

Le trouble déficitaire d'attention avec hyperactivité: aspects neurofonctionnels

Patrick Berquin, Amiens

Le trouble déficitaire d'attention avec hyperactivité (TDAH) est caractérisé par des symptômes comportementaux: hyperactivité motrice et impulsivité et un déficit des fonctions attentionnelles. Pendant longtemps, le diagnostic était fait essentiellement devant les symptômes comportementaux, ces enfants étaient d'ailleurs appelés «hyperactifs», ce qui a été à l'origine de confusion et de polémiques tant les causes de l'hyperactivité de l'enfant sont nombreuses. En fait le maître symptôme est le déficit attentionnel. Dans la forme mixte, de loin la plus fréquente et la mieux connue, associant hyperactivité, impulsivité et déficit attentionnel, la mise en évidence de façon objective du déficit attentionnel est importante pour différencier le TDAH des autres causes d'hyperactivité. Les formes hyperactives-impulsives dans lesquelles le déficit attentionnel semble absent ou au second plan semblent peu fréquentes, ne représentant que 1 à 2 %, et sont discutées. Le diagnostic des formes inattentives dans lesquelles il y a peu ou pas de symptômes comportementaux est plus difficile et nécessite une évaluation neuropsychologique.

Le TDAH est un syndrome dont les causes restent mal connues, probablement multiples et multifactorielles.

Les progrès des neurosciences cognitives ces 20 dernières années, et notamment les travaux sur les fonctions attentionnelles et exécutives ont permis de mieux comprendre l'importance de la maturation de ces fonctions dès les premières années de vie, les mécanismes neuropsychologiques impliqués dans le TDAH et les réseaux neuronaux sous-jacents.

1: Le TDAH: un syndrome dysexécutif

Les enfants présentant un TDAH ont un déficit des capacités de maintien de l'attention. Ils sont incapables de rester concentrés et attentifs et sont en difficultés dans les tâches, les apprentissages nécessitant de maintenir leur attention que ce soit dans les activités scolaires ou ludiques. Ils sont

également distraits, oublient leurs affaires, mais ils ont également une diminution des capacités de résistance aux distracteurs, ce qui explique que leur attention soit facilement détournée, «captivée» par des stimuli environnementaux auditifs, visuels. Enfin il leur est extrêmement difficile de partager leurs ressources attentionnelles entre 2 tâches simultanées. Il s'y associe un déficit des capacités d'inhibition (arrêter une tâche, passer d'une tâche à une autre), des capacités d'anticipation, de planification, d'organisation, c'est-à-dire des fonctions exécutives².

Les progrès des neurosciences cognitives ont profondément modifié la compréhension de ce syndrome en soulignant l'importance des fonctions «exécutives». Ces dernières correspondent à l'ensemble des processus de contrôle nécessaires pour différer ou pour inhiber une réponse de façon à permettre à un sujet de commencer, de maintenir, d'arrêter une action ou une tâche ou tout simplement de passer d'une tâche à une autre. Le TDAH serait avant tout l'expression clinique d'un déficit des fonctions exécutives et attentionnelles. Des études récentes ont pu mettre en évidence chez ces enfants un déficit du contrôle inhibiteur. Ils ont, par exemple, beaucoup de difficultés à réaliser des tâches de type «go - no go» dans lesquelles on leur demande de répondre (presser une touche de réponse le plus souvent) à certains stimuli et de réprimer cette réponse pour d'autres stimuli. Ils vont avoir tendance à répondre même dans les cas où ils ne devraient pas. Par ailleurs, ils présentent souvent des déficits de la mémoire de travail, c'est-à-dire qu'ils vont avoir du mal à effectuer des opérations sur un matériel qu'ils doivent garder en mémoire durant la réalisation de la tâche. Des tâches de calcul mental seront ainsi par exemple particulièrement difficiles à réaliser. Ainsi, ces enfants qui ont des difficultés à maintenir leur attention vont échouer à des tests longs où on leur demande de répondre à des stimuli dont la fréquence d'apparition est faible (tests de vigilance)⁶.

2: Des données neuro-anatomiques

Le réseau attentionnel est complexe, schématiquement il peut être divisé en un réseau attentionnel antérieur (essentiellement les aires préfrontales), impliqué surtout dans le maintien de l'attention et les fonctions exécutives, un réseau attentionnel postérieur sous-tendant l'orientation de l'attention et des structures sous-corticales impliquées dans la vigilance et l'alerte¹⁴. Depuis longtemps des arguments cliniques, en particulier des analogies avec les syndromes dysexécutifs observés chez les patients présentant des lésions des régions frontales, suggéraient qu'un dysfonctionnement des régions préfrontales pouvaient être impliqué dans le TDAH. Etudes anatomiques et fonctionnelles se sont donc d'abord focalisées sur les régions frontales.

