

François Gonon

L'hypothèse dopaminergique du TDAH : faits, interprétations, conséquences

Le rapport de l'INSERM sur « le trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent » souligne que, dans la littérature internationale, ce trouble est rarement étudié en tant qu'entité indépendante. Il apparaît surtout comme associé à d'autres troubles et, tout particulièrement, avec le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH, ADHD en anglais). Le rapport de l'INSERM s'appuie sur « certaines études épidémiologiques qui soulignent une continuité entre le TDAH de l'enfance et le trouble des conduites à l'adolescence. » Sur cette base, il utilise largement l'abondante littérature concernant le TDAH pour élaborer ses réflexions et ses recommandations concernant la prévention du trouble des conduites.

Le TDAH est considéré, dans la littérature scientifique nord-américaine comme le trouble neuro-psychiatrique le plus répandu chez l'enfant. Selon les études, la prévalence varie entre 2 et 29 % (Froehlich et coll., 2007), mais l'ordre de grandeur le plus souvent avancé est de 7 à 9 %

(Schonwald 2005 ; Froehlich et coll. 2007). La plupart des textes récents – articles de synthèse, sites « web » en français ou en anglais, livres écrits pour le grand public – affirment qu'un dysfonctionnement du système dopaminergique d'origine principalement génétique est à l'origine du TDAH (e.g. Schonwald 2005 ; Swanson et coll. 2007). Par exemple, le livre de Lecendreau et coll. (2007) présente, comme « un fait établi », « ce qu'est le TDAH : un trouble à expression neurologique traduisant un dysfonctionnement de certains neuromédiateurs, en particulier la dopamine. »

Le premier objectif de ce texte est de montrer que, dans l'état actuel des connaissances, les bases scientifiques de cette affirmation sont minces. Ensuite je montrerai comment, par glissements successifs, le discours de la science transforme des observations partielles, hétéroclites et parfois contradictoires, en affirmations causales péremptoires. Enfin, j'évoquerai les conséquences sociales d'une utilisation abusive du discours scientifique. Cet article étant basé sur une lecture de la littérature internationale, la définition du TDAH est celle de l'ADHD telle qu'elle est donnée par le DSM IV.

UN DYSFONCTIONNEMENT DES NEURONES DOPAMINERGIQUES EST-IL À L'ORIGINE DU TDAH

Arguments neurochimiques

Il est indiscutable que les psychostimulants (amphétamine, ritaline) soulagent, au moins à court terme, les symptômes de la majorité des enfants souffrant du TDAH. Ces molécules inhibent la recapture de la dopamine et facilitent donc la transmission dopaminergique. En effet, pour agir sur ses neurones cibles, la dopamine doit être sécrétée dans le liquide extracellulaire. Cette sécrétion de

dopamine est un processus dynamique qui traduit en un signal chimique, l'activité électrique des neurones à dopamine. Une fois délivré, ce signal chimique est arrêté par le transporteur de la dopamine qui pompe la dopamine extracellulaire pour l'internaliser à nouveau dans les neurones dopaminergiques. Ce transporteur est une protéine spécifiquement située sur la membrane des neurones dopaminergiques. Les psychostimulants (amphétamine, ritaline, cocaïne) et certains antidépresseurs (bupropion) inhibent l'activité du transporteur de la dopamine. La dopamine libérée a donc tendance à s'accumuler dans l'espace extracellulaire ce qui augmente la stimulation des neurones cibles de la dopamine.

À partir de ce double constat – les médicaments psychostimulants soulagent le TDAH et inhibent la recapture de la dopamine – de nombreuses études ont recherché des signes d'un dysfonctionnement du transporteur de la dopamine chez les patients TDAH. Les articles de synthèse les plus récents concluent qu'il n'y a pas d'observations concordantes allant dans ce sens (Spencer et coll., 2005 ; Swanson et coll., 2007). Ce n'est pourtant pas faute d'outil performant car nous disposons actuellement de techniques d'imagerie moléculaire très sensibles pour le transporteur de la dopamine et qui permettent de poser le diagnostic d'une maladie de Parkinson à son tout début.

Des études chez l'animal puis chez l'homme ont montré que les psychostimulants augmentent effectivement le taux de la dopamine extracellulaire. Les auteurs de ces études ont donc logiquement suggéré que ce taux pourrait être anormalement bas chez les patients souffrant du TDAH. Deux études récentes d'imagerie moléculaire ont tenté d'observer un tel déficit. La première, conduite chez des enfants, montre que l'augmentation de dopamine extracellulaire induite par la ritaline est d'autant plus forte que les symptômes du TDAH sont sévères

(Rosa-Neto et coll., 2005). Ceci suggérerait donc plutôt un excès qu'un déficit de dopamine extracellulaire. La deuxième, conduite chez l'adulte, prétend aboutir à la conclusion inverse, mais présente de graves incohérences internes (Volkow et coll., 2007). Dans la discussion Volkow et coll. (2007) reconnaissent que l'effet plus faible de la ritaline chez les patients que chez les sujets sains pourrait tout aussi bien être dû à un taux basal de dopamine extracellulaire plus élevé chez les patients.

