

Mises au point interactives – Troubles du neurodéveloppement



T. LE STRAT
Service de Psychiatrie
et Addictologie
Hôpital Louis-Mourier,
COLOMBES.
Institut de Psychiatrie
et Neurosciences, PARIS.

TDAH et génétique : comprendre le poids des gènes dans les troubles du neurodéveloppement

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble fréquent en pédiatrie, affectant environ 6 % des enfants. Contrairement à ce que l'on a longtemps cru, ces difficultés peuvent persister à l'âge adulte, voire n'émerger qu'après l'âge de 18 ans. Le TDAH se manifeste par des symptômes d'inattention, d'hyperactivité et/ou d'impulsivité, pouvant entraîner des difficultés scolaires, sociales et familiales. Malgré sa fréquence, il reste un trouble parfois mal compris, notamment sur le plan de ses origines biologiques. Parmi les différents facteurs impliqués, les facteurs génétiques jouent un rôle central. Cet article a pour objectif de fournir une vue d'ensemble des données actuelles sur la génétique du TDAH et comprendre le rôle que jouent les gènes dans les risques de développer des troubles du neurodéveloppement, ainsi que leurs conséquences.

Clinique du TDAH : qu'est-ce qui est important du point de vue biologique ?

Sur le plan clinique, le diagnostic du TDAH repose encore aujourd'hui sur des critères comportementaux, tels que définis dans le DSM-5. Cependant, les connaissances issues des neurosciences et de la génétique permettent de mieux comprendre la physiopathologie sous-jacente, et peuvent éclairer certaines particularités cliniques. Il est donc essentiel, pour un clinicien, de savoir quelles dimensions biologiques du TDAH sont étayées par la science, afin d'enrichir sa pratique et affiner ses observations.

Des travaux d'imagerie cérébrale ont, par exemple, mis en évidence des différences significatives de volume ou d'activité dans certaines régions clés, notamment le cortex préfrontal dorsolatéral (impliqué dans les fonctions exécutives), le striatum (contrôle moteur et récompense), et le cervelet (coordination motrice et cognitive). Ces anomalies sont cohérentes avec les difficultés de planification, d'attention soutenue, et de régulation comportementale observées cliniquement. Toutefois, ces différences sont modestes à l'échelle individuelle, et leur utilité diagnostique reste limitée.

Du côté neurobiologique, les circuits dopaminergiques jouent un rôle central. L'équipe "Vulnérabilité aux troubles psychiatriques et addictifs", à laquelle je suis rattaché au sein de l'Institut Psychiatrie et Neurosciences de Paris, a particulièrement étudié différents variants du transporteur de la dopamine (DAT1), ainsi que des récepteurs dopaminergiques (DRD4, DRD5), associés au TDAH dans des études génétiques. Ces variants génétiques affectent la modulation de la récompense, l'anticipation des conséquences, et la capacité à maintenir l'effort cognitif [1]. Cela explique, en partie, pourquoi les enfants atteints de TDAH présentent une motivation fluctuante,

une sensibilité aux renforcements immédiats, et une tendance à l'impulsivité.

La maturation cérébrale retardée est une autre caractéristique bien documentée. Des études longitudinales ont montré que le cortex cérébral des enfants avec TDAH présente un pic d'épaississement plus tardif que chez les enfants sans TDAH, en particulier dans les régions frontales [2]. Ce retard de développement neurologique pourrait expliquer le décalage dans l'acquisition de certaines capacités d'autorégulation.

Enfin, l'approche génétique apporte une perspective intégrative. Les variants identifiés dans les études GWAS influencent non seulement le risque de TDAH, mais également des traits cognitifs, émotionnels ou comportementaux associés. Cela signifie que certains profils cliniques (présence d'anxiété, difficultés scolaires sévères, addictions à l'adolescence) pourraient refléter des charges génétiques spécifiques. Ainsi, au-delà du diagnostic, la génétique permet de penser en termes de phénotypes étendus.