Les premières études anatomiques ont été réalisées dès les années quatre vingt avec des techniques de tomographie cérébrale (scanner). Elles suggéraient une asymétrie hémisphérique aux dépens des régions antérieures droites. Par la suite, les progrès de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont permis de réaliser chez l'enfant des études morphologiques et morphométriques, c'est à dire de mesures quantitatives des différentes structures cérébrales. Ces travaux neuroanatomiques ont permis de mettre en évidence une réduction du volume de certaines structures cérébrales: les régions préfrontales droites, le striatum (noyau caudé et pallidum) et le corps calleux dans sa portion antérieure aussi bien chez les filles que chez les garçons et indépendamment du traitement⁹. Dans une large étude longitudinale la répétition des IRM chez des enfants avec TDAH comparativement à un groupe d'enfants témoins ces anomalies morphologiques ne disparaissent pas avec la maturation⁷. Ces données semblent confirmer l'hypothèse d'un trouble développemental précoce voire d'un défaut de maturation des réseaux préfronto-striataux impliqués dans les fonctions attentionnelles et exécutives.

Les études réalisées en imagerie fonctionnelle vont venir conforter cette hypothèse. En effet, les études en SPECT (Single Photonic Emission Computerized Tomography) et en PET (Positron Emission Tomography) ont permis de mettre en évidence une baisse du débit sanguin cérébral et du métabolisme cellulaire dans les

régions frontales antérieures et le striatum chez des enfants et adolescents présentant un TDAH^(6), 9).

Plus récemment, les études d'imagerie fonctionnelle ont été réalisées en IRM fonctionnelle d'activation, technique plus facile de réalisation chez l'enfant, non irradiante et pouvant être répétée. Cette méthode permet de visualiser les aires cérébrales mises en jeu au cours de tâches cognitives. Chez les enfants et adolescents présentant un TDAH, un défaut d'activation a été mis en évidence au cours de paradigmes attentionnels au niveau de certaines régions préfrontales (aires dorsolatérales et cingulaires antérieures) et du striatum (noyau caudé, globus pallidus) au cours de tâches mettant en jeu l'attention soutenue et les capacités d'inhibition telles que des tâches de type go-nogo (dans laquelle le sujet par exemple doit appuyer sur un bouton réponse à chaque apparition d'une lettre sauf quand il s'agit d'un X) ou de type «stop-task» (dans laquelle le sujet doit inhiber une réponse automatique lorsque survient un signal). Ces résultats suggèrent un dysfonctionnement d'un circuit striato-préfrontal^(3), 10). En outre, après administration de méthylphénidate, l'activation redevient comparable à celle des groupes témoins⁽⁵⁾. La restauration d'une activation normale sous méthylphénidate nous éclaire sur le mode d'action des psychostimulants et n'est pas un argument en faveur de lésions neuronales.

Enfin, le cervelet, longtemps été considéré comme une structure phylogénétiquement ancienne, dévolue au contrôle de la motricité et de l'équilibre, semble également jouer un rôle. Des études morphométriques réalisées chez des enfants présentant un TDAH ont démontré une diminution significative du volume du vermis cérébelleux. Ces résultats sont identiques dans les deux sexes et chez des enfants n'ayant jamais reçu de traitement⁽⁴⁾.

Le rôle du cervelet pourrait expliquer d'une part certains des signes neurologiques mineurs observés dans plus de 50 % des cas, d'autre part certains évoquent une atteinte des noyaux gris centraux: discrets mouvements choréiformes (chorée de Precht), athétosiques ou de syncinésies; d'autres par contre sont plutôt d'origine cérébelleuse: discrète dysmétrie ou dysdiadokokinésie, tremblement intentionnel de même que les déficits observés dans des épreuves vestibulaires et tests de fixation optokinétique^(4), 8).

Il ne semble pas cependant que le cervelet soit le siège d'une fonction cognitive propre, il intervient vraisemblablement comme un «coprocesseur» augmentant la rapidité et l'efficacité du traitement du signal, d'où la notion de «dysmétrie cognitive». Le vermis cérébelleux participerait à un réseau cérébello-thalamo-préfrontal peut être en modulant la boucle préfronto-striatale. La mise en évidence sur le plan anatomique de connexions avec les aires associatives préfrontales est venue conforter cette hypothèse.

