

Z

---

- Zametkin, A. J., & Rapoport, J. L. (1987). Neurobiology of Attention Deficit Disorder With Hyperactivity : Where Have We Come in 50 Years? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *26*(5), 676-686. <https://doi.org/10.1097/00004583-198709000-00011>
- Zavala, B. A., Tan, H., Little, S., Ashkan, K., Hariz, M., Foltynie, T., Zrinzo, L., Zaghoul, K. A., & Brown, P. (2014). Midline Frontal Cortex Low-Frequency Activity Drives Subthalamic Nucleus Oscillations during Conflict. *Journal of Neuroscience*, *34*(21), 7322-7333.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1169-14.2014>
- Zedelius, C. M., Veling, H., & Aarts, H. (2011). Boosting or choking – How conscious and unconscious reward processing modulate the active maintenance of goal-relevant information. *Consciousness and Cognition*, *20*(2), 355-362. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2010.05.001>
- Zeiner, P., Bryhn, G., Bjercke, C., Truyen, K., & Strand, G. (1999). Response to methylphenidate in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, *88*(3), 298-303. <https://doi.org/10.1080/08035259950170060>
- Zmigrod, S., Zmigrod, L., & Hommel, B. (2016). Transcranial direct current stimulation (tDCS) over the right dorsolateral prefrontal cortex affects stimulus conflict but not response conflict. *Neuroscience*, *322*, 320-325. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.046>

**Résumé :** Le contrôle de l'interférence chez les adolescents avec un trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Le trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un des troubles neurodéveloppementaux les plus fréquemment diagnostiqués chez l'enfant et qui, souvent, persiste à l'âge adulte. Il se manifeste par les symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité, entraînant de grandes difficultés dans l'apprentissage scolaire et les relations sociales et familiales.

Un déficit du contrôle de l'interférence est fréquemment rapporté dans le TDAH et il a souvent été proposé qu'il soit dû à un déficit d'inhibition. Or le contrôle de l'interférence met en jeu au moins deux processus : l'activation d'une réponse automatique et son inhibition. Sur le plan expérimental, le contrôle de l'interférence peut être étudié avec la tâche de temps de réaction de choix de Simon (Simon, 1969) connue pour générer un conflit entre une réponse automatique et une réponse dirigée vers un but. Interprétée dans le cadre théorique du modèle dit « Dual-path activation suppression, DPAS » (Ridderinkhof, 2002), elle offre un outil conceptuel et expérimental puissant pour étudier l'activation et l'inhibition des réponses automatiques.

Mon travail s'est organisé autour de deux axes. Le premier concerne l'étude des capacités de contrôle de l'interférence chez des adolescents présentant un TDAH. L'objectif était de déterminer l'effet 1/ du TDAH, 2/ du Méthylphénidate, 3/ d'un programme de thérapie comportementale centré sur les processus attentionnels, et 4/ de la motivation sur les capacités de contrôle de l'interférence de ces adolescents. Le deuxième axe concerne les liens entre attention et inhibition. Pour cela, j'ai étudié les capacités d'inhibition de jeunes adultes sains en situation de restriction attentionnelle, à l'aide du paradigme de double-tâche.

L'ensemble de ces travaux a permis de mieux comprendre la physiopathologie du TDAH et les liens entre attention, motivation et contrôle de l'interférence. Il a également permis de faire des hypothèses sur le rôle des interactions entre le cortex préfrontal et les ganglions de la base dans ces différents processus.

**Abstract :** The interference control in adolescents with an attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

The attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most frequently diagnosed neurodevelopmental disorders in childhood and it often persists into adulthood. It is characterized by symptoms of inattention, impulsivity and hyperactivity which lead to great difficulties in school learnings and social and familial relationships.

A deficit in interference control is frequently reported in ADHD and it has often been proposed that it is due to an inhibition deficit. However, the interference control involves at least two processes: the activation of an automatic response and its inhibition. At an experimental level, the interference control can be studied with the Simon reaction time task (Simon, 1969) known to generate a conflict between an automatic response and a goal directed response. Interpreted within the theoretical framework of the so-called « Dual-process activation suppression » model (Ridderinkhof, 2002), it offers a powerful conceptual and experimental tool to separately investigate the activation and inhibition of automatic responses.

The first axis of my work was devoted to the study of the interference control abilities in adolescents with ADHD. The objective was to investigate the effect of 1/ ADHD, 2/ methylphenidate, 3/ a behavioral therapy centered on attentional processes and 4/ motivation on the interference control abilities of these adolescents. The second axis concerns the links between attention and inhibition. In this aim, I studied the inhibition abilities in healthy young adults under attentional restriction by using the dual-task paradigm.

All the studies put together provided a better understanding of the ADHD physiopathology and of the links between attention, motivation and interference control. They also helped to refine hypotheses about the role of the interactions between prefrontal cortex and basal ganglia in these different processes.