

## HYPERACTIVITÉ ET INATTENTION (TDAH)

---

# TDAH et neuroscience

<sup>1</sup>Hicran Dođru, M.D., <sup>2</sup>F. Xavier Castellanos, M.D., <sup>3</sup>Samuele Cortese, M.D., Ph.D., <sup>4</sup>Yuta Y Aoki, M.D., Ph.D.

<sup>1</sup>Chercheuse indépendante, États-Unis, <sup>2</sup>Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, États-Unis, <sup>2,3</sup>NYU Grossman School of Medicine, États-Unis, <sup>3</sup>Centre of Innovation in Mental Health, University of Southampton, Royaume-Uni, <sup>4</sup>Medical Institute of Developmental Disabilities Research, Showa University, Tokyo, Japon

Décembre 2021

### Introduction

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble neuropsychiatrique de l'enfance très courant qui toucherait, selon les estimations, 5 à 10 % des enfants d'âge scolaire dans le monde.<sup>1</sup> En raison des symptômes de base du TDAH et des troubles psychiatriques généralement concomitants, les personnes vivant avec un TDAH risquent de présenter plus de problèmes sur les plans cognitif, scolaire, comportemental, émotionnel et social.

<sup>1</sup> C'est pourquoi le TDAH représente un lourd fardeau psychologique et psychiatrique pour l'individu, sa famille et la communauté.<sup>2</sup>

### Problèmes

- Actuellement, le diagnostic du TDAH repose sur un ensemble de critères,<sup>1</sup> une méthode controversée pour sa nature subjective.
- Les personnes vivant avec un TDAH sont hétérogènes d'un point de vue phénoménologique, ce qui est source de confusion dans les milieux cliniques et de recherche.

- L'expression des symptômes varie en fonction du stade de développement de l'enfant et des contextes sociaux et scolaires.<sup>3</sup>
- Aujourd'hui, la classification ne prend pas suffisamment en compte les différences de développement comme symptômes.
- Aujourd'hui, il n'existe aucun traitement curatif à long terme.<sup>4</sup>
- Le choix du traitement se fait encore en fonction de l'expérience personnelle et des essais empiriques.<sup>4</sup>

## **Sujet**

Les observations du domaine émergent des neurosciences pédiatriques commencent à déterminer les principes physiologiques du fonctionnement et du dysfonctionnement du cerveau.<sup>5</sup> Ces avancées devraient permettre de reconnaître objectivement les patients avec des « manifestations » de TDAH et de développer des traitements de nature physiopathologique pour aboutir à *terme* à une psychiatrie de précision.<sup>6</sup>

## **Contexte de la recherche**

Les contributions les plus bénéfiques à la compréhension du TDAH proviendront probablement d'un cadre de recherche translationnelle multidisciplinaire comprenant la physiologie, la psychologie, la neurologie, la psychiatrie, la bio-informatique, la neurogénétique, la biologie cellulaire et moléculaire et la neuroscience des systèmes.

## **Questions clés pour la recherche**

Parmi les questions susceptibles d'être étudiées par les méthodes des neurosciences, les suivantes sont essentielles :

1. Le cerveau des personnes avec un TDAH est-il morphologiquement différent de celui des personnes sans TDAH?
2. Le cerveau des personnes avec un TDAH fonctionne-t-il différemment?
3. La neurochimie du cerveau des personnes avec un TDAH est-elle différente?

4. Quelles sont les causes des dysfonctionnements sous-jacents?
5. Quelles sont les trajectoires développementales d'une structure et d'un fonctionnement anormal du cerveau?

## Résultats récents de la recherche

### *Le cerveau des personnes avec un TDAH est-il différent morphologiquement?*

Des études en neuroimagerie à grande échelle ont commencé à s'intéresser à la structure du cerveau en relation avec le TDAH avec une efficacité statistique appropriée. Le consortium Enhancing Neuro-Imaging Genetics Through Meta-Analyses (ENIGMA) a comparé 1 713 patients avec un TDAH avec 1 429 participants sans TDAH et a révélé que les personnes avec un TDAH avaient un volume intracrânien considérablement plus faible (Cohen's  $d=-0,10$ ) après ajustement de l'âge, du sexe et de l'emplacement.<sup>7</sup> De plus, au niveau du groupe, il a été révélé que les personnes avec un TDAH avaient un volume plus faible au niveau de l'**amygdale** ( $d=-0,19$ ), du **noyau accumbens** ( $d=-0,15$ ), du **noyau caudé** ( $d=-0,11$ ), de l'hippocampe ( $d=-0,11$ ) et du **putamen** ( $d=-0,11$ ), même après ajustement des covariables, dont le volume intracrânien.