*Dysfonctionnement dopaminergique
ou noradrénergique ?*

L'amphétamine et la ritaline inhibent la recapture de la dopamine mais aussi celle de la noradrénaline. D'autres molécules plus spécifiques de la recapture de la noradrénaline, la désipramine et l'atomoxétine, sont aussi efficaces que les psychostimulants pour soulager les symptômes du TDAH. Certains auteurs ont donc proposé que le TDAH serait plutôt dû à un dysfonctionnement noradrénergique en soulignant que certains agonistes noradrénergiques comme la clonidine sont efficace dans le TDAH alors que ce n'est pas le cas des agonistes dopaminergiques (Biederman et Spencer, 1999 ; Pliszka, 2005). Dans leurs discussions théoriques à propos du TDAH de nombreux auteurs mettent en avant le rôle de la dopamine dans le cortex préfrontal sans prendre en considération son innervation noradrénergique qui est pourtant plus dense. De plus, des études chez l'animal ont montré que le transporteur de la noradrénaline joue un rôle majeur dans l'élimination de la dopamine extracellulaire corticale (pour revue voir Pliszka, 2005). Enfin, l'origine de la dopamine extracellulaire mesurée chez l'animal au niveau du cortex préfrontal est encore une question discutée : il est probable qu'une partie au moins de cette dopamine soit d'origine noradrénergique.

Gènes impliqués dans le système dopaminergique

De très nombreuses études ont cherché à montrer une différence entre patients TDAH et individus normaux en ce qui concerne les gènes impliqués dans le système dopaminergique. Trois méta analyses ont récemment fait le point sur cette question (Heiser et coll., 2004 ; Maher et coll., 2002 ; Wohl et coll., 2005). Elles s'accordent pour conclure que la seule différence indiscutable concerne le gène codant pour le récepteur D4. Les enfants souffrant du TDAH seraient plus souvent porteurs de l'allèle 7R que les enfants normaux. Plus précisément une copie au moins de l'allèle 7R se retrouverait chez 1/4 des enfants TDAH, les autres ayant l'allèle 4R, le plus commun, alors qu'une copie au moins de l'allèle 7R ne serait présente que chez 1/6 des enfants normaux. Les conséquences fonctionnelles de cette différence ne sont pas évidentes. En effet, le récepteur D4 est un des cinq récepteurs de la dopamine et il est très minoritaire par rapport aux deux principaux : les récepteurs D1 et D2. Le récepteur D4 n'est pas exprimé dans les régions cérébrales riches en terminaisons dopaminergiques (noyau caudé et putamen) et sa fonction est mal connue car on ne dispose pas de molécule agissant spécifiquement sur lui. Enfin, le fait d'être porteur d'une copie au moins de l'allèle 7R est un avantage pour les enfants TDAH : leurs symptômes sont moins sévères (Shaw et coll., 2007a).

Certaines études avaient suggéré qu'une variante du gène codant pour le transporteur de la dopamine était significativement plus fréquente chez les enfants souffrants du TDAH. Cependant, deux méta analyses ont montré que cet effet n'était pas statistiquement significatif (Maher et coll., 2002 ; Wohl et coll., 2005). Au total, aucun des gènes codant pour des éléments des systèmes dopaminergiques ou noradrénergiques ne semblent impliqués de manière majeure dans le TDAH (Heiser et coll.,

2004 ; Wohl et coll., 2005). Wohl et coll. (2005) concluent que « certains gènes pourraient intervenir dans la vulnérabilité au TDAH, selon un modèle polygénique et sans effet de gène majeur. »

Arguments issus de l'imagerie cérébrale structurale

De très nombreux travaux ont analysé les différences structurales entre les enfants souffrant du TDAH et les normaux. Une méta analyse a fait récemment le point sur cette question (Valera et coll., 2007). Quelques régions cérébrales présentent une réduction de taille chez les enfants TDAH. Les différences les plus significatives se trouvent dans certaines régions du cervelet et ces régions ne contiennent aucune innervation dopaminergique. Parmi les régions cérébrales densément innervées par les terminaisons dopaminergiques, le caudé droit est la seule qui présente une réduction significative de taille chez les enfants souffrant de TDAH (Valera et coll., 2007). Cette réduction est observée que les enfants soient traités ou non par des psychostimulants et se normalise à l'adolescence. D'autres réductions de taille ont été mises en évidence au niveau du cortex.

Les anomalies observées en imagerie cérébrale structurale chez les enfants souffrant du TDAH sont mineures. Elles ne sont significatives qu'en termes de population et n'aident pas au diagnostic pour un enfant particulier. Ces anomalies représentent probablement l'expression neurologique des symptômes du TDAH, mais elles ne sont pas forcément la cause du trouble ni même la preuve qu'il s'agit d'une pathologie. En effet, on peut observer en imagerie cérébrale des différences liées à des capacités atypiques, par exemple chez les musiciens professionnels, sans qu'il s'agisse d'une pathologie. Les études longitudinales montrant un développement anormal du cerveau sont plus sûrement suggestives d'une pathologie. C'est le

cas de l'autisme où le développement cérébral est plus rapide dans les premières années, mais s'arrête précocement. Shaw et coll. (2007b) ont montré au contraire que la maturation corticale suivait les mêmes étapes chez les enfants normaux et ceux qui souffrent du TDAH avec toutefois un retard de maturation de quelques années chez ces derniers. En particulier, le cortex préfrontal, très impliqué dans les tâches cognitives supérieures comme le contrôle de l'impulsivité, accuserait un retard de maturation d'environ 5 ans chez les enfants TDAH. Autrement dit, ce retard de maturation, et les symptômes qui lui sont corrélés, sont certes gênants pour l'enfant et justifient une attention particulière, mais ne relève pas nécessairement d'une pathologie irréversible.