En résumé, les données biologiques ne remplacent pas l'observation clinique, mais elles permettent de mieux comprendre le TDAH comme un trouble du

Inattention (≥ 6 critères)	Hyperactivité / Impulsivité (≥ 6 critères)
● Ne prête pas attention aux détails ● Difficultés à maintenir l'attention ● Semble ne pas écouter ● Ne suit pas les instructions ● Difficultés d'organisation ● Évite les tâches mentales soutenues ● Perd des objets nécessaires ● Se laisse distraire facilement ● Oublis fréquents	● Remue les mains ou pieds ● Se lève en classe ● Court ou grimpe de façon inappropriée ● Difficultés à jouer calmement ● Agit comme s'il était "monté sur ressort" ● Parle excessivement ● Répond avant la fin des questions ● Difficultés à attendre son tour ● Interrompt les autres

Tableau 1 : Critères diagnostiques du TDAH (DSM-5).

développement cérébral, influencé par une interaction complexe entre gènes, circuits neuronaux et environnement. Cette perspective renforce l'importance d'un repérage précoce et d'une prise en charge individualisée, adaptée au profil neurobiologique de chaque enfant ou adulte (**tableau I**).

Le TDAH : un trouble hautement héritable

Le TDAH est l'un des troubles psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent pour lequel l'influence génétique est la mieux établie. Les études familiales, de jumeaux et d'adoption convergent pour estimer que l'hérédité du TDAH est comprise entre 70 % et 80 %, ce qui est une valeur très élevée pour un trouble comportemental.

L'hérédité désigne la proportion de la variance d'un trait ou d'un trouble, dans une population, qui peut être attribuée à des facteurs génétiques par opposition aux facteurs environnementaux. En d'autres termes, cela ne signifie pas qu'un individu hérite à 70 % du TDAH, mais que dans une population donnée, 70 à 80 % de la variation du TDAH entre les individus est expliquée par des différences génétiques [3]. Une hérédité de 70-80 % signifie que le poids des facteurs génétiques est prédominant dans l'apparition du TDAH. À titre de comparaison, l'hérédité du QI est autour de 50-60 %, celle de la dépression autour de 40 %, et celle de la taille supérieure à 80 %. Le TDAH est donc dans le "haut du classement" des comportements ou traits en termes de poids de facteurs génétiques (**encadré I**).

Ce haut niveau d'hérédité justifie le recours à une anamnèse familiale précise, notamment en cas de diagnostic chez un parent, un frère ou une sœur. Les enfants ayant un apparenté au premier degré atteint présentent un risque multiplié par 8 par rapport à la population générale. Ces données renforcent l'idée que le TDAH n'est pas uniquement un trouble

Comment calcule-t-on l'hérédité ?

L'hérédité est le plus souvent estimée à partir d'études sur les jumeaux. Les jumeaux monozygotes (vrais jumeaux) partagent 100 % de leur génome, les jumeaux dizygotes (faux jumeaux) partagent en moyenne 50 % de leurs gènes. Si un trouble est fortement influencé par la génétique, on s'attend à ce que les jumeaux monozygotes soient beaucoup plus souvent concordants (tous deux atteints) que les dizygotes. À partir de ces taux de concordance, on peut utiliser des modèles statistiques (modèles ACE : A = hérédité ; C = environnement partagé ; E = environnement non partagé) pour estimer la contribution relative de chaque facteur à la variance observée dans la population.

Exemple : si 80 % des vrais jumeaux partagent le diagnostic de TDAH, mais seulement 40 % des faux jumeaux, cela suggère une forte part génétique.

Ce que l'hérédité n'est pas :

Ce n'est pas un déterminisme : un enfant avec une forte charge génétique peut ne jamais développer le trouble si l'environnement est protecteur.

Ce n'est pas une prédiction individuelle : l'hérédité concerne la population, pas un sujet donné.

Elle dépend du contexte : dans une population où tous les enfants ont des environnements très semblables (écoles, soins, alimentation), la part génétique semblera plus forte. Dans une population très hétérogène, l'environnement expliquera une plus grande part.

