Cognition et trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

Nanda Rommelse, Ph.D.

Centre médical universitaire St. Radboud, Département de psychiatrie, Pays-Bas

Juin 2010

Introduction

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est caractérisé par une triade de symptômes : l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité.[1] Ce dysfonctionnement est fortement héritable et touche de 3 à 5 % des enfants d'âge scolaire.[2,3] Au cours des dernières décennies, les problèmes cognitifs associés au TDAH ont fait l'objet de nombreuses études. La cognition peut être définie comme l'acquisition de connaissances et la compréhension, ce qui englobe notamment la pensée, le rappel, la mémorisation, le jugement et la résolution de problèmes.

Sujet

Plusieurs modèles étiologiques ont été proposés dans lesquels on tentait de combiner les résultats des anomalies biologiques et cognitives souvent associées au TDAH. Tous les modèles cognitifs indiquent que les déficits des fonctions exécutives (FE) sont l'une des principales caractéristiques du TDAH. Les FE ont été définies comme étant les « capacités qui permettent à

©2010-2026 ABILIO | HYPERACTIVITÉ ET INATTENTION (TDAH)

une personne d'adopter avec succès un comportement autonome et intéressé dans un but donné. ».[4] De nombreuses études réalisées auprès de sujets présentant un TDAH ont révélé des déficiences sur le plan des FE, les problèmes relatifs à l'inhibition et à la mémoire de travail étant parmi les plus communs.[5] Les déficits des FE sont fortement liés à des anomalies dans l'*aire préfrontale* et les *circuits fronto-sous-corticaux* chez les sujets atteints d'un TDAH.[6,7]

Problèmes

Même si la plupart des modèles causaux du TDAH incluent les déficits des FE parmi les facteurs importants, on ignore en fait si et, le cas échéant, dans quelle mesure, les FE *causent* le TDAH. Autrement dit, le TDAH étant un dysfonctionnement fortement héritable, les FE déficitaires sont-ils des traits héritables qui augmentent les risques de développer un TDAH et dans quelle proportion de patients sont-ils considérés comme un facteur de causalité?

Questions clés pour la recherche

Pour déterminer si les déficits des FE ont un lien de causalité avec le TDAH, il est essentiel de se pencher sur les deux questions suivantes :

- Comme le TDAH est fortement héritable, les problèmes relatifs aux FE sont-ils aussi transmissibles et liés aux mêmes gènes que le TDAH?
- Quelle proportion d'enfants présentant un TDAH souffre également de problèmes liés aux FE?

Résultats d'études récentes

Les problèmes liés aux FE sont-ils héritables et sont-ils associés aux mêmes gènes que le TDAH?

Une première étape nécessaire pour déterminer si les déficits des FE sont héritables consiste à examiner ces fonctions chez des jumeaux. Les études sur les jumeaux permettent de distinguer l'influence de l'héritabilité de celle du milieu sur les FE. Plusieurs recherches sur les jumeaux ont porté sur la performance à des tâches exécutives.[12-16] À 5 et à 12 ans, environ 50 % de la performance à diverses épreuves exécutives semblait attribuable à des facteurs génétiques.[16] D'autres travaux ont obtenu des résultats semblables (autour de 40 à 50 %),[12,13,15] suggérant que les aptitudes liées aux FE sont moyennement héritables. De plus, les facteurs génétiques semblent être un important médiateur de la *stabilité* des fonctions exécutives au cours de

l'enfance.[14]

Dans un deuxième temps, pour déterminer si les déficits des FE sont héritables et liés aux mêmes gènes que le TDAH, il faut examiner la performance des proches des personnes présentant un TDAH à des épreuves exécutives, ce qui permet de mettre en lumière le caractère familial des déficits des FE en lien avec le TDAH. Les frères et sœurs, par exemple, ont en commun environ 50% de leurs gènes. Il est donc très probable que les frères et les sœurs d'un enfant qui présente un TDAH mais qui, eux, n'en sont pas atteints portent en eux les gènes de risque associés au TDAH sans toutefois qu'ils ne s'expriment sous la forme de phénotypes du TDAH. Si les déficits des FE sont en fait reliés au TDAH par les gènes familiaux, les membres de la fratrie qui ne présentent pas de TDAH devraient avoir les mêmes déficits des FE, sans doute dans une moindre mesure, que ceux qui en sont atteints.