Arguments issus de l'imagerie cérébrale fonctionnelle

Les tâches d'attention et d'inhibition motrice activent de nombreuses aires corticales et sous-corticales. Les enfants souffrant du TDAH présentent des performances normales dans les tâches faciles, mais ont de moins bonnes performances que les enfants normaux pour les tâches plus exigeantes. De nombreuses études se sont attachées à corréler les performances des enfants et l'activation des différentes régions cérébrales évoquée par ces différentes tâches. Une revue récente montre que les différences les plus flagrantes entre enfants souffrant du TDAH et enfants normaux sont observées dans le cortex cingulaire antérieure qui reçoit une innervation dopaminergique faible (Bush et coll., 2005). Dans les régions densément innervées par les terminaisons dopaminergiques (noyaux caudé et putamen) certaines études ont rapporté des différences, mais elles n'ont pas été retrouvées par d'autres (pour revue voir Bush et coll., 2005). Certaines aires des cortex préfrontal et cingulaire reçoivent une innervation dopaminergique, mais celle-ci est

beaucoup moins dense que dans les noyaux caudé et putamen. Il est donc peu probable que l'innervation dopaminergique corticale joue un rôle majeur dans ces hypo-activations.

Arguments issus des modèles animaux du TDAH

Dans leur article de synthèse, Van der Kooij et Glennon (2007) présentent les caractéristiques et les mérites respectifs de 14 modèles animaux du TDAH. Ils concluent que les deux meilleurs modèles sont les rats ayant reçu une injection intracérébrale de 6-hydroxydopamine 5 jours après la naissance et les souris génétiquement modifiées pour ne plus exprimer le transporteur de la dopamine. Ces deux modèles présentent des caractéristiques très différentes. Dans le premier, l'injection néonatale de la toxine induit une destruction massive (80-95 %) de l'innervation dopaminergique et une diminution d'au moins 60 % du taux de dopamine extracellulaire. Dans le deuxième, l'absence du transporteur entraîne au contraire une multiplication par 5 du taux de dopamine extracellulaire. Pourtant, dans les deux cas, les animaux sont hyperactifs et leur hyperactivité est réduite par les psychostimulants. Dans le deuxième modèle, où le transporteur de la dopamine est complètement absent, l'action calmante des psychostimulants s'exercerait via une inhibition du transporteur de la sérotonine. Cependant, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ne soulagent pas le TDAH (Pliszka, 2005). On voit donc que des concentrations extracellulaires de dopamine très anormales, soit en déficit soit en excès, peuvent aboutir à des comportements similaires. Par conséquent l'affirmation selon laquelle l'étude des modèles animaux conforte l'hypothèse dopaminergique du TDAH est pour le moins contestable.

*Arguments issus de la théorie dopaminergique
de la motivation et de l'attention sélective*

Les neurones dopaminergiques, enregistrés chez le singe, émettent des potentiels d'action lorsque l'animal reçoit une récompense. Si l'animal apprend qu'un signal annonce une récompense à venir, les neurones répondent au signal prédictif mais plus à la récompense (Schultz, 2006). À partir de ces observations certains auteurs ont élaboré des théories de la motivation, du contrôle cognitif et de l'attention sélective où les neurones dopaminergiques tiennent une place centrale. Puisque le déficit d'attention sélective est au centre du TDAH, cette théorie dopaminergique de la motivation et de l'attention sélective a été mise en avant pour expliquer le TDAH (e.g. Swanson et coll., 2007). Cependant, cette focalisation sur les neurones dopaminergiques est exagérément simpliste. En effet, on trouve dans de nombreuses aires corticales et sous-corticales des neurones non dopaminergiques répondant aussi à une récompense ainsi qu'à sa prédiction (Schultz, 2006). De plus des souris génétiquement modifiées qui ne libèrent plus la dopamine sont pourtant capable d'apprentissage renforcé par une récompense (Cannon and Palmiter, 2003).

Au total, si les neurones dopaminergiques jouent sans doute un rôle dans la récompense, la motivation et l'attention sélective, ils ne sont pas les seuls et il n'est nullement certain que leur rôle soit central. Pour Koob et Le Moal (2008), la motivation résulte chez le sujet sain d'un équilibre entre un système de récompense, qui inclut les neurones dopaminergiques ainsi que plusieurs autres systèmes neuronaux (GABA, opioïdes), et d'un système antagoniste (« antireward »), qui comprend des neurones à CRF, à noradrénaline et à dynorphine. Koob et Le Moal (2008) critiquent explicitement l'accent mis sur la dopamine dans les théories de la récompense. Par conséquent

on ne peut raisonnablement pas expliquer le TDAH en s'appuyant sur cette théorie dopaminergique simpliste de la motivation et de l'attention sélective.

Conclusion : l'hypothèse dopaminergique du TDAH n'est pas démontrée

Il est certain que les psychostimulants augmentent la dopamine extracellulaire en inhibant sa recapture. Cependant, dans l'état actuel de nos connaissances, l'hypothèse dopaminergique à l'origine du TDAH ne doit être considérée que comme une hypothèse et non comme un fait établi. En effet, malgré d'intenses efforts de recherche, les preuves expérimentales d'un dysfonctionnement du système dopaminergique chez les patients souffrant du TDAH sont, à notre avis, très insuffisantes. Il est donc tout à fait abusif d'affirmer comme un fait établi que les psychostimulants exercent leur effet thérapeutique en corrigeant un déficit dopaminergique. Plus généralement, les études de gènes d'intérêt n'ont pas mis en évidence un dysfonctionnement des systèmes aminergiques.

LE TDAH A-T-IL UNE ORIGINE GÉNÉTIQUE OU ENVIRONNEMENTALE ?

Le TDAH est-il d'origine génétique ?

Incontestablement le TDAH est beaucoup plus fréquent dans certaines familles. Cependant, avant de peser les arguments en faveur d'une origine génétique du TDAH, il est utile de rappeler le cas de l'autisme (Muhle et coll., 2004). Dans sa définition classique, l'autisme est un désordre psychiatrique sévère qui affecte moins d'un enfant pour mille. Chez les vrais jumeaux, si l'un est affecté, la probabilité que l'autre le soit est de 60 %. Cette probabilité est inférieure à 1 % chez les faux jumeaux. De plus, la survenue de l'autisme classique est

complètement indépendante du statut économique et culturel des parents. Cette très forte différence de corrélation entre les vrais et les faux jumeaux prouve que l'autisme classique est une maladie d'origine principalement génétique même si des facteurs environnementaux y contribuent puisque la corrélation entre vrais jumeaux est inférieure à 100 % (Muhle et coll., 2004).