Encadré I.

réactionnel ou psychosocial, mais qu'il s'inscrit dans un développement neurobiologique atypique, modulé par l'interaction entre gènes et environnement.

Qu'est-ce qu'un variant génétique ? (fig. 1)

L'ADN humain est composé de 3 milliards de paires de bases réparties sur

23 paires de chromosomes. Un variant génétique est une modification dans cette séquence d'un nucléotide. Le plus fréquent est le SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*), dans lequel une seule lettre (A, T, C ou G) est modifiée. Ces variants peuvent être bénins, protecteurs ou augmenter le risque de maladies. Certains variants sont fréquents dans la population générale, d'autres beaucoup plus rares.

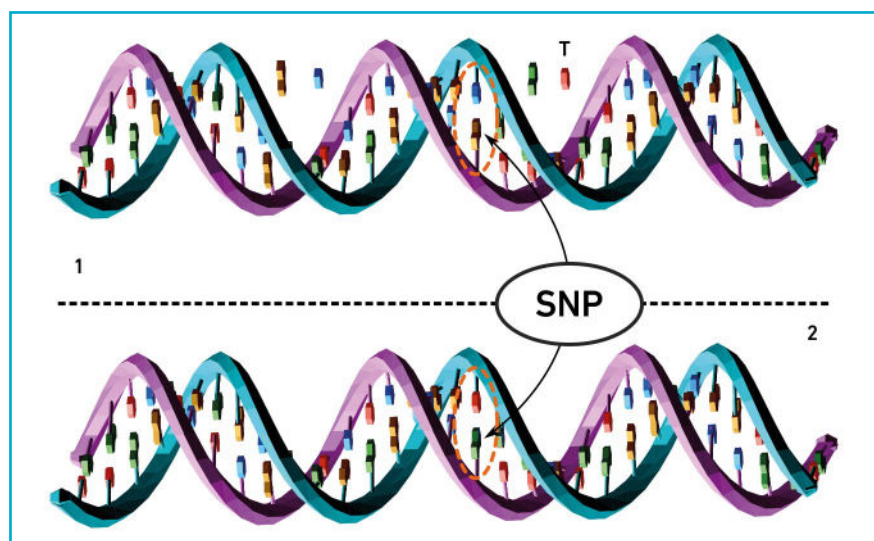


Fig. 1 : Variant génétique portant sur un nucléotide (SNP).

Mises au point interactives – Troubles du neurodéveloppement

Études d'association génome-entier (GWAS)

Les études d'association génome-entier, aussi appelées GWAS (*Genome-Wide Association Studies*), examinent simultanément des centaines de milliers à plusieurs millions de variations génétiques réparties sur l'ensemble du génome. Le but des GWAS est d'identifier les SNPs associés à une maladie ou à un trait particulier en comparant leur fréquence chez des personnes atteintes (cas) par rapport à des personnes non atteintes (témoins), dans des populations de très grande taille.

Pour le TDAH, une première étude importante a identifié douze loci (c'est-à-dire des régions précises du génome) associés significativement à ce trouble [4]. Une étude plus récente, réalisée par la même équipe en 2023, a été menée sur une population encore plus vaste comprenant près de 39 000 patients diagnostiqués TDAH et 186 000 témoins. Cette seconde étude a permis d'identifier 27 loci indépendants associés de façon significative au TDAH [5]. Ces résultats apportent des éléments essentiels pour mieux comprendre les mécanismes biologiques impliqués dans le TDAH, tout en révélant également des mécanismes génétiques partagés avec d'autres troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux.