Plusieurs études ont porté sur les FE au sein de familles touchées par le TDAH et les résultats appuient l'hypothèse selon laquelle les déficits des FE sont familiaux et présents (dans une moindre mesure) chez les proches des sujets présentant un TDAH mais qui, eux, n'en sont pas atteints.[5,17-21] Des études axées sur certaines fonctions exécutives comme l'inhibition ou le contrôle de l'interférence ont également produit des données prometteuses révélant que les proches qui ne présentaient pas de TDAH avaient de légères lacunes dans ce domaine et avaient obtenu des résultats semblables entre eux.[22-26] Ces données laissent supposer que les déficits des FE sont familiaux. Bien qu'elles ne suffisent pas pour affirmer que les problèmes liés aux FE sont héritables, elles ne contredisent toutefois pas cette hypothèse.

Une dernière étape pour déterminer si les déficits des FE sont liés aux mêmes gènes que le TDAH consiste à examiner la performance exécutive en lien avec les gènes candidats du TDAH et/ou à utiliser la performance exécutive dans une analyse de liaison fondée sur l'arbre généalogique du TDAH. Ces deux stratégies ont rarement été utilisées parce qu'il faut recourir à de grands échantillons si l'on veut avoir suffisamment de données pour procéder à des analyses. Les résultats préliminaires semblent indiquer que les *polymorphismes* d'un gène (le gène *récepteur dopaminergique D4*) souvent répliqués en lien avec le TDAH sont en fait aussi liés aux FE.[15,27-30] Une analyse de liaison a permis d'identifier un signal de liaison important trouvé sur le chromosome 13q12.11 dans l'ensemble du génome en utilisant une mesure exécutive (mémoire de travail verbale) dans l'arbre généalogique de familles touchées par le TDAH, ce qui laisse entendre que les gènes à cet emplacement peuvent avoir une incidence à la fois sur le TDAH et sur les aptitudes liées aux FE.[31] De plus, une autre analyse de liaison a mis en évidence une

région du chromosome 3q13 qui est aussi liée à une mesure composite des FE et aux symptômes d'inattention du TDAH, ce qui porte à croire que ces déficits des FE peuvent être reliés aux mêmes gènes que ceux du TDAH.[32]

Quel pourcentage d'enfants présentant un TDAH éprouve des difficultés avec les FE?

Le pourcentage d'enfants ayant des problèmes de FE varie fortement selon la façon dont on définit le déficit des FE.[8] Actuellement, il n'y a pas de consensus à ce sujet, mais la plupart des définitions précisent que la performance doit être en deçà du 10e centile d'un groupe témoin pour au moins une, deux ou trois tâches exécutives. Dans l'ensemble, les enfants présentant un TDAH ont presque toujours de moins bons résultats que ceux du groupe témoin lorsque leurs fonctions exécutives sont évaluées. Par contre, sur le plan individuel, une certaine proportion d'enfants atteints d'un TDAH a de meilleurs résultats qu'une proportion d'enfants du groupe témoin.[9] Autrement dit, ce ne sont pas tous les enfants présentant un TDAH qui ont des déficits en matière de FE. Des faiblesses sur le plan des FE ne sont ni suffisantes, ni obligatoires pour expliquer tous les cas de TDAH.[9] En fait, d'autres fonctions cognitives, des problèmes liés à la motivation, ou, dans certains cas, la réaction devant des difficultés dans le milieu familial ou avec les pairs peuvent avoir un lien avec le TDAH.[10,11] Le tiers des enfants ayant un déficit des FE assez grave, présente par des lacunes dans au moins trois des mesures des FE.[11]

Lacunes de la recherche

Afin de déterminer si les déficits des FE décelés chez une proportion de sujets atteints de TDAH sont la cause de ce trouble chez ces personnes, les chercheurs doivent adopter un cadre plus exhaustif que celui qui a été utilisé jusqu'à maintenant. En effet, seulement quelques-unes des études ont examiné les FE dans un contexte familial et la plupart des recherches ne disposaient pas de données suffisantes pour permettre des analyses génétiques fiables. De plus, le fait que les données peuvent difficilement être comparées entre elles parce que des tâches et des méthodes différentes ont été utilisées pour analyser les mêmes FE constitue un problème plus sérieux encore, qui devient particulièrement épineux lorsqu'on essaie de combiner les résultats de différents lieux de recherche en vue d'accroître l'efficacité statistique des analyses génétiques. C'est pourquoi il est nécessaire, pour déterminer si les déficits des FE relevés chez une proportion de patients présentant un TDAH sont à la source de ce trouble, d'administrer des épreuves exécutives valides et fidèles pour lesquels des données normatives et d'héritabilité sont disponibles. L'utilisation systématique de ces épreuves standard (« golden standards »)

permettrait de combiner des échantillons de divers lieux de recherche, ce qui faciliterait grandement la comparaison des données et conférerait une plus grande valeur aux analyses génétiques, conduisant ainsi à des résultats plus fiables qui pourraient, espérons-le, être mis à profit dans la pratique clinique.