Pour le TDAH, on trouve dans de très nombreux ouvrages et articles de synthèse (voir par exemple Schonwald 2005), que ce trouble est à 80 % d'origine génétique en soulignant que la corrélation entre vrais jumeaux est de 50 à 80 %. Les auteurs mentionnent aussi parfois que la corrélation entre faux jumeaux est de 30 à 40 % sans s'interroger sur le peu de différence entre ces deux corrélations. De plus, partant du fait que les enquêtes de jumeaux TDAH les plus couramment citées avaient été établies sur la base de questionnaires téléphoniques adressés aux parents, Heiser et coll. (2006) ont supposé que les réponses parentales pouvaient avoir exagéré la différence de corrélation entre vrais et faux jumeaux. Ils ont donc recruté des paires de jumeaux et ont mesuré de manière objective leur hyperactivité, leur attention et leur impulsivité en réponse à des tests. Heiser et coll. (2006) concluent que la part génétique dans le TDAH est d'environ 30 % et que cette estimation n'est pas significativement différente de 0 %. On trouvera dans cet article un tableau comparant une vingtaine d'études de jumeaux TDAH et montrant que, lorsque le TDAH est mesuré avec des méthodes objectives, les corrélations entre vrais et faux jumeaux sont nettement plus proches.

Causes environnementales du TDAH

Tous les articles de synthèse traitant du TDAH, même les plus en faveur d'une origine génétique (e. g. Schonwald, 2005 ; Swanson et coll., 2007), reconnaissent que

l'environnement familial joue aussi un rôle. Les facteurs de risque unanimement reconnus sont : faible niveau socio-économique des parents, faible niveau culturel de la mère, tabagie et/ou alcoolisme de la mère pendant la grossesse, naissance prématurée, petit poids à la naissance, mère élevant seule son enfant, maternité précoce (< 20 ans) (Linnet et coll., 2005, 2006 ; Froehlich et coll., 2007). L'effet de risque de chacun de ces facteurs est compris entre 2 et 3. De plus, le TDAH est 3 à 9 fois plus fréquent chez les garçons que chez les filles. Enfin, une étude récente montre qu'un excès de télévision entre 1 et 3 ans représente aussi un facteur de risque important (Christakis et coll., 2004).

Conclusion

L'autisme et le TDAH diffèrent sur deux points essentiels : les différences de concordance entre vrais et faux jumeaux et le poids du statut socio-économique des parents. Ces deux différences montrent que, en termes de population, les causes génétiques sont bien plus fortes pour la première que pour la deuxième de ces affections. Dans leur article de synthèse sur la génétique du TDAH, Heiser et coll. (2004) soulignent que l'information disponible est biaisée par le fait que les résultats négatifs sont moins souvent publiés que les résultats positifs. Enfin, Swanson et coll. (2007) montrent que ce qui a été attribué à des facteurs génétiques pourraient bien souvent correspondre en fait à des interactions entre gènes et environnement. Au total il paraît donc abusif d'affirmer que le TDAH est une affection d'origine principalement génétique.

Le rapport de l'INSERM sur « le trouble des conduites » est assez ambigu en ce qui concerne l'étiologie du TDAH. Il définit classiquement l'héritabilité génétique comme « la part de la variance phénotypique attribuable aux

facteurs génétiques » puis il affirme, sur la base d'une méta-analyse de la littérature, que l'héritabilité génétique du TDAH est de 70 à 80 %. D'autre part, ce rapport souligne le poids des facteurs environnementaux dans le trouble des conduites et le TDAH. Pour résoudre cette contradiction, le rapport explique que « le calcul de l'héritabilité inclut certaines interactions gène-environnement. »

POURQUOI L'HYPOTHÈSE DOPAMINERGIQUE EST-ELLE SI SOUVENT MISE EN AVANT ?

Dopamine et TDAH dans la littérature internationale

Si l'on interroge la base de donnée PubMed avec les mots clés « dopamine » et « ADHD » on trouve environ 900 références. De plus, il est vraisemblable que ces articles, dans leur majorité, soutiennent l'hypothèse dopaminergique du TDAH car les résultats négatifs sont bien plus difficilement publiés. Cette masse d'article peut paraître impressionnante, mais il faut rappeler que la même base de donnée indique 56 000 références pour les mots clés « dopamine » et « système nerveux central » . En effet, les premières études, qui ont démontré le rôle de la dopamine dans la maladie de Parkinson, remontent à cinquante ans. Depuis, des milliers d'études ont suggéré qu'un dysfonctionnement du système dopaminergique pourrait être à l'origine de nombreux troubles psychiques : schizophrénie, troubles bipolaires, toxicomanie, dépression et syndrome des jambes sans repos. Pourtant, aucune de ces hypothèses dopaminergiques ne paraît fermement établie. La fragilité de l'hypothèse dopaminergique du TDAH n'est donc pas une exception. Ceci n'invalide en rien le fait que les psychostimulants ont une efficacité à court terme sur les symptômes du TDAH. Le livre de Lecendreau et col (2007), cité en introduction, le

précise honnêtement : « En aucun cas la ritaline ne peut guérir le TDAH [...]. Son effet cesse dès que le produit n'est plus disponible dans l'organisme. » Plus généralement, le rapport de l'Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé, rédigé par une équipe de l'INSERM sous la direction des Profs Verdoux et Bégau (2007), rappelle la loi générale dans l'état de nos connaissances : « les médicaments psychotropes ne font que réduire l'importance des symptômes sans action sur les causes des troubles. »

Pourquoi les scientifiques eux-mêmes ouvrent-ils la porte à des généralisations abusives ?