Les scores polygéniques (Polygenic Risk Scores – PRS)

Les scores polygéniques, connus sous l'appellation *Polygenic Risk Scores* (PRS), constituent des outils quantitatifs permettant d'estimer le risque génétique d'une personne pour développer un trouble particulier. Ces scores reposent sur le cumul des effets de nombreux variants génétiques, chacun contribuant modestement au risque global. Ces variants, identifiés grâce aux études d'association génome-entier (GWAS), sont intégrés mathématiquement pour

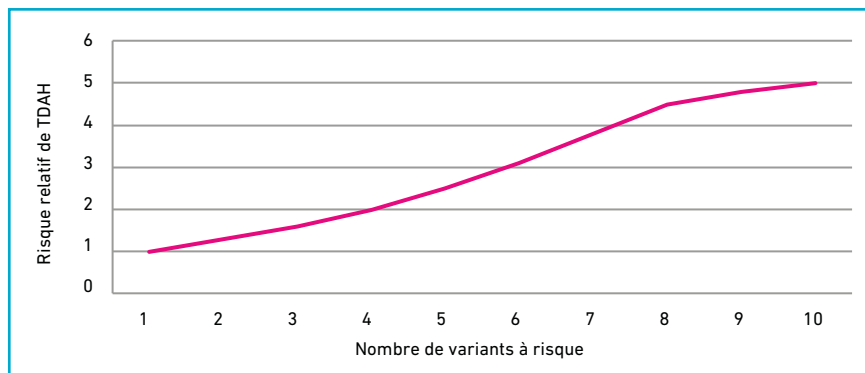


Fig. 2 : Score polygénique et risque de TDAH : les sujets porteurs d'un nombre élevé de variants associés au TDAH dans des études GWAS sont plus à risque de présenter un TDAH que les personnes porteuses de peu de variants.

fournir un indice unique de susceptibilité génétique. Ainsi, plus un individu porte un grand nombre de ces variants génétiques à effet délétère, plus son score polygénique sera élevé (**fig. 2**). Dans le cas précis du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), les recherches montrent que les personnes ayant des scores PRS situés dans les percentiles les plus élevés (c'est-à-dire celles dont les scores sont supérieurs à ceux de 95 à 99 % de la population) présentent un risque jusqu'à cinq fois plus important de développer ce trouble, par rapport aux individus ayant des scores polygéniques plus faibles [6]. Ces résultats suggèrent donc que les scores PRS pourraient, à l'avenir, représenter un moyen efficace d'évaluer précocement le risque génétique individuel, permettant potentiellement de mieux cibler les mesures de prévention ou d'intervention précoce chez les populations à haut risque [7].

Pléiotropie : un gène peut influencer plusieurs traits

Le concept de pléiotropie fait référence au fait qu'un même gène ou variant génétique peut simultanément influencer plusieurs traits ou caractéristiques phénotypiques distincts. Ainsi, les variants identifiés par les études GWAS, et intégrés dans le calcul des scores polygéniques (PRS) évoqués précédemment, ne se limitent pas à influencer le risque d'un seul trouble ou trait. Au contraire, ils peuvent agir sur plusieurs dimensions du fonctionnement biologique ou comportemental. Par exemple, le gène *MC1R*, bien connu pour son implication dans la pigmentation et notamment la couleur rousse des cheveux, est aussi associé à une sensibilité accrue à la douleur. Dans le cas précis du TDAH, cette pléiotropie se manifeste clairement : les mêmes variants génétiques qui augmentent le score PRS et donc le risque de

Domaine	Traits associés aux variants du TDAH
Psychiatrie	Dépression, schizophrénie, troubles du spectre autistique
Comportements	Initiation au tabac, addictions
Somatique	IMC élevé, obésité, cancers associés au tabac
Éducation	Niveau scolaire plus faible, moins de réussite académique
Reproduction	Parentalité précoce, fertilité altérée
Longévité	Espérance de vie plus courte
Personnalité/Bien-être	Niveau de bien-être subjectif plus faible

Tableau II : Traits associés aux variants génétiques du TDAH.

présenter ce trouble, se révèlent également associés à divers troubles psychiatriques (anxiété, dépression, troubles bipolaires), à des traits comportementaux comme l'impulsivité ou l'agitation, mais aussi à des paramètres somatiques tels qu'un indice de masse corporelle élevé [5] (**tableau II**).