Ainsi, le TDAH semble résulter d'un défaut de maturation de circuits neuronaux qui sous-tendent les fonctions attentionnelles et de contrôle, comprenant notamment une boucle striato-préfrontale impliquée dans les fonctions exécutives et le contrôle inhibiteur, mais aussi un circuit cérébello-thalamo-préfrontal qui pourrait expliquer le ralentissement observé dans les tâches avec mesure du temps de réaction.

3: Réseaux neuronaux et neurotransmetteurs

Les neuromédiateurs impliqués dans les réseaux attentionnels sont encore très peu connus. Les données expérimentales obtenues chez l'animal, les études peu nombreuses chez l'homme et les études pharmacologiques ont permis d'évoquer le rôle des substances noradrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques.

Les neuromédiateurs noradrénergiques semblent être impliqués dans le réseau attentionnel antérieur: en effet, l'injection de noradrénaline déprime l'activité spontanée des neurones du cortex préfrontal et la réactivité des neurones à de nouvelles stimulations^(6), 13). Enfin, des substances noradrénergiques telles que la clonidine ont une efficacité démontrée sur le fonctionnement cognitif et en particulier dans le trouble hyperactif avec déficit d'attention.

La dopamine a été impliquée dans les fonctions exécutives: la diminution de dopamine au niveau des synapses préfrontales conduit à un déficit du contrôle inhibiteur et de la mémoire de travail. Les psycho-stimulants, en augmentant les fonctions dopaminergiques post-synaptiques, favoriseraient l'intégration des stimuli pertinents issus d'autres régions corticales et l'efficacité des fonctions exécutives. Chez l'homme,

des études en PET suggèrent un fonctionnement dopaminergique présynaptique anormale dans le TDAH et une accumulation dans le striatum du méthylphénydate sous traitement^(11), 13).

La dopamine interagit également avec d'autres neuromédiateurs tels que le système sérotoninergique qui participe également à des réseaux attentionnels⁽¹²⁾. Ainsi la fluoxétine (bloqueur sélectif du transport de la sérotonine) diminue l'hyperactivité dans un modèle de souris hyperactive.

L'efficacité des psychostimulants tels que le méthylphénidate (Ritaline®), qui inhibent la «recapture» de la dopamine et de la noradrénaline, suggère l'implication des systèmes dopaminergiques et noradrénergiques. Cette hypothèse est renforcée par l'observation de taux plutôt bas de ces monoamines ou de leurs métabolites chez des enfants hyperactifs et le rôle connu de ces neuromédiateurs dans l'innervation du circuit fronto-striatal. Les neurones noradrénergiques répondent de manière sélective aux stimuli nouveaux et filtrent les stimuli inappropriés ou sans rapport avec la tâche en cours. Alors que le système dopaminergique joue un rôle important dans le contrôle émotionnel et moteur.

4: Etiopathogénie: Des facteurs génétiques et environnementaux

De nombreux arguments confirment le rôle de facteurs génétiques à l'origine du TDAH: La prépondérance masculine dans près de 80%, la fréquence 5 fois supérieure au sein des familles d'enfants hyperactifs, et le facteur d'hérédité, c'est-à-dire le pourcentage de transmission des facteurs génétiques, aux environ de 80%. Enfin, dans les études de jumeaux le taux de concordance est 2,5 fois plus élevé (66%) en moyenne chez les jumeaux monozygotes (vrais jumeaux) que chez les jumeaux dizygotes (28%)⁽⁵⁾. Le gène du transporteur de la dopamine (DAT pour dopamine transporteur), et certains gènes codant pour des récepteurs dopaminergiques, tels que le récepteur D4, semblent actuellement les gènes candidats les plus solides⁽¹⁶⁾. Cependant, le poids de ces facteurs génétiques dans la genèse du TDAH reste modeste; il s'agit plutôt de facteurs de prédisposition, de vulnérabilité.

D'autres facteurs de vulnérabilité ont pu être identifiés, notamment obstétricaux. C'est le cas de la prématurité: la fréquence des déficits attentionnels, associés ou non à des troubles du comportement à

type d'hyperactivité et d'impulsivité atteint dans certaines séries d'anciens grands prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel 20 à 30%. Une corrélation statistiquement significative a été mise en évidence entre TDAH et petit poids de naissance ou retard de croissance intra-utérin dans plusieurs études. Enfin, des anomalies morphologiques au niveau du striatum ont été également retrouvées chez des enfants anciens prématurés ou nés avec un petit poids de naissance et présentant des symptômes de TDAH¹⁾. Le tabagisme gestationnel a également été incriminé, sans que l'on puisse dire s'il s'agit d'un effet toxique ou d'une conséquence du retard de croissance intra-utérin. Le rôle possible de la consommation de caféine pendant la grossesse est également étudié.

