

# Génétique du trouble déficitaire de l'attention-hyperactivité

Sara BAHADORI<sup>1,2</sup>, Diane PURPER-OUAKIL<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>AP-HP, Hôpital Robert Debré, Service de Psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.  
<sup>2</sup>Inserm U675/U894 Centre Psychiatrie et Neurosciences, Équipe 1 Analyse génétique et clinique des comportements addictifs et psychiatriques, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.  
diane.ouakil-purper@orange.fr

## Résumé

Le trouble déficit d'attention/ hyperactivité (TDAH) est l'un des troubles neuro-développementaux les plus fréquents. Par son retentissement sur le comportement, les apprentissages et les trajectoires de vie, il est également très invalidant. De plus les symptômes de TDAH peuvent persister à l'âge adulte avec une gêne fonctionnelle significative dans 60 % des cas. Sur le plan physiologique ce trouble est associé à des anomalies à la fois structurelles et fonctionnelles du système nerveux. Bien que le TDAH soit parmi les plus héréditaires des syndromes neurodéveloppementaux, les variants génétiques communs ne parviennent à expliquer individuellement qu'une toute petite part de la variance phénotypique. Ainsi l'énigme de ce qui mène du gène au mécanisme neurobiologique puis à l'anomalie cérébrale ou fonctionnelle et à l'expression comportementale est loin d'être résolue.

De récentes découvertes ont mis en évidence l'existence de variants génétiques rares. Certains de ces variants sont d'ailleurs retrouvés dans d'autres pathologies comme la schizophrénie et l'autisme, ce qui ouvre de nouvelles pistes de recherche sur les points communs entre les différents troubles du neurodéveloppement.

La recherche sur la génétique du TDAH qui, guidée par la pharmacologie, s'était tout d'abord attachée à chercher des gènes candidats impliqués dans les voies métaboliques cathécholaminergiques, s'oriente de plus en plus vers les processus neurogéniques et développementaux. Cet article tente d'apporter une vue d'ensemble des récentes découvertes dans le champ, sans cesse évolutif, de la génétique du TDAH.

**Mots clés :** trouble déficit d'attention/hyperactivité, génétique, environnement, prédisposition génétique.

## *The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a review*

### **Summary**

*Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) appears as a highly heritable neurodevelopmental syndrome. At present results from genetics studies do not account for the full phenotypic variability. Consequently the pathway from genes to behaviour remains largely unknown. The authors review previous family aggregation and twin studies as well as current copy number variation research, the latter bringing promising insights on ADHD, schizophrenia and autism.*

**Key words :** attention deficit disorder with hyperactivity, genetics, genetic predisposition to disease, environment.

**L**e trouble déficit d'attention/hyperactivité (TDAH) est un trouble neuro-développemental à expression comportementale et qui se caractérise par l'association, à proportions variées, d'une instabilité motrice, d'une impulsivité et de difficultés de concentration. Ainsi il peut se manifester de façon variable allant d'un extrême à l'autre : du plus bruyant : enfant très turbulent, réputé incontrôlable etc, au moins bruyant : la forme inattentive pure. La classification DSM-IV distingue trois sous-types : hyperactivité-impulsivité prédominante, inattention prédominante et mixte.

Ce trouble apparaît dans l'enfance et peut persister à l'âge adulte (Biederman, 1998). Il entraîne un retentissement à la fois familial, social et scolaire et peut être à l'origine de parcours de vies parfois chaotiques.

Il compte parmi les troubles les plus fréquents de l'enfance puisqu'il touche 3 à 5 % de la population en âge scolaire (Anderson, 1987). Il est souvent associé de façon comorbide à des troubles des apprentissages, mais également au trouble oppositionnel avec provocation voire au trouble des conduites. Il est également retrouvé associé aux troubles anxieux (Bouvard, 2002 ; August, 1996 ; Biederman, 1992). Le TDAH, surtout lorsqu'il est associé au trouble des conduites est un facteur de risque pour l'abus de substances et pour la personnalité antisociale (Barkley, 2004 ; Mannuzza, 1998).

