Les contributions génétiques au TDAH

Joanna Martin, Ph.D.

Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics & Wolfson Centre for Young People's Mental Health, Cardiff University, Cardiff, Royaume-Uni

Avril 2023

Introduction

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental répandu qui concerne environ 5 % des enfants à l'échelle mondiale. Bien que le TDAH soit considéré comme un trouble touchant les enfants, les symptômes et le déficiences qui y sont associés peuvent persister à vie. Chez les enfants, le TDAH est plus fréquemment diagnostiqué chez les garçons, mais le ratio entre les sexes diminue chez les adultes.[1] Le TDAH est associé à des difficultés cognitives, particulièrement les fonctions exécutives (par exemple, la mémoire de travail et le contrôle inhibiteur). Le TDAH intervient généralement avec d'autres troubles neurodéveloppementaux, notamment l'autisme, les difficultés de coordination motrice et les problèmes d'apprentissage. À l'instar d'autres troubles neurodéveloppementaux, le TDAH est fortement héréditaire. La recherche génétique de la dernière décennie a connu une percée considérable dans la compréhension des contributions génétiques à l'origine du TDAH et la façon dont ces risques exercent leurs effets dans la population.

©2023-2026 ABILIO | HYPERACTIVITÉ ET INATTENTION (TDAH)

Sujet

Des études génétiques ont récemment commencé à identifier des variants de séquence étroitement associés à la hausse des risques de TDAH. Une autre avancée majeure a été la conduite d'études examinant l'impact à l'échelle des populations des variants génétiques associés au TDAH, y compris des échantillons de patients et de population générale.

Problèmes

L'un des grands obstacles des études génétiques, qui ne concerne pas uniquement le TDAH, relève de la taille immense et de la complexité du génome humain. Il est donc nécessaire d'obtenir les données génétiques d'un grand nombre d'individus (10 000 ou même 100 000) pour pouvoir obtenir des résultats. Un autre défi tient du fait que le TDAH est un trouble hétérogène, à savoir que les personnes qui en sont atteintes se distinguent les unes des autres sur ces points : le sous-type de diagnostic, la sévérité et la persistance des symptômes, les affections concomitantes et les résultats à long terme.

Contexte de la recherche

Le TDAH a un impact négatif considérable sur la santé mentale (par exemple, anxiété, dépression ou toxicomanie), les résultats scolaires, les relations, les activités professionnelles et la santé physique. Une meilleure compréhension des contributions génétiques et de leurs rôles dans l'hétérogénéité est nécessaire pour éclairer la pratique clinique et offrir un meilleur dénouement aux personnes atteintes de ce trouble.

Questions clés pour la recherche

Quels sont les facteurs de risques génétiques spécifiques qui augmentent les possibilités de TDAH? Comment peut-on expliquer les hauts taux de comorbidité entre le TDAH et d'autres troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques? Quel est l'impact des risques génétiques de TDAH à l'échelle d'une population? Les facteurs génétiques peuvent-ils nous aider à mieux comprendre l'hétérogénéité qui caractérise le TDAH?

Résultats récents de la recherche

En raison de la forte transmissibilité héréditaire du TDAH (estimée à approximativement 76 %),[2] de nombreuses études d'associations pangénomiques (*en anglais*, Genome-Wide Association

Studies, GWAS) ont cherché à identifier les variants génétiques contribuant spécifiquement aux risques de TDAH. Les GWAS comparent la fréquence populationnelle de millions de variants génétiques chez des personnes atteintes ou non de TDAH, sans a priori. La première de ces études qui a réussi à identifier avec robustesse des marqueurs associés a analysé des données issues de 20 183 individus atteints de TDAH (des enfants principalement) et de 35 191 individus témoins.[3] Cette GWAS a conduit à l'identification de 12 loci[a] correspondant à des polymorphismes mononucléotidiques[b] courants, qui présentaient une fréquence populationnelle différente chez les individus atteints de TDAH ou non. Cette étude a estimé que, pris ensemble, les variants courants représentent environ 21,6 % des risques de TDAH, d'autres marqueurs génétiques restant à identifier. En effet, une étude plus récente bâtie sur ces travaux, avec l'inclusion des données génétiques issues de 38 691 individus atteints de TDAH et de 186 843 individus témoins,[4] a permis d'identifier 27 loci génomiques associés au TDAH. Ces deux études ont souligné le haut caractère polygénique du TDAH, avec probablement des milliers de variants contribuant aux risques de TDAH. Les auteurs ont également examiné l'expression des gènes impliqués dans un éventail de types cellulaires, tissus et stades de développement du cerveau pour parvenir à la conclusion que les variants impliqués jouaient un rôle important dans des processus neurologiques clés, notamment le tissu du système nerveux central, le développement embryonnaire du cerveau et les neurones dopaminergiques.