Une étude ENIGMA-ADHD ultérieure menée dans 36 centres a révélé que la surface corticale était inférieure, notamment dans les régions frontale, **cingulaire** et temporale; la surface totale présentant l'effet le plus important (Cohen's  $d=-0,21$ ). L'épaisseur corticale du gyrus fusiforme et du pôle temporal était également inférieure à celle des témoins.<sup>8</sup>

Les méta-analyses traditionnelles de morphométrie à base de voxel ont révélé une réduction du volume de matière grise dans le cortex orbitofrontal ventromédian et les **ganglions de la base** droits, y compris le globus pallidus, le putamen et le noyau caudé.<sup>9,10</sup>

Une méta-analyse des études d'IRM de diffusion a révélé une anisotropie fractionnelle à la fois plus élevée et plus faible dans plusieurs voies de la substance blanche (faisceau fronto-occipital inférieur droit, faisceau longitudinal inférieur gauche); la connexion interhémisphérique atypique dans le **corps calleux** étant la constatation la plus courante.<sup>11</sup>

### *Le cerveau des personnes avec un TDAH fonctionne-t-il différemment?*

Les recherches en imagerie fonctionnelle sur le TDAH sont trop étendues pour être explorées en détail ici. Nous présenterons les résultats des principales synthèses et méta-analyses systématiques disponibles.

Une méta-analyse de 55 études d'IRMf basées sur des tâches de contrôle inhibiteur et de mémoire de travail et d'attention a révélé une sous-activation des réseaux d'attention frontostriataux, frontopariétaux et ventraux, et une hyperactivation des systèmes somatomoteurs et visuels.<sup>12</sup> Il est intéressant de noter que ces résultats reflètent, en général, l'anatomie impliquée par les études d'imagerie structurelle.

Par ailleurs, des anomalies fonctionnelles dans le réseau du mode par défaut<sup>13</sup> et le réseau cingulo-operculaire<sup>14</sup> ont également été signalées chez les personnes atteintes de TDAH. Une récente étude longitudinale a démontré qu'une plus mauvaise réponse aux stimulus était étroitement associée à une augmentation atypique de la connectivité fonctionnelle de l'état de repos cingulo-operculaire avec l'âge.<sup>15</sup> On pense que les stimulants jouent un rôle dans la stabilisation de ces réseaux.

Les méta-analyses de données EEG ont également révélé des différences chez les personnes avec un TDAH, telles qu'une élévation du rapport thêta/bêta<sup>16</sup> et des différences liées à l'âge dans l'activité des ondes lentes, qui étaient significativement plus élevées dans la petite enfance et plus faibles à la fin de l'enfance/à l'adolescence chez les personnes vivant avec un TDAH par rapport aux témoins, avec un point de basculement à 10 ans.<sup>17</sup>

Dans l'ensemble, les résultats structurels et fonctionnels suggèrent des anomalies étendues englobant de multiples structures cérébrales et une connectivité fonctionnelle atypique affectant de multiples réseaux cérébraux à grande échelle.

### *1) La neurochimie du cerveau des personnes avec un TDAH est-elle différente?*

Les résultats empiriques des études neurobiologiques suggèrent que, plutôt que des changements dans un système de neurotransmetteurs au niveau moléculaire, le trouble a été lié à des dysfonctionnements dans divers systèmes, y compris les voies dopaminergiques, adrénérergiques, sérotoninergiques et **cholinergiques**.<sup>18</sup>

En outre, des études de spectroscopie par résonance magnétique ont montré une altération de la signalisation glutamatergique (**glutamate**, glutamine et **GABA**) dans les voies fronto-striatales.<sup>19</sup>

## *2) Quelles sont les causes de ces dysfonctionnements supposés?*

Le TDAH est hautement héréditaire (héritabilité ~ 0,74)<sup>20</sup> et il est probable que de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux y contribuent. Les premiers loci pangénomiques significatifs ont permis d'identifier plusieurs variantes génétiques, chacune ayant un faible effet sur le risque de TDAH.<sup>21</sup> Une méta-analyse récente a mis en cause plusieurs gènes à risque (ADGRL3, ANKK1, BAIAP2, DAT1, DRD4, LRP5, LRP6 et SNAP25), mais leur fonctionnement reste peu clair.<sup>22</sup>

Une méta-analyse a classé les corrélats environnementaux du TDAH comme suit : 1) exposition à des substances toxiques (plomb, tabagisme maternel, utilisation maternelle d'acétaminophène ou de valproate, etc.), 2) carences en nutriments (fer, oméga-3, vitamine D, etc.), 3) événements survenus pendant la grossesse et la naissance (prématurité ou faible poids à la naissance) et 4) privation, infection, pauvreté, stress et traumatisme,<sup>22</sup> bien que ces facteurs soient contributifs et non diagnostiques.