### *Épidémiologie génétique du TDAH*

#### **Les études d'agrégation familiale**

Elles ont montré une surreprésentation du TDAH dans certaines familles. Les apparentés du 1<sup>er</sup> degré (parents, enfants, fratrie) d'individus ayant un TDAH sont cinq fois plus à risque de présenter le trouble qu'une population contrôlée.

Pour départager ce qui tient de l'héritage génétique et ce qui tient de l'influence de l'environnement, des études de jumeaux ont été réalisées, partant du principe que des jumeaux hétérozygotes partagent le même environnement mais seulement 50 % de leur génome, alors que les jumeaux monozygotes partagent les mêmes gènes et le même environnement. Dans le cas d'une pathologie due purement à l'environnement, les jumeaux, qu'ils soient dizygotes ou monozygotes, devraient partager les mêmes taux de concordance puisqu'ils partagent le même environnement.

#### **Les études de jumeaux**

Elles montrent des taux de concordance plus élevés chez les monozygotes (de 50 à 100 %) que chez les dizygotes (de 30 à 50 %) (Goodman et Stevenson, 1989 ; Levy, 1997 ; Thapar, 1995). Le score d'héritabilité<sup>1</sup> calculé à partir de 20 études de jumeaux pour le TDAH est de 76 % (Faraone, 2005). Cela fait du TDAH un des troubles psychopathologiques les plus héréditaires (Gorwood, 2002 ; Gorwood, 2004).

La proportion de la variance phénotypique expliquée par les facteurs génétiques additifs chez l'adulte semble plus faible, aux alentours de 30 %. Ceci peut s'expliquer par l'existence d'un plus grand panel d'environnements différents à l'âge adulte (Boomsma, 2010).

#### **Les études d'adoption**

Elles servent également à départager la part environnementale et la part génétique contribuant à la variance du phénotype TDAH. Ces études mettent en évidence une surreprésentation de TDAH chez les parents biologiques d'enfants hyperactifs (7,5 %) par rapport aux parents adoptifs (2,1 %) (McGuffin, 1994).

Les méta-analyses montrent que la variance du phénotype TDAH chez l'enfant s'explique à 76 % par la génétique (Faraone, 2005). Néanmoins, la génétique n'explique pas de la même façon les symptômes inattentifs et l'hyperactivité : les effets génétiques non additifs sont plus forts sur l'inattention (15 % de la variance expliquée) que sur l'hyperactivité (2 % de la variance expliquée) (Nikolas et Burt, 2010). Ceci suggère que chaque symptôme est sous l'influence de facteurs étiologiques génétiques différents.

Ces études démontrent l'existence d'une participation génétique importante aux côtés de facteurs environnementaux et laissent à supposer une faible proportion de TDAH

1. L'interaction gène environnement ne fonctionne pas en vase communicant. L'héritabilité de 76 % ne veut pas dire que « 76 % des hyperactifs les sont à cause de la génétique », ni que « 76 % de l'hyperactivité d'un individu est due à son génome et le reste à autre chose ». L'héritabilité correspond à une estimation de la proportion estimée de la variance phénotypique expliquée par les facteurs génétiques additifs dans une population donnée.

L'exemple le plus parlant est le fait que pendant l'enfance la part génétique du TDAH est de 78 % et qu'elle tombe à 30 % à l'âge adulte. Or à l'âge adulte les environnements possibles sont plus nombreux que pendant l'enfance, ceci correspond au fait qu'en démultipliant les environnements on peut diminuer l'impact de l'héritabilité génétique.

« environnement prédominant » (Maher, 1999 ; Faraone, 1992).

Ce faisant elles rapprochent le TDAH des affections psychiatriques à étiologie multifactorielle telles que la schizophrénie, les troubles de l'humeur, ou encore l'anorexie mentale, dans lesquelles des interactions gène/environnement ont été identifiées.

