



TDAH et Neurosciences

SAMUELE CORTESE, MD, Ph.D.
FRANCISO XAVIER CASTELLANOS, MD

NYU Langone Medical Center Child Study Center, ÉTATS-UNIS^{1,2}
Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, ÉTATS-UNIS²

(Publié sur Internet en janvier 2011)

Thème

[Hyperactivité](#)

Introduction

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est une affection neuropsychiatrique extrêmement courante pendant l'enfance. On estime qu'elle touche 3 à 7 % des enfants d'âge scolaire à l'échelle mondiale.¹ En raison des symptômes de ce trouble et des comorbidités d'ordre psychiatrique qui y sont fréquemment associés, les personnes qui en souffrent peuvent être exposées à des conflits familiaux, des relations médiocres avec leurs pairs et des échecs scolaires ou professionnels. Par conséquent, le TDAH représente un fardeau énorme pour la société.²

Problèmes

- Actuellement, on diagnostique le TDAH selon un ensemble de critères comportementaux;¹ cette « subjectivité » dans le diagnostic favorise la controverse.
- La présentation clinique des sujets qui souffrent d'un TDAH peut varier, ce qui crée de la confusion dans les milieux cliniques ainsi que dans ceux de la recherche.
- La classification actuelle ne tient pas compte des variations des symptômes qui apparaissent au cours du développement.
- Actuellement, aucun traitement curatif à long terme n'est disponible.³

Sujet

Les découvertes du domaine naissant qu'est la neuroscience pédiatrique seront nécessaires pour passer de la classification fondée sur la description clinique des symptômes à un modèle basé sur les causes du trouble. Un tel modèle mécaniste est susceptible de mener à une caractérisation objective des patients par une définition plus précise des sous-types du TDAH ainsi qu'à une éventuelle mise au point de traitements efficaces basés sur la pathophysiologie.

Contexte de la recherche

Les contributions les plus fructueuses à la compréhension du TDAH sont susceptibles de tirer leur origine d'un réseau de recherches translationnel multidisciplinaire comprenant la physiologie, la psychologie, la neurologie, la psychiatrie, la bioinformatique, la neurogénétique, la biologie cellulaire et moléculaire et la neuroscience des systèmes.

Questions clés pour la recherche

Parmi les questions qui peuvent faire l'objet de recherches par des méthodes neuroscientifiques, les suivantes sont des questions clés:

- Le cerveau des personnes qui souffrent d'un TDAH est-il différent du point de vue morphologique de celui de témoins qui ne souffrent pas de ce trouble?
- Le cerveau des personnes qui souffrent d'un TDAH fonctionne-t-il différemment?
- La neurochimie du cerveau varie-t-elle en cas de TDAH?
- Quelles sont les causes des dysfonctionnements putatifs?
- Quelles sont les voies développementales menant aux anomalies cérébrales?

Résultats récents de la recherche

Le cerveau des personnes qui souffrent d'un TDAH est-il différent du point de vue morphologique?

Les premières études par *IRM* (imagerie par résonance magnétique) structurelle ont rapporté plusieurs différences morphologiques significatives entre les cerveaux des sujets atteints de TDAH et ceux des témoins, bien que les résultats n'aient pas toujours été cohérents entre eux.⁴ Une méta-analyse⁵ a montré que les zones du cerveau qui présentent les réductions les plus marquées en surface ou en volume chez les sujets atteints par rapport aux témoins incluent des zones spécifiquement impliquées dans l'organisation et le contrôle des mouvements, ainsi que le volume de l'hémisphère droit et celui du cerveau entier. Cependant, la plupart des études considérées portaient sur une zone d'intérêt précise et se concentraient sur relativement peu de structures cérébrales faciles à mesurer. Une méta-analyse plus récente⁶ d'études *morphométriques voxel à voxel* (qui ne sont pas biaisées sur le plan spatial) a révélé que seule la perte de volume du *putamen* droit était significative dans toutes les études, cette conclusion demeurant tout de même provisoire étant donné le nombre limité (sept) d'études disponibles. On a récemment examiné des aspects auparavant négligés, tels que l'épaisseur, la courbure, la profondeur des plis du cerveau, ainsi que la forme des structures cérébrales. Un patron atypique de la surface et une diminution de son étendue ainsi que des anomalies dans la forme de certaines structures peu explorées par les premières études, telles que le *système limbique* et le *thalamus*, ont été rapportés.⁷

Finalement, des études récentes d'*imagerie en tenseur de diffusion*, technique qui permet une exploration quantitative de la matière blanche, montrent une altération de la connectivité structurelle dans les voies qui relient le *cortex préfrontal* droit aux *ganglions de la base* ainsi que dans les voies qui relient le *gyrus cingulaire* au *cortex entorhinal*.⁸

Le cerveau des personnes qui souffrent d'un TDAH fonctionne-t-il différemment?