## *3) Quelles sont les trajectoires développementales des anomalies du cerveau?*

Une méta-analyse a montré que les anomalies structurelles les plus importantes et reproductibles dans le TDAH sont situées dans les ganglions de la base.<sup>23</sup> Les changements structurels sont particulièrement marqués chez les populations non traitées.<sup>24</sup> Il a été suggéré qu'il existait une relation entre l'effet de l'âge, l'utilisation de médicaments stimulants et la normalisation des anomalies structurelles.<sup>23</sup> Cependant, une étude de suivi a révélé des anomalies dans les voies de la substance blanche qui relient diverses régions impliquées dans les fonctions sensorimotrices et les fonctions cognitives supérieures, indépendamment du statut de rémission à l'âge adulte.<sup>25</sup>

De plus, l'absence d'antécédents de TDAH dans l'enfance dans 90 % des cas de TDAH adulte<sup>26</sup> a soulevé des questionnements sur la nature syndromique du TDAH adulte et sur sa continuité par rapport au trouble neurodéveloppemental.<sup>27</sup>

## **Lacunes de la recherche**

- Comment les anomalies de la connectivité structurelle et fonctionnelle sont-elles liées?
- À quels stades du développement les perturbations des réseaux neuronaux apparaissent-elles et se manifestent-elles clairement?
- Comment comprendre au mieux les interactions entre les gènes et les variables environnementales (biopsychosociales)?
- Comment divers facteurs étiologiques conduisent-ils à des anomalies neuronales?
- Comment conceptualiser la dysrégulation des émotions dans le TDAH?
- Quels sont les avantages potentiels des interventions basées sur la physiopathologie?
- Existe-t-il un seuil précis pour le diagnostic par approche transdiagnostique des relations entre le TDAH et le cerveau? Les algorithmes d'apprentissage automatique peuvent-ils saisir des dimensions spécifiques de la psychopathologie liée au TDAH dans des ensembles de données de neuroimagerie?

## Conclusions

Des découvertes en neurosciences ont clairement démontré que le cerveau des enfants atteints de TDAH diffère de celui des enfants sans TDAH. Les recherches sur les bases neurobiologiques du TDAH visent à mieux comprendre les modifications du circuit cérébral associées à l'étiologie, à la pathophysiologie et à la réponse au traitement, et à développer des cibles thérapeutiques neurales spécifiques à la maladie. Les approches multimodales et les méga-analyses qui intègrent des données génétiques, d'imagerie et phénotypiques sont particulièrement importantes. Celles-ci reflètent l'adoption croissante de la science ouverte et des meilleures pratiques en matière de production de rapports.

Bien que des obstacles techniques et méthodologiques subsistent, les bases génétiques des dysfonctionnements du TDAH et l'interaction des facteurs environnementaux sont de plus en plus mis en évidence. Des études longitudinales complexes et coûteuses ont commencé à révéler le fonctionnement des voies de développement des anomalies cérébrales et leurs relations avec les symptômes du TDAH. Au fur et à mesure que ces éléments se préciseront, le domaine disposera de meilleurs moyens pour élaborer des interventions auprès des personnes vivant avec un TDAH fondées sur l'étiopathophysiologie pouvant être efficaces à long terme.

## Implications pour les parents, les services et les politiques

Bien que les neurosciences aient contribué à faire progresser nos connaissances sur l'étiopathophysiologie du TDAH, nous n'avons pas encore trouvé de marqueurs neurobiologiques sensibles et spécifiques. Cependant, la recherche dans ce domaine a surtout commencé à adopter une « approche au niveau du groupe » et la modélisation normative pourrait faire avancer la psychiatrie de précision.<sup>28</sup>

Les travaux futurs se concentreront principalement sur les caractéristiques biologiques et cognitives du trouble,<sup>29</sup> en améliorant le diagnostic comportemental du TDAH et en préparant ainsi le terrain pour l'élaboration de nouveaux traitements faisant appel à des technologies basées sur les biomarqueurs sur le long long terme, comme décrit dans le projet Research Domain Criteria du National Institute on Mental Health aux États-Unis.<sup>30</sup> L'approche dimensionnelle permet une évaluation plus large des forces et des besoins potentiels de l'enfant, et vise à faciliter l'établissement d'un lien entre les comportements et les symptômes, et ses mécanismes cérébraux et circuits neuronaux sous-jacents. Il faudra du temps pour atteindre ces objectifs ambitieux. En attendant, les parents et les professionnels doivent continuer à collaborer pour comprendre et soutenir le développement de chaque enfant, dans l'objectif de minimiser les séquelles les plus sévères du TDAH, notamment durant l'adolescence.<sup>31</sup>