Des facteurs alimentaires ou toxiques post-nataux ont été suggérés. Si les références récentes à la pollution, aux pesticides voire aux allergies alimentaires restent controversées, le rôle de l'intoxication au plomb est connu depuis longtemps. Plus récemment, la mise en évidence de taux de ferritine bas chez certains enfants fait évoquer le rôle possible de la carence martiale ou un trouble du métabolisme du fer.

Ces facteurs environnementaux et génétiques ne doivent pas faire perdre de vue l'importance et la fréquence des difficultés relationnelles intrafamiliales. Celles-ci sont en partie secondaires à l'hyperactivité qui interagit sur les relations interpersonnelles. Elles sont également le fruit de l'histoire de l'enfant et de son environnement. Les facteurs psychosociaux les modalités relationnelles et de communication au sein de la famille dès les premières années de vie jouent un rôle.

Ainsi, le TDHA serait plutôt la résultante de facteurs de risque conjugués, certains inhérents à l'enfant (génétiques, neurobiologiques), d'autres liés à l'environnement.

Conclusion

Le TDAH semble donc être un syndrome caractérisé par le dysfonctionnement de réseaux neuronaux qui sous-tendent des fonctions cognitives essentielles dans les apprentissages et la maîtrise de soi: les fonctions attentionnelles et exécutives. Les données récentes neuro-anatomiques plaident en faveur d'un trouble développemental mais ne permettent pas de tirer

des conclusions étiopathogéniques. Quelle est la part de facteurs constitutionnels, génétiques (probablement de vulnérabilité) et celle de facteurs environnementaux ou épigénétiques? Les débats ont longtemps été passionnés entre les tenants d'une perspective psychogénique – le trouble serait alors secondaire aux perturbations psychiques – et ceux partisans d'une origine neurobiologique dans laquelle il serait la conséquence d'anomalies cérébrales «mineures» congénitales ou d'origine génétique. Ce débat semble aujourd'hui artificiel, car le développement des fonctions cognitives celui de la personnalité sont indissociables et procèdent tout autant de facteurs neurobiologiques que de l'environnement.

Correspondance:

Professeur P. Berquin
Neurologie Pédiatrique
Département de Pédiatrie
Laboratoire de Neurosciences
Fonctionnelles et Pathologie CNRS 8160
Hôpital Nord - CHU Amiens - France
berquin.patrick@chu-amiens.fr

Références

- 1) Abernethy LJ, Palaniappan M, Cooke RWI. Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in survivors of very low birth weight Archives of Disease in Childhood 2002; 87: 279-283.
- 2) Berquin P. Le trouble déficitaire d'attention avec hyperactivité. In: C Hommet, I Jambaqué, C Billard, P Gillet ed. Neuropsychologie de l'enfant et troubles du développement. Marseilles: Solal 2005: 131-148.
- 3) Berquin P, Castellanos FX, Giedd JN, Liu H, Rapoport JL. Functional MRI in attention deficit-hyperactivity disorder. Brain & Development 1998; 20: 437.
- 4) Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, Castellanos FX. Cerebellum in attention deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. Neurology 1998; 50: 1087-93.
- 5) Biederman J, Faraone S, Keenan K, Knee D, Tsuang MT. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM III attention deficit disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1990; 29, 526-533.
- 6) Castellanos FX. The psychobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. In: Quay & Hogan ed. Handbook of disruptive behaviour disorder. New York: Kluwer Academic/Plenum Publ., 1999: 179-198.
- 7) Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/Hyperactivity Disorder. JAMA 2002; 288: 1740-1748.
- 8) Denckla MB, Rudel RG. Anomalies of motor development in hyperactive boys. Ann Neurol 1978; 3: 231-233.
- 9) Durston S. A review of biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies. Mental Retardation and Developmental Disabilities 2003; 9: 184-195.
- 10) Durston S, Tottenham NT, Thomas KM, Davidson MC, Eigsti I-M, Yang Y, Ulug AM, Casey BJ. Differential patterns of striatal activation in young children

with and without ADHD. Biol. Psychiatry 2003; 53: 871-878.

- 11) Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, Cohen RM. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A fluorodopa induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. Am J Psychiat 1998; 155: 1325-1331.
- 12) Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. Science 1999; 283: 397-40.
- 13) Pliska SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder J Am Acad Child Adolesc Psychiat 1996; 35: 264-272.
- 14) Posner MI, Peterson SE. The attention system of the human brain Ann Rev Neurosci 1990; 13: 25-42.
- 15) Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JDE. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. Proc Nat Acad Sci USA 1998; 95: 14494-9.
- 16) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, Hitzemann R, Pappas N. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. Am J Psychiat 1998; 155: 1325-133.