Conclusions

La performance à des tâches exécutives est moyennement héritable et les facteurs génétiques semblent être un important médiateur de *stabilité* des FE pendant l'enfance. Il existe un lien entre les déficits des FE et le TDAH au sein d'une famille et ces déficits sont possiblement reliés, tout comme le TDAH, au récepteur dopaminergique D4. Autrement dit, les déficits des FE attribuables (en partie) aux gènes pourraient *causer* le TDAH. Toutefois, seulement un sous-groupe des sujets présentant un TDAH (environ 30%) a des problèmes de FE moyennement graves, ce qui permet de penser que les faiblesses sur ce plan ne sont ni nécessaires, ni suffisantes pour causer tous les cas de TDAH.

Implications : parents, services et politiques

Les tests cognitifs ne sont toujours pas suffisamment sensibles et spécifiques pour être utilisés de façon courante dans le diagnostic du TDAH. Il faut donc continuer à appuyer le diagnostic sur ce que disent les parents et les enseignants (ou le sujet lui-même, lorsqu'il s'agit d'un adolescent ou d'un adulte chez qui on soupçonne un TDAH). Toutefois, des données tirées d'études longitudinales récentes révèlent que les FE dans l'enfance permettent de prédire le rendement scolaire ainsi que le fonctionnement social et global ultérieurs des personnes présentant un TDAH.[33] Ces données portent à croire qu'il serait bénéfique d'évaluer et de traiter en clinique les déficits des FE, surtout chez les personnes qui courent des risques élevés d'avoir une trajectoire de vie problématique et d'avoir des résultats négatifs, de façon à prévenir les difficultés à long terme dans une multitude de domaines fonctionnels importants.[33] On n'en est qu'à la première étape de l'élaboration des stratégies d'intervention concernant les déficits des FE, mais déjà on obtient des résultats encourageants.[34,35] Un sous-groupe d'enfants présentant un TDAH et atteint de déficits modérément graves des FE (environ 30 %) pourrait bénéficier de ces interventions.

Références

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV.* 4th ed. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 1994.

2. Faraone S, Biederman J, Mick E. The age dependent decline of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine* 2006;36(2):159-165.

3. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-1323.

4. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004.

5. Rommelse NN, Altink ME, Oosterlaan J, Buschgens CJ, Buitelaar J, Sergeant JA. Support for an independent familial segregation of executive and intelligence endophenotypes in ADHD families. *Psychological Medicine* 2008;38(11):1595-1606.

6. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience* 2002;3(2):617-628.

7. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2003;9(3):184-195.

8. Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, Morgan CL, Faraone SV. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72(5):757-766.

9. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37(11):551-564.

10. Wåhlstedt C, Thorell LB, Bohlin G. Heterogeneity in ADHD: neuropsychological pathways, comorbidity and symptom domains. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37(4):551-564.

11. Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1224-1230.

12. Anokhin AP, Heath AC, Ralano A. Genetic influences on frontal brain function: WCST performance in twins. *Neuroreport* 2003;14(15):1975-1978.

13. Taylor J. Heritability of Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Stroop Color-Word Test performance in normal individuals: implications for the search for endophenotypes. *Twin Research and Human Genetics* 2007;10(6):829-834.

14. Polderman TJ, Posthuma D, De Sonneville LM, Stins JF, Verhulst FC, Boomsma DI. Genetic analyses of the stability of executive functioning during childhood. *Biological Psychology* 2007;76(1-2):11-20.

15. Doyle AE, Faraone SV, Seidman LJ, Willcutt EG, Nigg JT, Waldman ID, Pennington BF, Peart J, Biederman J. Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005;46(7):774-803.

16. Polderman TJ, Gosso MF, Posthuma D, Van Beijsterveldt TC, Heutink P, Verhulst FC, Boomsma DI. A longitudinal twin study on IQ, executive functioning, and attention problems during childhood and early adolescence. *Acta Neurologica Belgica* 2006;106(4):191-207.