La littérature portant sur l'imagerie fonctionnelle dans les cas de TDAH est trop vaste pour qu'on puisse l'explorer de façon systématique dans cet article. Nous rapportons les résultats des principales revues systématiques et méta-analyses disponibles.

Le regroupement des résultats probants⁹ des études effectuées avec l'IRM fonctionnelle révèle une hypoactivité frontale affectant diverses zones du cortex (*cortex antérieur cingulaire*, le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex préfrontal inférieur et le cortex orbitofrontal), ainsi que des zones qui leur sont reliées (telles que des parties des ganglions de la base, du thalamus et du *cortex pariétal*). Il est intéressant de constater que ces résultats reflètent généralement les parties anatomiques mises en lumière par les études d'imagerie structurelle.

Une méta-analyse d'études par *EEG* quantitative a révélé une augmentation de la *puissance thêta* et une diminution de la *puissance bêta* chez les personnes atteintes de TDAH comparativement aux témoins.¹⁰ Le résultat le plus reproductible des études ayant utilisé des *potentiels évoqués* est une réduction du *potentiel P3 postérieur* dans une tâche auditive présentant un « *oddball* » (ou stimulus discordant).¹¹ Considérés dans leur ensemble, les résultats fonctionnels et structuraux donnent à penser que des anomalies s'étendent à de multiples structures du cerveau.

Conséquemment, les chercheurs dans le domaine du TDAH se concentrent actuellement sur l'étude des dysfonctionnements des *réseaux neuronaux distribués*. Une analyse relativement nouvelle évaluant la connectivité fonctionnelle pendant le repos et lors de l'exécution d'une tâche semble être particulièrement prometteuse pour mieux comprendre les anomalies de ces réseaux complexes qui sont présumées sous-tendre le TDAH.¹² Des données probantes préliminaires appuient la fameuse hypothèse de l'interférence du mode par défaut dans le TDAH, selon laquelle la modulation inefficace des fluctuations de base du réseau interfère avec le fonctionnement optimal des circuits neuronaux qui sous-tendent l'exécution des tâches actives.¹³

La neurochimie du cerveau varie-t-elle en cas de TDAH?

La convergence des données génétiques, de *neuroimagerie*, neuropsychopharmacologiques et animales suggère que plusieurs systèmes de neurotransmetteurs (comme les systèmes dopaminergique, noradrénergique, sérotoninergique et possiblement cholinergique nicotinique) sont impliqués dans la physiopathologie du TDAH.¹⁴

Des études spectroscopiques préliminaires ont rapporté des altérations du ratio entre la *créatine* et plusieurs neurotransmetteurs (des composés de la choline, le N-acétyl-aspartate et le glutamate/la glutamine [qui régule la *dopamine*]).¹⁵

Quelles sont les causes des dysfonctionnements putatifs?

Le TDAH est un trouble fortement héritable (héritabilité ~0,76).¹⁶ Toutefois, les résultats des études génétiques ont été décevants jusqu'à présent. Une méta-analyse des analyses de liaison sur tout le génome n'a révélé de liaison significative que pour une région du chromosome 16, ce qui donne à penser qu'il n'y a probablement pas d'influence de plusieurs gènes dont l'effet serait modérément important.¹⁷ Une méta-analyse récente

d'études d'association sur tout le génome n'a pas réussi à trouver d'associations significatives.¹⁸ Certaines méta-analyses ont étayé une contribution petite mais significative de plusieurs gènes candidats uniques liés principalement au système dopaminergique (DRD4, DRD5, DAT1, HTR1B et SNAP25) mais les données sont discordantes pour beaucoup d'autres gènes candidats.¹⁹ Récemment, une liaison significative à travers tout le génome, caractérisée par clonage positionnel et répliquions multiples, a mis en évidence le rôle potentiel d'un nouveau gène, celui de la latrophiline 3 (LPHN3).^{20,21}

Parmi plusieurs facteurs de risque environnementaux candidats, une revue systématique récente²² a confirmé le rôle plausible du tabagisme maternel pendant la grossesse et de la prématurité sur les risques de TDAH.

Quelles sont les voies développementales menant aux anomalies cérébrales?