### **La charge de « CNV » comme argument épidémiologique (Ionita-Laza, 2009)**

Les variations de nombre de copies sont une mutation génétique fréquente dans notre espèce. Il s'agit de gènes entiers qui sont copiés et répétés de 30 à plus de 150 fois. La charge globale de ces copies chez les individus peut être mesurée (certains étudient même les flux migratoires grâce à la dérive génétique des CNV).

C'est ainsi qu'une charge élevée en copies a été retrouvée dans des troubles neuropsychiatriques tels que l'autisme, le retard mental ou la schizophrénie. Une récente étude a également montré une charge de copies plus élevée dans un échantillon d'enfants TDAH, soulignant encore une fois l'implication de facteurs génétiques dans ce trouble, surtout lorsque les symptômes de TDAH sont associés à une faible efficacité intellectuelle (Williams, 2010).

### **Facteurs environnementaux et interactions gène-environnement**

Les études s'attachant aux facteurs environnementaux précoces ont mis en évidence une surreprésentation du TDAH dans les circonstances suivantes :

- Existence d'un stress maternel pendant la grossesse (Talge, 2007).
- Exposition maternelle au tabac, à l'alcool ou à d'autres toxiques (Ribas-Fito, 2007 ; Pineda, 2007).
- Grossesses et accouchements compliqués, complications post-natales, à type d'anoxie ou de convulsion, avec ou sans lésions cérébrales (Pineda, 2007).
- Retard de croissance intra utérin, une hypotrophie (Strang-Karlsson, 2008 ; Bhutta, 2002).
- Exposition post-natale au plomb et au biphenyls polychlorés (Nicolescu, 2010 ; Jacobson et Jacobson, 2003).

Parmi les facteurs environnementaux plus tardifs, de récentes études ont montré que le TDAH était associé à des problèmes

familiaux tels que des incohérences éducatives (Biederman, 1995 ; Rutter et Sonuga-Barke, 2010) ou des conflits dans le couple parental (D'Onofrio, 2008). Des enfants ayant souffert de carences affectives dans des milieux institutionnels pendant 6 mois ont également des symptômes similaires au TDAH, mais dans ce cas ils sont également associés à un trouble de l'attachement et des anomalies des interactions sociales, orientant vers un syndrome « post-institutionnalisation » qui pourrait être assez spécifique à un contexte environnemental empêchant l'enfant de former des liens d'attachement stables (Rice et Thapar, 2010). Des données récentes ont attiré l'attention sur l'impact de l'environnement alimentaire sur les symptômes de TDAH. Ainsi, l'administration de mélanges de colorants et de conservateurs alimentaires augmente faiblement mais significativement un score composite d'hyperactivité/impulsivité et inattention chez des enfants en population scolaire (McCann, 2007). Par ailleurs, un régime d'exclusion alimentaire provoque une diminution des symptômes chez certains enfants atteints de TDAH (Pelsser, 2011).

Il peut être difficile de séparer les facteurs génétiques de l'environnement dans la mesure où des facteurs génétiques peuvent rendre compte d'une partie d'un contexte environnemental (par exemple le tabagisme pendant la grossesse ou le stress maternel sont plus fréquents chez les mères ayant elles-mêmes un TDAH). Ainsi, une étude comparant les frères et sœurs avant eu un environnement utérin différent (tabagisme maternel ou non) montre que les enfants sans tabagisme fœtal avaient moins de TDAH que leurs frères et sœurs exposés mais qu'ils restaient bien au dessus de la moyenne des populations contrôle (D'Onofrio, 2008).