## Références

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.
2. Harpin VA. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90(suppl 1):i2-i7. doi:10.1136/ADC.2004.059006
3. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJ, Tannock R, Franke B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews. Disease Primers* 2015;1:15020. doi:10.1038/nrdp.2015.20
4. Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. Ropner AH, ed. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(11):1050-1056.

doi:10.1056/NEJMra1917069

5. Castellanos FX. A biased perspective on brain imaging of ADHD. *American Journal of Psychiatry*. 2021;178(8):694-700. doi:10.1176/appi.ajp.2021.21060609
6. Cortese S. Setting the foundations of developmental precision psychiatry for ADHD. *American Journal of Psychiatry*. 2021;178(8):677-679. doi:10.1176/appi.ajp.2021.21050549
7. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):310-319. doi:10.1016/S2215-0366(17)30049-4
8. Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, et al. Brain imaging of the cortex in ADHD: a coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(7):531-542. doi:10.1176/APPI.AJP.2019.18091033
9. Lukito S, Norman L, Carlisi C, Radua J, Hart H, Simonoff E, Rubia K. Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Psychological Medicine*. 2020;50(6):894-919. doi:10.1017/S0033291720000574
10. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(11):1154-1163. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11020281
11. Aoki Y, Cortese S, Castellanos FX. Research Review: Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. 2018;59(3):193-202. doi:10.1111/JCPP.12778
12. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, Castellanos FX. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(10):1038-1055. doi:10.1176/appi.ajp.2012.11101521



13. Sutcubasi B, Metin B, Kurban MK, Metin ZE, Beser B, Sonuga-Barke E. Resting-state network dysconnectivity in ADHD: A system-neuroscience-based meta-analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2020;21(9):662-672. doi:10.1080/15622975.2020.1775889
14. Cortese S, Aoki YY, Itahashi T, Castellanos FX, Eickhoff SB. Systematic review and meta-analysis: resting-state functional magnetic resonance imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2021;60(1):61-75. doi:10.1016/j.jaac.2020.08.014
15. Norman LJ, Sudre G, Bouyssi-Kobar M, Sharp W, Shaw P. A longitudinal study of resting-state connectivity and response to psychostimulant treatment in ADHD. *American Journal of Psychiatry*. 2021;178(8):744-751. doi:10.1176/appi.ajp.2021.20091342
16. Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: A Meta-Analysis. *Journal of Attention Disorders*. 2012;17(5):374-383. doi:10.1177/1087054712460087
17. Biancardi C, Sesso G, Masi G, Faraguna U, Sicca F. Sleep EEG microstructure in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2021;44(7). doi:10.1093/sleep/zsab006
18. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. *European Journal Of Paediatric Neurology*. 2012;16(5):422-433. doi:10.1016/j.ejpn.2012.01.009
19. Naaijen J, Lythgoe DJ, Amiri H, Buitelaar JK, Glennon JC. Fronto-striatal glutamatergic compounds in compulsive and impulsive syndromes: A review of magnetic resonance spectroscopy studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2015;52:74-88. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.02.009
20. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*. 2018;24(4):562-575. doi:10.1038/s41380-018-0070-0

21. Demontis D, Walters RK, Martin J, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*. 2018;51(1):63-75. doi:10.1038/s41588-018-0269-7
22. Faraone S V., Banaschewski T, Coghill D, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2021;128:789-818. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.022
23. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(11):1154-1163. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11020281
24. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(2):114-126. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01786.x
25. Cortese S, Imperati D, Zhou J, et al. White matter alterations at 33-year follow-up in adults with childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2013;74(8):591-598. doi:10.1016/j.biopsych.2013.02.025
26. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, et al. Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(10):967-977. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14101266
27. Castellanos FX. Is adult-onset ADHD a distinct entity? *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(10):929-931. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15070988
28. Marquand AF, Rezek I, Buitelaar J, Beckmann CF. Understanding heterogeneity in clinical cohorts using normative models: beyond case-control studies. *Biological Psychiatry*. 2016;80(7):552-561. doi:10.1016/j.biopsych.2015.12.023
29. Cortese S, Coghill D. Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. *Evidence-Based Mental Health*. 2018;21(4):173-176. doi:10.1136/ebmental-2018-300050

30. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(4):395-397.  
doi:10.1176/APPI.AJP.2014.14020138
31. Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MAR, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Archives of General Psychiatry*. 2012;69(12):1295. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.271