Une étude longitudinale récente a rapporté un retard de la maturation du cerveau d'environ trois ans dans le TDAH. La persistance du TDAH était associée à une trajectoire développementale déviante, alors que la rémission tendait à être associée à la normalisation des déficiences anatomiques.⁷

Lacunes de la recherche

- Comment les anomalies structurelles et fonctionnelles de la connectivité sont-elles reliées?
- À quelles étapes du développement les perturbations des réseaux neuronaux apparaissent-elles et se manifestent-elles clairement?
- Est-ce que les facteurs génétiques ayant de petits effets pourraient être identifiés si nous formions de très larges échantillons ? Quels seraient les phénotypes pertinents à cibler pour de telles approches à grande échelle?
- Quels sont les rôles des facteurs génétiques au-delà des *polymorphismes mononucléotidiques*? Une étude récente a découvert une augmentation des *variations du nombre de copies* (VNC) dans le TDAH.²³ Ces variations structurelles observées dans l'ADN, telles que les insertions, les délétions et les duplications, se produisent fréquemment dans la population, mais leur signification clinique spécifique est incertaine.
- Quelle est la meilleure façon de comprendre les interactions entre gènes et variables environnementales (biologiques et psychosociales)?
- Comment les divers facteurs étiologiques mènent-ils aux anomalies neuronales?
- Quels sont les effets bénéfiques potentiels des interventions fondées sur la physiopathologie? Par exemple, le neurofeedback²⁴ et, dans une moindre mesure, la stimulation magnétique transcrânienne²⁵ constituent des approches prometteuses, bien que d'autres données probantes soient nécessaires.

Conclusions

Les connaissances émanant des neurosciences ont montré de façon catégorique que les cerveaux des enfants qui souffrent de TDAH sont différents de ceux des enfants témoins. La recherche menée sur les bases neurobiologiques du TDAH est passée récemment d'un modèle fondé sur des différences régionales du cerveau à une trame caractérisée par une

perturbation de la connectivité entre plusieurs zones. Actuellement, nous obtenons encore principalement des informations sur les éléments individuels de ces réseaux. Dans un proche avenir, nous devrons mieux comprendre comment ces éléments s'assemblent. Même s'il existe encore des obstacles d'ordre technique et méthodologique, nous découvrons aussi les bases génétiques des dysfonctionnements observés et les facteurs environnementaux qui interagissent possiblement, de façon complexe, avec ces bases génétiques.

Des études longitudinales coûteuses et pleines de défis ont commencé à nous donner un aperçu des voies développementales qui mènent à des anomalies cérébrales et de leur relation avec les symptômes du TDAH. Au fur et à mesure que ces éléments s'éclairciront, les experts de ce trouble seront plus aptes à concevoir des interventions fondées sur l'étiophysio-pathologie du TDAH avec la possibilité d'une efficacité à long terme.

Implications pour les parents, les services et les politiques

Bien que les neurosciences aient aidé à faire progresser nos connaissances de l'étiophysio-pathologie du TDAH, nous n'avons jusqu'à présent découvert aucun marqueur neurobiologique qui soit à la fois spécifique et sensible. Par conséquent, les parents doivent savoir que le diagnostic de ce trouble est encore fondé sur des critères comportementaux.

Cependant, la véritable explosion de la recherche sur le TDAH qui s'appuie sur les neurosciences, combinée à la cadence rapide des progrès technologiques, rendront les prochaines années passionnantes et fructueuses en ce qui concerne la compréhension de ce trouble. Les tests neurobiologiques qui pourraient éventuellement être mis au point pour diagnostiquer le TDAH ne remplaceront pas le jugement clinique. Cependant, dans un proche avenir, les services cliniques devront intégrer les méthodes émanant des neurosciences dans leur pratique. Les chercheurs des domaines de l'imagerie et de la génétique devront former des réseaux pour affronter les défis à venir dans la recherche. Un financement substantiel sera inévitablement nécessaire pour appuyer ces travaux mais nous nous attendons à ce que les résultats potentiels et leurs retombées en termes de santé publique justifient les coûts économiques.

RÉFÉRENCES

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSMIV-TR)*. 4th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing inc; 2000.
2. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248.
3. Vitiello B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2001;11:25-34.

4. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Pediatrics* 1997;36:381-393.
5. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2007;61:1361-1369.
6. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008;8:51.
7. Shaw P, Rabin C. New insights into attention-deficit/hyperactivity disorder using structural neuroimaging. *Current Psychiatry Reports* 2009;11:393-398.
8. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping* 2010;31:904-916.
9. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology Psychiatry* 2006;47:1051-1062.
10. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2006;23:440-455.
11. Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:184-198.
12. Castellanos FX, Kelly C, Milham MP. The restless brain: attention-deficit hyperactivity disorder, resting-state functional connectivity, and intrasubject variability. *Canadian Journal of Psychiatry* 2009;54:665-672.
13. Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2007;31:977-986.
14. Russell VA. Reprint of "Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder". *Journal of Neuroscience Methods* 2007;166(2):I-XIV.
15. Perlov E, Philipsen A, Matthies S, Drieling T, Maier S, Bubl E, Hesslinger B, Buechert M, Henning J, Ebert D, Tebartz Van Elst L. Spectroscopic findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: review and meta-analysis. *World Journal of Biological Psychiatry* 2009;10:355-365.
16. Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clinics of North America* 2010;33:159-180.
17. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Castellanos FX, Doyle A, Ebstein RP, Ekholm J, Forabosco P, Franke B, Freitag C, Friedel S, Gill M, Hebebrand J, Hinney A, Jacob C, Lesch KP, Loo SK, Lopera F, McCracken JT, McGough JJ, Meyer J, Mick E, Miranda A, Muenke M, Mulas F, Nelson SF, Nguyen TT, Oades RD, Ogdie MN, Palacio JD, Pineda D, Reif A, Renner TJ, Roeyers H, Romanos M, Rothenberger A, Schäfer H, Sergeant J, Sinke RJ, Smalley SL, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, van der Meulen E, Walitza S, Warnke A, Lewis CM, Faraone SV, Asherson P. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder.

- American Journal of Medicine Genetics part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B:1392-1398.
18. Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, Faraone SV, Nguyen TT, Schäfer H, Holmans P, Daly M, Steinhausen HC, Freitag C, Reif A, Renner TJ, Romanos M, Romanos J, Walitza S, Warnke A, Meyer J, Palmason H, Buitelaar J, Vasquez AA, Lambregts-Rommelse N, Gill M, Anney RJ, Langely K, O'Donovan M, Williams N, Owen M, Thapar A, Kent L, Sergeant J, Roeyers H, Mick E, Biederman J, Doyle A, Smalley S, Loo S, Hakonarson H, Elia J, Todorov A, Miranda A, Mulas F, Ebstein RP, Rothenberger A, Banaschewski T, Oades RD, Sonuga-Barke E, McGough J, Nisenbaum L, Middleton F, Hu X, Nelson S; Psychiatric GWAS Consortium: ADHD Subgroup. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry* 2010;49:884-897.
 19. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2010;19:237-257.
 20. Arcos-Burgos M, Jain M, Acosta MT, Shively S, Stanescu H, Wallis D, Domené S, Vélez JI, Karkera JD, Balog J, Berg K, Kleta R, Gahl WA, Roessler E, Long R, Lie J, Pineda D, Londoño AC, Palacio JD, Arbelaez A, Lopera F, Elia J, Hakonarson H, Johansson S, Knappskog PM, Haavik J, Ribases M, Cormand B, Bayes M, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Hervas A, Maher BS, Faraone SV, Seitz C, Freitag CM, Palmason H, Meyer J, Romanos M, Walitza S, Hemminger U, Warnke A, Romanos J, Renner T, Jacob C, Lesch KP, Swanson J, Vortmeyer A, Bailey-Wilson JE, Castellanos FX, Muenke M. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Molecular Psychiatry* 2010.
 21. Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Bosch R, Richart C, Palomar G, Gastaminza X, Bielsa A, Arcos-Burgos A, Muenke M, Castellanos FX, Cormand B, Bayés M, Casas M. Contribution of Latrophilin 3 (LPHN3) to the genetic susceptibility to ADHD in adulthood: a replication study. *Genes Brain and Behavior*. In press.
 22. Faraone SV. The aetiology of ADHD: Current challenges and future prospects. Paper presented at the 1st International EUNETHYDIS meeting. 26-28 May, 2010. Amsterdam, Netherlands.
 23. Williams NM. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet*. In press.
 24. Arns M, de RS, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clinical & EEG Neuroscience Journal* 2009;40:180-189.
 25. Bloch Y, Harel EV, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y. Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study. *World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:755-758.

Pour citer ce document :

Cortese S, Castellanos FX. TDAH et neuroscience. Schachar R, ed thème. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. *Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants* [sur Internet]. Montréal, Québec: Centre d'excellence pour le développement des jeunes enfants et Réseau stratégique de connaissances sur le développement des jeunes enfants; 2011:1-8. Disponible sur le site : <http://www.enfant-encyclopedie.com/documents/Cortese-CastellanosFRxp1.pdf>. Page consultée le [insérer la date].

Cet article est produit par :



RÉSEAU STRATÉGIQUE
DE CONNAISSANCES
SUR LE DÉVELOPPEMENT DES

jeunes enfants