Une étude similaire a comparé des mères ayant bénéficié de procréation assistée (fécondation *in vitro* avec don d'ovocytes) et des mères porteuses de leur enfant biologique pour étudier l'impact du stress maternel pendant la grossesse sur le TDAH de l'enfant. Le stress maternel pendant la grossesse n'était alors lié au TDAH de l'enfant que lorsque la mère était génétiquement liée à l'enfant, ce qui plaide pour l'implication d'un facteur génétique commun entre TDAH et stress maternel et non pour un effet toxique direct du stress maternel (Rice et Thapar, 2010).

Une étude de jumeaux, portant cette fois sur les troubles associés au TDAH tels que le comportement antisocial ou l'abus de substance a montré un plus grand impact des facteurs

génétiques lorsque le contexte environnemental est hautement défavorable (Hicks, 2009). Ces résultats sont en faveur d'un schéma diathésique dans lequel les facteurs de stress et les facteurs génétiques collaborent à l'émergence des symptômes.

Les interactions gène-environnement peuvent revêtir plusieurs formes. Un gène peut augmenter ou diminuer l'impact d'un environnement, modulant ainsi la fonction soit protectrice, soit délétère de l'environnement. À l'inverse, un environnement peut conduire à modifier l'impact d'un gène et contribue donc à augmenter la variabilité du phénotype. Ce phénomène, qui modifie l'expression d'un gène sans interférer avec l'agencement des nucléotides, s'appelle l'épigénétique.

Dans le TDAH de nombreuses interactions gène environnement ont été rapportées entre différents variants génétiques, des facteurs d'environnement périnatal (tabagisme et l'alcoolisme fœtal, le petit poids de naissance) et un environnement psychosocial défavorable (Nigg, 2010). De même une étude récente rapporte une interaction entre l'exposition à un mélange d'additifs alimentaires et des polymorphismes génétiques impliqués dans la dégradation de l'histamine sur l'évolution d'un score composite d'hyperactivité / impulsivité/ inattention dans un échantillon d'enfants de population générale (Stevenson, 2010). Ces données plaident également pour un modèle diastatique où l'apparition des symptômes est favorisée par l'exposition à un environnement défavorable chez les individus portant une susceptibilité génétique.

Des modifications épigénétiques à type de méthylation, notamment périnatales, pourraient compter au nombre de ces susceptibilités génétiques. Le mécanisme serait une modification du fonctionnement adrénergique via une altération de l'axe hypothalamo-hypophysaires en lien avec des interactions défavorables avec l'environnement précoce, notamment lors de carences relationnelles importantes (Mill et Petronis, 2008 ; Franc, 2009).

Tous ces exemples soulignent à quel point il est important d'incorporer un volet génétique aux études phénotypiques et environnementales (et vice versa) afin de pouvoir mieux démêler la part d'environnemental et la part de génétique dans l'étiopathogénie du TDAH.

### **Génétique moléculaire**

#### **Les études de gène candidat**

S'appuyant sur les possibles voies physiopathologiques du trouble, les études

d'association cas/contrôle se sont concentrées sur les voies métaboliques suivantes : la voie dopaminergique, la voie noradrénergique, la voie sérotoninergique et les voies communes du métabolisme des catécholamines. Par la suite, des études d'association familiale ont tenté de vérifier ces associations.

Plusieurs gènes ont été trouvés associés au TDAH. Cependant, toutes les études d'association n'ont pas été répliquées et, même lorsque cela est le cas, chacun de ces gènes impliqués n'explique qu'une petite proportion de la variance phénotypique.

Pour certains polymorphismes, il existe des méta-analyses en faveur de l'association au TDAH :

- dans le gène DRD4 du récepteur de la dopamine deux types de mutation ont été mises en évidence : la mutation 7 répétition VNTR (variation de répétition en tandem) situé sur l'exon 3 et un polymorphisme de la région promotrice.

- dans le gène DRD5 du récepteur de la dopamine un microsatellite de 148 paire de bases a été mis en évidence (Li, 2006 ; Gizer, 2009).