Des progrès considérables ont également été réalisés dans l'identification des variants génétiques rares associés au TDAH. Ces variants se caractérisent notamment par des variantes du nombre de copies[c] (*en anglais*, Copy Number Variations, CNV) qui correspondent à de grandes sections de chromosomes présentant un nombre de copies supérieur ou inférieur à la normale (une délétion ou une duplication) ou par des mutations mononucléotidiques exoniques rares qui perturbent ou altèrent la formation des protéines. Des CNV de grande taille ont été associées au TDAH depuis plus d'une décennie,[5] et des études récentes ont établi un lien entre des régions à CNV spécifiques et le TDAH (les exemples comprennent des délétions aux positions 15q11.2 et 22q11.21, et des duplications aux positions 16p11.2 et 16p13.11).[6] Des études ont également montré le rôle de mutations exoniques[d] rares,[7] ainsi que celui de CMV *de novo* (non héréditaires).[8] Toutefois, la taille des échantillons était trop faible pour pouvoir identifier les variants à risques spécifiques dans ces classes de variation.

Des GWAS de grande envergure ont contribué à notre compréhension du TDAH pour creuser plus loin que la simple description des facteurs de risques spécifiques. Des études indiquent

l'existence de degrés élevés de risques génétiques partagés entre différentes définitions du TDAH (par exemple, le diagnostic et les caractères de la population évaluée en continu,[3] le TDAH chez les hommes et les femmes,[9] et les diagnostics chez les enfants et les adultes[10]). Il apparait dorénavant très clairement que les risques génétiques de TDAH sont communs à d'autres troubles neurodéveloppementaux, notamment l'autisme[7,11] et des troubles psychiatriques comme la dépression.[12] Le TDAH partage également une proportion considérable de risques génétiques avec d'autres affections et caractères, y compris le diabète de type 2, le tabagisme, l'insomnie et le faible niveau d'études.[3] L'étiologie largement partagée est expliquée probablement, au moins partiellement, la concomitance du TDAH avec ces affections et caractères.

Une autre contribution notable des analyses des GWAS est l'exploitation supplémentaire des résultats obtenus pour examiner l'impact des risques génétiques de TDAH à l'échelle des populations. Il est possible de se servir des données issues des GWAS pour calculer les scores de risques polygéniques (*en anglais*, Polygenic Risk Score, PRS) dans un échantillon indépendant : les PRS indiquent la prédisposition génétique d'un individu d'être atteint de TDAH. Par exemple, lors de la toute dernière GWAS sur le TDAH, les PRS ont été calculés à partir d'un échantillon clinique d'enfants et d'adultes s'étant soumis à des tests cognitifs : les PRS du TDAH étaient associés à des habiletés inférieures au niveau de la mémoire de travail, de l'attention et du raisonnement intellectuel.[4] Une revue systématique des études axées sur les PRS du TDAH ont décelé de nombreuses preuves d'association avec des traits à l'échelle des populations, notamment dans les domaines suivants : la cognition, la scolarité, la pathopsychologie, la structure cérébrale, la santé physique et les facteurs socioéconomiques.[13]

Une application utile des PRS comprend l'étude de l'impact des risques génétiques sur l'hétérogénéité dans des échantillons cliniques de TDAH. Il apparaît clairement que des facteurs génétiques interviennent dans la possibilité qu'un individu développe à l'avenir ou non un TDAH. Une question essentielle consiste à déterminer si les risques génétiques ont des impacts supplémentaires sur la sévérité, les affections concomitantes et les résultats obtenus à long terme chez les individus porteurs d'un diagnostic de TDAH. En effet, des PRS de TDAH supérieurs sont associés à différents troubles concomitants : le trouble des conduites,[14] la consommation de drogues (par exemple, l'alcool et le cannabis),[15] la dysrégulation émotionnelle [16,17] et les difficultés au niveau de la fonction exécutive.[18,19] Ces études suggèrent que la présence de difficultés concomitantes spécifiques pourrait constituer des marqueurs cliniques d'une prédisposition génétique au TDAH plus élevée chez les individus porteurs d'un diagnostic de ce

trouble.