Est-on tous un peu TDAH ? Vers une approche dimensionnelle

Bien que seuls certains individus remplissent officiellement les critères diagnostiques stricts du DSM-5, les recherches récentes indiquent que les traits caractéristiques du TDAH, tels que les difficultés attentionnelles, l'hyperactivité ou l'impulsivité, sont distribués de manière continue au sein de la population générale. Cela signifie concrètement qu'il n'existe pas de séparation nette entre des personnes TDAH et les autres : chacun d'entre nous possède ces traits à des degrés variables.

Ainsi, plutôt que de concevoir le TDAH comme une entité binaire (présent ou absent), il est plus juste de l'appréhender comme un continuum, ou spectre, sur lequel tous les individus se situent à des niveaux divers. Les scores polygéniques (PRS) précédemment évoqués renforcent cette approche dimensionnelle. En effet, des études montrent que ces scores, initialement conçus pour évaluer le risque génétique individuel de TDAH, permettent également de prédire, de façon modeste mais significative, une partie des variations normales observées dans les capacités attentionnelles et les comportements impulsifs

au sein de la population générale. Autrement dit, même les personnes qui ne présentent aucun symptôme pathologique évident peuvent porter, à un degré moindre, les mêmes variantes génétiques que celles associées à une intensité plus sévère du trouble.

Ces résultats sont importants, car ils soutiennent l'idée que le diagnostic clinique de TDAH correspond à un seuil élevé, où l'intensité et la fréquence des symptômes deviennent problématiques dans la vie quotidienne. En adoptant cette vision dimensionnelle, il devient possible de mieux comprendre les frontières entre le fonctionnement normal (ou plutôt l'adaptatif) et ses variations, et d'envisager des approches thérapeutiques et préventives plus nuancées, adaptées au niveau réel des difficultés rencontrées par chaque individu.

Conclusion

Les données issues de la génétique confirment que le TDAH est un trouble hautement héritable, impliquant une multitude de variants génétiques à petits effets. Les études GWAS ont permis de cartographier les régions du génome impliquées, et les scores polygéniques permettent désormais d'estimer un risque individuel. Les variants associés au TDAH ont également des effets pléiotropes, influençant des traits aussi variés que le niveau scolaire, la santé physique ou la longévité. Enfin, l'approche dimensionnelle du TDAH s'impose, remettant en question la vision catégorielle stricte, au profit d'un continuum de vulnérabilités et de traits présents dans toute la population.

BIBLIOGRAPHIE

1. PURPER-OUAKIL D, RAMOZ N, LEPAGNOL-BESTEL AM *et al*. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Res*, 2011;69:69R-76R.
2. REIMANN GE, JEONG HJ, DURHAM EL *et al*. Gray matter volume associations in youth with ADHD features of inattention and hyperactivity/impulsivity. *Hum Brain Mapp*, 2024;45:e26589
3. FARAONE SV, LARSSON H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 2019;24:562-575.
4. DEMONTIS D, WALTERS RK, MARTIN J *et al*. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for ADHD. *Nat Genet*, 2019;51:63-75.
5. DEMONTIS D, WALTERS GB, ATHANASIADIS G *et al*. ADHD genomic architecture and shared genetic liability with comorbid conditions. *Nat Genet*, 2023;55:198-208.
6. KRANZ TM, GRIMM O. Update on genetics of attention deficit/hyperactivity disorder: current status 2023. *Curr Opin Psychiatry*, 2023;36:257-262.
7. VAURA F, KAUKO A, SUVILA K *et al*. Polygenic risk scores predict hypertension risk and cardiovascular events. *Hypertension*, 2021;77:1119-1127.

POUR EN SAVOIR PLUS

- CHEN Q, BRIKELL I, LICHTENSTEIN P *et al*. Familial aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 2017;58:231-239.
- GROEN-BLOKHUIS MM, MIDDELDORP CM, KAN KJ *et al*. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms across adolescence and polygenic risk scores. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2014;53:1123-1129.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.