Les non chercheurs s'étonneront qu'on retrouve si souvent dans les articles scientifiques des conclusions qui outrepassent largement ce que suggèrent les résultats bruts. Cette surenchère vient pourtant bien des chercheurs eux-mêmes. En effet, pour publier leurs travaux dans les journaux prestigieux, les chercheurs n'hésitent pas à terminer leurs articles par des extrapolations purement spéculatives pourvu qu'elles entrouvrent des possibilités séduisantes. Dans le cas du TDAH, puisque les psychostimulants agissent sur la recapture de la dopamine, on voit bien ce qu'il y a de séduisant dans une hypothèse dopaminergique expliquant le TDAH. Les comités de lecture des revues examinent avec attention la qualité du dispositif expérimental, la cohérence des résultats et de leur interprétation, mais ils laissent passer les quelques phrases finales d'extrapolation hasardeuse. Les experts de ces comités sont des chercheurs et terminent aussi leurs articles de la même façon par quelques phrases qui n'ont d'autres buts que de « survendre » l'article auprès des éditeurs. Cette surenchère est quasi systématique en biologie.

CONSÉQUENCES THÉRAPEUTIQUES ET SOCIALES

Peut-on prévenir le TDAH ?

À partir du moment où l'on affirme que le TDAH est dû à un dysfonctionnement du système dopaminergique d'origine génétique, la conclusion s'impose : on ne peut pas prévenir le TDAH. On trouve cette affirmation sur de nombreux sites y compris le site grand public du « National Institut of Health » (« There is no way to prevent ADHD »). Pourtant certains sites de parents américains donnent des conseils de bon sens : ne fumez pas pendant votre grossesse, arrêtez de travailler suffisamment tôt pour éviter une naissance prématurée, ne laissez pas votre bébé ou votre jeune enfant trop longtemps devant la télévision. En France les congés de maternité plus généreux, le système de protection maternelle et infantile, les crèches et les écoles maternelles, tout cet effort social contribue certainement à diminuer le risque de TDAH. Rappelons qu'actuellement le taux de naissances prématurées est de 6,2 % en France alors qu'il est de 12,5 % aux États-Unis.

Les études rétrospectives soulignent que la plupart des enfants souffrant du TDAH à l'âge d'entrée à l'école primaire avaient déjà de grosses difficultés de langage à 3 ans (Armstrong et Nettleton, 2004). En effet, le développement des capacités d'expression verbale pourrait aller de pair avec l'apprentissage du contrôle de l'impulsivité. Le comportement hyperactif pourrait correspondre à une réponse mal adaptée de l'enfant à son entourage en raison de ses difficultés à interagir par le langage. Ce lien entre difficultés de langage et TDAH pourrait expliquer certains facteurs de risque associés au TDAH. Premièrement, le risque qui pèse sur le jeune enfant vivant seul avec sa mère (Linnet et coll., 2006) pourrait s'expliquer par une moindre mobilisation de la parole dans la diade

mère-enfant. La présence d'un tiers auprès de la mère, même s'il ne s'agit pas du père de l'enfant, diminue ce risque (Linnet et coll., 2006), car il oblige l'enfant à affirmer par la parole son existence. Deuxièmement, dans les familles à haut niveau culturel, la plus faible prévalence du TDAH (Linnet et coll., 2006) pourrait résulter d'une stimulation plus intense des capacités de langage. Ceci souligne l'importance du système préscolaire (crèche, école maternelle), en tant que lieu d'apprentissage du langage, dans la prévention globale du TDAH. Pour les enfants en difficulté de langage à 3 ans, un travail d'orthophonie peut aider l'enfant dans sa vie présente et pourrait prévenir l'apparition du TDAH à 6 ans (Lecendreux et coll, 2007).

Au total, et contrairement aux idées dominantes, beaucoup de choses peuvent être faites pour prévenir le TDAH. Ces mesures de préventions peuvent viser la population générale (prévention des naissances prématurées par exemple), les populations à risque (crèches et écoles maternelles renforcées dans les quartiers à bas revenu) et des enfants particuliers comme ceux qui ont des difficultés de langage. Dans ce troisième type de prévention, il ne s'agit pas de dépister et diagnostiquer un enfant à 3 ans pour lui imposer un traitement en raison d'un risque futur, comme l'avait proposé en 2005 le rapport de l'INSERM sur « le trouble des conduites », mais de l'aider dans le présent sans préjuger de son devenir. Le rapport de l'INSERM mentionne ces trois niveaux de préventions. Il est troublant de constater qu'au niveau du rapport de synthèse, les recommandations ne concernent que la prévention dirigée par dépistage des enfants au sein des populations à risque. Les possibilités de prévention globales ne sont pas évoquées.

Psychostimulants ou traitements non-médicamenteux ?