17. Seidman L, Biederman J, Monuteaux M, Weber W, Faraone SV. Neuropsychological functioning in nonreferred siblings of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 2000;109(2):252-265.

18. Nigg JT, Blaskey LG, Stawicki JA, Sachek J. Evaluating the endophenotype model of ADHD neuropsychological deficit: Results for parents and siblings of children with ADHD combined and inattentive subtypes. *Journal of Abnormal Psychology* 2004;113(4):614-625.

19. Waldman ID, Nigg JT, Gizer IR, Park L, Rappley MD, Friderici K. The adrenergic receptor alpha-2A gene (ADRA2A) and neuropsychological executive functions as putative endophenotypes for childhood ADHD. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2006;6(1):18-30.

20. Bidwell LC, Willcutt EG, DeFries JC, Pennington BF. Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2007;62(9):991-998.

21. Uebel H, Albrecht B, Asherson P, Börger NA, Butler L, Chen W, Christiansen H, Heise A, Kuntsi J, Schäfer U, Andreou P, Manor I, Marco R, Miranda A, Mulligan A, Oades RD, van der Meere J, Faraone SV, Rothenberger A, Banaschewski T. Performance variability, impulsivity errors and the impact of incentives as gender-independent endophenotypes for ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2010;51(2):210-218.

22. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, De Sonneville L, Buitelaar J. Familial clustering of executive functioning in affected sibling pair families with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005;44(4):385-391.

23. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, De Sonneville L, Van der Meulen E, Buitelaar J. Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2003;42(10):1242-1248.

24. Crosbie J, Schachar R. Deficient inhibition as a marker for familial ADHD. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(11):1884-1890.

25. Schachar RJ, Crosbie J, Barr CL, Ornstein TJ, Kennedy J, Malone M, Roberts W, Ickowicz A, Tannock R, Chen S, Pathare T. Inhibition of motor responses in siblings concordant and discordant for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry* 2005;162(6):1076-1082.

26. Goos LM, Crosbie J, Payne S, Schachar R. Validation and extension of the endophenotype model in ADHD patterns of inheritance in a family study of inhibitory control. *American Journal of Psychiatry* 2009;166(6):711-717.

27. Boonstra AM, Kooij JJS, Buitelaar JK, Oosterlaan J, Sergeant JA, Heister JG, Franke B. An exploratory study of the relationship between four candidate genes and neurocognitive performance in adult ADHD. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147(3):397-402.

28. Altink ME, Rommelse NNJ, Slaats-Willemse DIE, Arias Vasquez A, Franke B, Buschgens CJM, Fliers EA, Faraone SV, Sergeant JA, Oosterlaan J, Buitelaar JK. The dopamine receptor D4 7-repeat allele influences neurocognitive functioning, but this effect is moderated by age and ADHD status. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. In press.

29. Durston S, de Zeeuw P, Staal WG. Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*2009;33(5):674-689.

30. Loo SK, Rich EC, Ishii J, McGough J, McCracken J, Nelson S, Smalley SL. Cognitive functioning in affected sibling pairs with ADHD: familial clustering and dopamine genes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(9):950-957.

31. Rommelse NN, Arias-Vásquez A, Altink ME, Buschgens CJ, Fliers E, Asherson P, Faraone SV, Buitelaar JK, Sergeant JA, Oosterlaan J, Franke B. Neuropsychological endophenotype approach to genome-wide linkage analysis identifies susceptibility loci for ADHD on 2q21.1 and 13q12.11. *American Journal of Human Genetics* 2008;83(1):99-105.

32. Doyle AE, Ferreira MA, Sklar PB, Lasky-Su J, Petty C, Fusillo SJ, Seidman LJ, Willcutt EG, Smoller JW, Purcell S, Biederman J, Faraone SV. Multivariate genomewide linkage scan of neurocognitive traits and ADHD symptoms: suggestive linkage to 3q13. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*2008;147B(8):1399-1411.

33. Miller M, Hinshaw SP. Does childhood executive function predict adolescent functional outcomes in girls with ADHD? *Journal of Abnormal Child Psychology*. In press.

34. Papazian O, Alfonso I, Luzondo RJ, Araguez N. Training of executive function in preschool children with combined attention deficit hyperactivity disorder: a prospective, controlled and randomized trial.*Revista de Neurologia* 2009;48(suppl 2):S119-S122.

35. Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlström K, Gillberg CG, Forssberg H, Westerberg H. Computerized training of working memory in children with ADHD--a randomized, controlled trial. *Journal of the American*

Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2005;44(2):177-186.