Lacunes de la recherche

Des échantillons de plus grande taille sont nécessaires pour poursuivre la caractérisation des contributions génétiques au TDAH. En outre, l'analyse d'échantillons présentant une variabilité génétique représente un besoin urgent. Les études existantes se composent principalement d'individus d'ascendance européenne et les résultats génétiques peuvent différer d'une population à l'autre.[20] Une limite des méthodes par PRS existantes réside dans la prédictibilité fortement réduite dans les échantillons qui ne coïncident pas avec la généalogie des données d'études utilisées pour calculer les scores.[21] L'inclusion d'échantillons aux diverses généalogies pourrait également concourir à affiner la caractérisation afin de déterminer les mécanismes responsables de l'apparition des régions génomiques associées au TDAH. Avec la hausse rapide du nombre de régions impliquées, une quantité considérable de travail est nécessaire pour comprendre pleinement l'impact des facteurs génétiques responsables de la fonction biologique. De plus amples travaux sont également requis pour comprendre le contexte environnemental intervenant dans le déclenchement des symptômes de TDAH et leur progression.

Conclusions

Le TDAH est un trouble neurodéveloppemental fortement héréditaire, associé à des résultats émergents impliquant des variants génétiques qui jouent un rôle essentiel dans le développement cérébral. Il représente l'aboutissement extrême d'un trait de population dimensionnel, avec des risques génétiques partagés entre les différents symptômes subliminaux et les diagnostics. Le TDAH persiste souvent à l'âge adulte, avec des facteurs génétiques communs entre l'enfance et l'âge adulte, tout comme entre les hommes et les femmes. Les risques génétiques sont également partagés avec d'autres troubles et les caractères associés. Ce phénomène pourrait expliquer le niveau élevé de comorbidités avec une panoplie d'affections, comme l'autisme, la dépression et le diabète. Les facteurs de risques génétiques pourraient également aider à expliquer l'hétérogénéité clinique observée à l'égard des résultats concomitants sur les plans neurodéveloppementaux et de la santé mentale, chez les individus atteints de TDAH. Des études génétiques récentes offrent une base solide pour la poursuite de la caractérisation et de la compréhension de l'étiologie du TDAH, sous un angle orienté vers l'approche de la médecine de précision afin de soutenir les personnes touchées par le TDAH.

Implications pour les parents, les services et les politiques

Les larges preuves des hauts niveaux de risques génétiques partagés entre le TDAH et d'autres affections ont des implications importantes. Premièrement, lorsque de jeunes individus traversent des difficultés sur le plan mental, elles peuvent bénéficier de l'aide de leurs parents et enseignants pour déterminer si ces difficultés pourraient indiquer des problèmes neurodéveloppementaux sous-jacents, comme le TDAH. De manière similaire, les médecins œuvrant dans des services de santé mentale pédiatrique (enfants et adolescents) doivent être avisés de ces forts liens biologiques entre les différentes affections. Le TDAH étant un trouble persistant à vie, de plus amples ressources sont nécessaires pour diminuer les listes d'attente pour les évaluations de diagnostic de TDAH et son traitement, pour l'obtention de soutien pédagogique envers les élèves atteints de TDAH, et pour la formation des enseignants et des médecins afin qu'ils reconnaissent les symptômes de TDAH et son tableau hétérogène. Pour finir, au vu de l'émergence des données probantes inhérentes aux facteurs de risques génétiques impliqués dans le TDAH, les politiques à venir portant sur les tests génétiques et la consultation génétique pourraient considérer le TDAH au sein d'un ensemble de troubles génétiques (comme l'autisme et la déficience intellectuelle).