Si l'on affirme que les psychostimulants corrigent un déficit avéré, il est logique de privilégier la thérapie médicamenteuse. À l'appui de ce point de vue, de nombreux auteurs se réfèrent à la fameuse étude du « MTA Cooperative Group » qui concluait qu'une thérapie comportementale est moins efficace que le traitement par les psychostimulants et que la combinaison des deux n'apporte rien de plus par rapport au traitement pharmacologique seul (The MTA Cooperative Group, 1999). Cependant, ces conclusions ont été relativisées par Root et Resnick (2003) qui font remarquer que l'étude MTA a été réalisée sur 6 sites différents. La conclusion d'une moindre efficacité du traitement non-médicamenteux résulte d'une moyenne, mais, dans 3 des 6 sites, ce traitement s'est avéré très efficace alors que les 3 autres sites ont rapporté le contraire. Root et Resnick (2003) soulignent aussi que l'étude MTA est focalisée sur les symptômes du TDAH *stricto sensu*. Pourtant l'étude MTA montre, mais sans le mentionner dans la conclusion ou le résumé, que le traitement non-médicamenteux a une efficacité certaine pour les troubles associés au TDAH comme l'anxiété ainsi que sur les capacités relationnelles de l'enfant. Enfin, le groupe MTA a réalisé des évaluations à 24 et 36 mois après le début de l'étude initiale et il observe que la supériorité du traitement pharmacologique disparaît avec le temps (Molina et coll., 2007).

Conséquences à long terme du traitement par les psychostimulants

Toutes les études soulignent que les enfants souffrant du TDAH font de moins bonnes études, ont un avenir professionnel moindre, ont plus souvent des accidents de voiture, des comportements délinquants et toxicomaniaques. Ce pronostic justifie un large effort de traitement

du TDAH. La question est de savoir si le traitement pharmacologique améliore le devenir à long terme des enfants souffrant du TDAH. L'étude de suivi à 3 ans du groupe MTA montre que la tendance à la toxicomanie est plus faible dans le groupe d'enfants qui n'avait pas été traités par les psychostimulants et que les conduites prédélinquantes présentent la même fréquence entre les quatre groupes (Molina et coll., 2007). Pour l'instant il n'est nullement prouvé que le traitement par les psychostimulants diminue, ou aggrave, le risque de délinquance et de toxicomanie des enfants souffrant du TDAH (pour une discussion de la littérature voir Molina et coll., 2007).

Aux États-Unis, l'industrie pharmaceutique est autorisée à faire de la publicité à la télévision. La publicité en faveur des psychostimulants affirme qu'ils aident les enfants souffrant du TDAH à mieux travailler à l'école. Pourtant, si les psychostimulants améliorent à court terme le comportement de l'enfant en milieu scolaire, la plupart des études montrent que le bénéfice à long terme est nul (pour revue voir Loe et Feldman, 2007). Dans ce contexte, l'étude de Barbaresi et coll. (2007) a eu les honneurs des grands médias américains car elle prétend avoir démontré que le traitement pharmacologique des enfants souffrant de TDAH améliore à long terme leurs performances scolaires. Cependant, une lecture détaillée de cette étude s'impose. Les auteurs, après avoir rappelé la controverse des études précédentes, ont étudié 370 enfants affectés par le TDAH sur une cohorte de 5718 enfants. Ils ont examiné 4 paramètres : la sortie prématurée du système scolaire, le redoublement, l'absentéisme et les capacités de lecture objectivées par un test passé par tous les enfants de la cohorte à l'âge de 13 ans. Comme toutes les études précédentes, ils ont observé que les enfants souffrant du TDAH avaient de moins bonnes performances pour ces 4 paramètres que les

enfants normaux. Le fait d'avoir été traité par des psychostimulants diminuait significativement le redoublement et l'absentéisme, mais était sans effet sur la proportion d'enfants quittant prématurément le système scolaire. Enfin, dans leur résumé Barbaresi et coll. (2007) affirment avoir montré une corrélation positive « modeste » entre les doses de psychostimulant et les capacités de lecture. Dans le détail de l'article, on constate que, parmi les enfants traités aux psychostimulants, seul un petit groupe de 26 enfants, recevant des doses de ritaline supérieure à 40 mg par jour, présentait des performances de lecture améliorées par rapport aux autres enfants souffrant du TDAH et traités par des doses plus faibles. Les auteurs reconnaissent que, en moyenne, le traitement pharmacologique n'améliore pas les capacités de lecture. De plus, ils n'observent aucun lien entre la durée du traitement et ces capacités. Les seuls enfants souffrant du TDAH et qui avaient des performances de lecture normales étaient ceux dont les mères avaient terminé des études universitaires. Par conséquent, cette étude montre plutôt que les psychostimulants n'améliorent pas à long terme les performances scolaires. Avec cet exemple, on voit que les médias, encouragés par les chercheurs eux-mêmes, n'hésitent pas à déformer dans un sens partisan des résultats intrinsèquement peu convaincants.

À partir du constat du peu de bénéfices à long terme que procurent les psychostimulants aux enfants souffrant du TDAH, de plus en plus d'auteurs recommandent d'associer aux médicaments des interventions psychothérapeutiques et cognitives en direction des parents ainsi que divers programmes éducatifs à l'intention des enfants (Root et Resnick, 2003 ; Chronis et col, 2006 ; Lecendreux et coll, 2007).

Inconvénients de la banalisation du traitement du TDAH par les psychostimulants

Il est heureux qu'en France la prescription de ritaline soit réservée à des spécialistes car les études américaines montrent que les médecins généralistes ne suivent les recommandations de l'association américaine de pédiatrie que dans 25 % des cas (Schonwald, 2005). Ceci aboutit à une surmédicalisation qui touche principalement les enfants des classes moyennes. Par exemple, dans la cohorte de 3082 enfants étudiés par Froehlich et coll. (2007) 8,7 % d'entre eux présentaient les symptômes du TDAH au sens du DSM IV et 3,3 % de la cohorte ne répondaient pas à ce critère alors même qu'ils étaient traités par des psychostimulants. Comme tous médicaments, ceux qui sont utilisés dans le TDAH ont aussi des effets secondaires (perte d'appétit, troubles du sommeil, retard de croissance). De plus, si les psychostimulants prescrits pour traiter le TDAH ne semble pas massivement détourné pour un usage toxicomane au sens strict, ces médicaments font tout de même l'objet d'un important commerce illicite car ils sont souvent utilisés par les adolescents et les étudiants américains normaux pour préparer leurs examens (Schonwald, 2005).

CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans l'état actuel de nos connaissances, il est abusif d'affirmer que les psychostimulants corrigent un déficit neurochimique connu. De plus, les différences entre le TDAH et l'autisme dans sa définition classique sont flagrantes. Si l'autisme est principalement d'origine génétique et fige précocement le cerveau dans son développement, le TDAH pourrait plutôt correspondre à un retard de développement, certes gênant, mais qui ne relève pas nécessairement d'une pathologie irréversible. Les psycho-

stimulants soulagent à court terme les symptômes du TDAH et sont utiles lorsque l'enfant et sa famille souffrent trop. Cependant, la décision de les utiliser devrait être prise par des spécialistes qui pèseront aussi les risques en ayant à l'esprit que les bénéfices à long terme sont nuls et que le fait de poser un diagnostic de TDAH risque de désinvestir les parents et les enseignants de leur mission éducative. Ce diagnostic devrait donc être accompagné d'un message aux parents précisant que la ritaline peut soulager leur enfant mais ne soigne pas la cause du TDAH et que son avenir dépend d'abord de leurs efforts éducatifs.

Le peu d'efficacité à long terme des psychostimulants devrait inciter les pouvoirs publics à accentuer le travail social en direction de la prévention (tabagisme, naissances prématurées, télévision) et du soutien aux populations les plus défavorisées (crèches et écoles maternelles renforcées dans les quartiers à bas revenus). Il devrait aussi encourager le développement de thérapies non-medicamenteuses. Enfin, les neurobiologistes et les médecins doivent prendre position clairement sur ce qu'il est raisonnablement permis de dire à partir de l'état de nos connaissances sur le TDAH. Par exemple on trouve dans plusieurs articles (e. g. Schonwald, 2005) le raisonnement suivant : puisque le TDAH est d'origine génétique et puisque le statut socio-économique des parents est un fort facteur de risque, il en découle que ce statu est lui-même d'origine génétique. Un tel raisonnement, qui ne repose sur rien de solide, doit être fermement combattu car il menace gravement la cohésion sociale. Plus globalement, à travers l'exemple du TDAH, les neurobiologistes devraient prendre conscience que toute surenchère visant à exagérer l'impact thérapeutique de leurs recherches peut avoir des conséquences désastreuses en termes de santé publique et de politique sociale.

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement mes collègues de l'Université Bordeaux 2, les Drs Thomas Boraux, Michel Le Moal et Marie-Pierre Moisan, ainsi qu'Annie Giroux-Gonon (psychologue clinicienne et psychanalyste à Bordeaux), pour leurs contributions aux idées exprimées ici et leur lecture critique de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

- ARMSTRONG, M.B. ; NETTLETON, S.K. 2004. « Attention deficit hyperactivity disorder and preschool children », *Semin Speech Lang* 25, p. 225-232.
- BARBARESI, W.J. ; KATUSIC S.K., ; COLLIGAN, R.C. ; WEAVER, A.L. ; JACOBSEN, S.J. 2007. « Modifiers of long-term school outcomes for children with attention-deficit/hyperactivity disorder : does treatment with stimulant medication make a difference ? Results from a population-based study », *J. Dev. Behav. Pediatr.*, 28, p. 274-287.
- BIEDERMAN, J. ; SPENCER, T. 1999. « Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder », *Biol. Psychiatry*, 46, p. 1234-1242.
- BUSH, G. ; VALERA, E.M. ; SEIDMAN, L.J. 2005. « Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder : a review and suggested future directions », *Biol. Psychiatry* 57, p. 1273-1284.
- CANNON, C.M. ; PALMITER, R.D. 2003. « Reward without dopamine », *J. Neurosci.* 23, p. 10827-10831.
- CHRISTAKIS, D.A. ; DIGIUSEPPE, D.L. ; MCCARTY, C.A. 2004. « Early television exposure and subsequent attentional problems in children », *Pediatrics* 113, p. 708-713.
- CHRONIS, A.M. ; JONES, H.A. ; RAGGI, V.L. 2006. « Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder », *Clin. Psychol. Rev.* 26, p. 486-502.
- FROELICH, T.E. ; LANPHEAR, B.P. ; EPSTEIN, J.N. ; BARBARESI, W.J. ; KATUSIC, S.K. ; KAHN, R.S. 2007. « Prevalence, recognition,