Références

1. Faheem M, Akram W, Akram H, Khan MA, Siddiqui FA, Majeed I. Gender-based differences in prevalence and effects of ADHD in adults: A systematic review. *Asian Journal of Psychiatry*. 2022;75(March):103205. doi:10.1016/j.ajp.2022.103205

2. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*. 2019;24(4):562-575. doi:10.1038/s41380-018-0070-0

3. Demontis D, Walters RK, Martin J, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*. 2019;51(1):63-75. doi:10.1038/s41588-018-0269-7

4. Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nature Genetics*. 2023;55(2):198-208. doi:10.1038/s41588-022-01285-8

5. Williams NM, Zaharieva I, Martin A, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2010;376(9750):1401-1408. doi:10.1016/S0140-6736(10)61109-9

6. Gudmundsson OO, Walters GB, Ingason A, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder shares copy number variant risk with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Translational Psychiatry*. 2019;9(1):258. doi:10.1038/s41398-019-0599-y

7. Satterstrom FK, Walters RK, Singh T, et al. Autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder have a similar burden of rare protein-truncating variants. *Nature Neuroscience*. 2019;22(12):1961-1965. doi:10.1038/s41593-019-0527-8

8. Martin J, Hosking G, Wadon M, et al. A brief report: de novo copy number variants in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41398-020-0821-y

9. Martin J, Walters RK, Demontis D, et al. A Genetic Investigation of Sex Bias in the Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. 2018;83(12):1044-1053. doi:10.1016/j.biopsych.2017.11.026

10. Rovira P, Demontis D, Sánchez-Mora C, et al. Shared genetic background between children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(10):1617-1626. doi:10.1038/s41386-020-0664-5

11. Mattheisen M, Grove J, Als TD, et al. Identification of shared and differentiating genetic architecture for autism spectrum disorder, attention-deficit hyperactivity disorder and case subgroups. *Nature Genetics*. 2022;54(10):1470-1478. doi:10.1038/s41588-022-01171-3

12. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell*. 2019;179(7):1469-1482.e11. doi:10.1016/j.cell.2019.11.020

13. Ronald A, de Bode N, Polderman TJC. Systematic Review: How the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Polygenic Risk Score Adds to Our Understanding of ADHD and Associated Traits. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2021;60(10):1234-1277. doi:10.1016/j.jaac.2021.01.019

14. Demontis D, Walters RK, Rajagopal VM, et al. Risk variants and polygenic architecture of disruptive behavior disorders in the context of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Communications*. 2021;12(1):576. doi:10.1038/s41467-020-20443-2. Erratum in: *Nature Communications*. 202115;12(1):1166.

15. Wimberley T, Agerbo E, Horsdal HT, et al. Genetic liability to ADHD and substance use disorders in individuals with ADHD. *Addiction*. 2020;115(7):1368-1377. doi:10.1111/add.14910

16. Riglin L, Eyre O, Cooper M, et al. Investigating the genetic underpinnings of early-life irritability. *Translational Psychiatry*. 2017;7(9):e1241. doi:10.1038/tp.2017.212

17. Nigg JT, Karalunas SL, Gustafsson HC, et al. Evaluating chronic emotional dysregulation and irritability in relation to ADHD and depression genetic risk in children with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. 2020;61(2):205-214. doi:10.1111/jcpp.13132

18. Nigg JT, Gustafsson HC, Karalunas SL, et al. Working memory and vigilance as multivariate endophenotypes related to common genetic risk for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2018;57(3):175-182. doi:10.1016/j.jaac.2017.12.013

19. Chang S, Yang L, Wang Y, Faraone S V. Shared polygenic risk for ADHD, executive dysfunction and other psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*. 2020;10(1):182. doi:10.1038/s41398-020-00872-9

20. Yang L, Neale BM, Liu L, et al. Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: Genome-wide association study of both

common and rare variants. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*. 2013;162B(5):419-430. doi:10.1002/ajmg.b.32169

21. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nature Genetics*. 2019;51(4):584-591. doi:10.1038/s41588-019-0379-x

Notes:

[a] **Locus (pluriel: loci) :** Le site physique ou l'emplacement d'un gène spécifique sur un chromosome.
[b] **Polymorphismes mononucléotidiques :** Une petite variation dans un gène de l’ADN humain.
[c] **Variantes du nombre de copies :** On croyait à la base que chaque gène était présent en 2 copies dans notre ADN. En fait, ce n’est pas toujours le cas. Certains gènes se retrouvent en 1, 3 ou 4 copies selon les individus. C’est cela qu’on appelle la variabilité dans le nombre de copies.
[d] **Mutations exoniques :** Les variantes exoniques sont les parties des gènes qui codent généralement pour des protéines. Les mutations dans ces régions entraînent une altération génétique de la séquence de l'ADN et peuvent avoir un impact sur les protéines qui sont formées.