- and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children », *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 161, p. 857-864.
- HEISER, P. ; FRIEDEL, S. ; DEMPFLER, A. ; KONRAD, K. ; SMIDT, J. ; GRABARKIEWICZ, J. ; HERPERTZ-DAHLMANN, B. ; REMSCHMIDT, H. ; HEBEBRAND, J. 2004. « Molecular genetic aspects of attention-deficit/hyperactivity disorder », *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28, p. 625-641.
- HEISER, P. ; HEINZEL-GUTENBRUNNER, M. ; FREY, J. ; SMIDT, J. ; GRABARKIEWICZ, J. ; FRIEDEL, S. ; KUHNAU, W. ; SCHMIDTKE, J. ; REMSCHMIDT, H. ; HEBEBRAND, J. 2006. « Twin study on heritability of activity, attention, and impulsivity as assessed by objective measures », *J. Atten. Disord.* 9, p. 575-581.
- KOOB, G.F. ; LE MOAL, M. 2008. « Addiction and the Brain Antireward System », *Annu. Rev. Psychol.* 59, p. 29-53.
- LECENDREUX, M. ; KONOFAL, E. ; TOUZIN, M. ; MOUREN, M. 2007. *L'hyperactivité : TDAH*, Paris, SOLAR.
- LINNET, K.M. ; WISBORG, K. ; AGERBO, E. ; SECHER, N.J. ; THOMSEN, P.H. ; HENRIKSEN, T.B. 2006. « Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder », *Arch. Dis. Child.*, 91, p. 655-660.
- LINNET, K.M. ; WISBORG, K. ; OBEL, C. ; SECHER, N.J. ; THOMSEN, P.H. ; AGERBO, E. ; HENRIKSEN, T.B. 2005. « Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring », *Pediatrics* 116, p. 462-467.
- LOE, I.M. ; FELDMAN, H.M. 2007. « Academic and educational outcomes of children with ADHD », *J. Pediatr. Psychol.* 32, p. 643-654.
- MAHER, B.S. ; MARAZITA, M.L. ; FERRELL, R.E. ; VANYUKOV, M.M. 2002. « Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder : a meta-analysis », *Psychiatr. Genet.* 12, p. 207-215.
- MOLINA, B.S. ; FLORY, K. ; HINSHAW, S.P. ; GREINER, A.R. ; ARNOLD, L.E. ; SWANSON, J.M. ; HECHTMAN, L. ; JENSEN, P.S. ; VITIELLO, B. ; HOZA, B. ; PELHAM, W.E. ; ELLIOTT, G.R. ; WELLS, K.C. ; ABIKOFF, H.B. ; GIBBONS, R.D. ; MARCUS, S. ; CONNERS, C.K. ; EPSTEIN, J.N. ; GREENHILL, LL. ; MARCH, J.S. ; NEWCORN, J.H. ; SEVERE, J.B. ; WIGAL, T. 2007.

154 ENFANTS TURBULENTS : L'ENFER EST-IL PAVÉ... ?

- « Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months : prevalence, course, and treatment effects », *J. Am. Acad. Child. Adolesc Psychiatry* 46, p. 1028-1040.
- MUHLE, R. ; TRENTACOSTE, S.V. ; RAPIN, I. 2004. « The genetics of autism », *Pediatrics*, 113, p. 472-486.
- PLISZKA, S.R. 2005. « The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder », *Biol. Psychiatry*. 57, p. 1385-1390.
- ROOT, R.W. ; RESNICK, R.J. 2003. « An update on the diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children », *Professional Psychology : Research and Practice* 34, p. 34-41.
- ROSA-NETO, P. ; LOU, H.C. ; CUMMING, P. ; PRYDS, O. ; KARREBAEK, H. ; LUNDING, J. ; GJEDDE, A. 2005. « Methylphenidate-evoked changes in striatal dopamine correlate with inattention and impulsivity in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder », *Neuroimage*, 25, p. 868-876.
- SCHONWALD, A. 2005. « Update : attention deficit/hyperactivity disorder in the primary care office », *Curr. Opin. Pediatr.* 17, p. 265-274.
- SCHULTZ, W. 2006. « Behavioral theories and the neurophysiology of reward », *Annu. Rev. Psychol.* 57, p. 87-115.
- SHAW, P. ; ECKSTRAND, K. ; SHARP, W. ; BLUMENTHAL, J. ; LERCH, J.P. ; GREENSTEIN, D. ; CLASEN, L. ; EVANS, A. ; GIEDD, J. ; RAPOPORT, J.L. 2007b. « Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation », *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 104, p. 19649-19654.
- SHAW, P. ; GORNICK, M. ; LERCH, J. ; ADDINGTON, A. ; SEAL, J. ; GREENSTEIN, D. ; SHARP, W. ; EVANS, A. ; GIEDD, J.N. ; CASTELLANOS, F.X. ; RAPOPORT, J.L. 2007a. « Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder », *Arch. Gen. Psychiatry* 64, p. 921-931.
- SPENCER, T.J. ; BIEDERMAN, J. ; MADRAS, B.K. ; FARAONE, S.V. ; DOUGHERTY, D.D. ; BONAB, A.A. ; FISCHMAN, A.J. 2005. « In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder : a focus on the dopamine transporter », *Biol. Psychiatry* 57, p. 1293-1300.

- SWANSON, J.M. ; KINSBOURNE, M. ; NIGG, J. ; LANPHEAR, B. ; STEFANATOS, G.A. ; VOLKOW, N. ; TAYLOR, E. ; CASEY, B.J. ; CASTELLANOS, F.X. ; WADHWA, P.D. 2007. « Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder : brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis », *Neuropsychol. Rev.* 17, p. 39-59.
- THE MTA COOPERATIVE GROUP. 1999. « A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder », *Arch. Gen. Psychiatry* 56, p. 1073-1086.
- VALERA, E.M. ; FARAONE, S.V. ; MURRAY, K.E. ; SEIDMAN, L.J. 2007. « Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder », *Biol. Psychiatry* 61, p. 1361-1369.
- VAN DER KOOIJ, M.A. ; GLENNON, J.C. 2007. « Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder », *Neurosci. Biobehav. Rev.* 31, p. 597-618.
- VERDOUX, H. ; BÉGAUD, B. 2006. *Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes*, Paris, Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé.
- VOLKOW, N.D. ; WANG, G.J. ; NEWCORN, J. ; TELANG, F. ; SOLANTO, M.V. ; FOWLER, J.S. ; LOGAN, J. ; MA, Y. ; SCHULZ, K. ; PRADHAN, K. ; WONG, C. ; SWANSON, J.M. 2007. « Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder », *Arch. Gen. Psychiatry* 64, p. 932-940.
- WOHL, M. ; PURPER-OUAKIL, D. ; MOUREN, M.C. ; ADES, J. ; GORWOOD, P. 2005. « Meta-analysis of candidate genes in attention-deficit hyperactivity disorder », *Encephale* 31, p. 437-447.