- dans le gène SLC6A3/DAT1 du transporteur de la dopamine plusieurs polymorphismes à type de répétition en tandem ont été retrouvés associés au TDAH (Gizer, 2009 ; Yang, 2007).

- dans les gènes sérotoninergiques HTR1B et SLC6A4/5HTT des mutations ponctuelles ont été mises en évidence (Gizer, 2009).

- dans le gène codant pour la protéine associée au synaptosome SNAP25 une mutation ponctuelle à l'extrémité 3' influençant le largage du neurotransmetteur dans la fente synaptique a été associée au TDAH (Gizer, 2009, Mick et Faraone, 2008).

Le variant val/val du gène COMT (cathécol-O-méthyl transférase) n'a pas été directement associé au TDAH mais une association significative de ce polymorphisme a été mis en évidence chez des enfants ayant un TDAH associé à un trouble des conduites et des adultes ayant un TDAH avec comportements/antisociaux (Caspi et Thapar, 2008). Ce type de résultat indique l'importance d'étudier des phénotypes restreints, susceptibles d'être plus informatifs en termes génétiques que la catégorie diagnostique identifiée dans les classifications.

#### **Les études de liaison génome entier**

Ces études consistent à faire une cartographie du génome entier à l'aide de marqueurs connus (comme des répétitions de triplets, des microsatellites, etc.) et à étudier la migration de ces marqueurs d'une génération à l'autre dans des familles porteuses d'une pathologie.

Ainsi de proche en proche on délimite une zone qui semble co-ségréger avec la maladie dans l'arbre généalogique. La vraisemblance statistique de l'association de ce locus avec la maladie est ensuite calculée grâce à une méthode statistique appelée *lod score*.

Ensuite cette région est examinée de plus près pour savoir quel gène s'y trouve.

Une méta-analyse de 7 études a permis de mettre en évidence une région particulière du génome : la région 16q23.1. Cette région n'avait jamais été identifiée auparavant des les études de gène candidat du TDAH.

Il est possible qu'avec cette méthode on passe à coté de mutations qui expliquent une faible proportion de la variance, mais les zones génomiques mises en évidence constituent une nouvelle piste pour chercher de nouveaux gènes candidats et peut être d'avancer dans la compréhension physiopathologique du trouble.

### **Les études d'association génome entier ou GWAS (*Genome Wide Association Studies*)**

Grace à l'avancée technologique des puces à ADN, il est désormais possible de tester des centaines de milliers de SNP (mutations à un seul nucléotide) en une seule opération et de rechercher une association avec un phénotype. Cette méthode met facilement en évidence l'effet de gènes qui expliquent une bonne proportion de l'héritabilité. Elle est cependant non concluante pour des mutations à effet plus modeste. Elle est alors une méthode pour désigner des gènes candidats qu'il faudra par la suite tester en association de liaison.

Les études génome entier effectuées sur le TDAH n'ont pas permis de mettre en évidence de façon manifeste tel ou tel gène mais une accumulation de mutations ont attiré l'attention vers des gènes impliqués dans les processus neurobiologiques basiques, l'architecture cérébrale ou encore la transmission neuronale (Franke, 2009). Comme l'ont montré les études GWAS dans d'autres pathologies multifactorielles, la taille des échantillons nécessaire pour montrer des associations génétiques significatives au seuil requis est bien plus importante que celle des échantillons utilisés dans les publications actuelles, ce qui nécessite la poursuite et le développement des efforts collaboratifs internationaux.

### **Les études sur le CNV (variation de nombre de copies)**

Les variations de nombre de copies constituent une famille de mutations fréquentes où

un gène entier ou tronqué peut être répété de nombreuses fois. Cette répétition a un effet sur le fonctionnement quantitatif du gène en question (plus il y a de copies, plus l'effet est fort, plus le gène tronqué est copié, plus l'anomalie est forte). On ne connaît pas très bien le rôle phylogénétique de ces copies, ni si elles ont ou non une fonction initialement régulatrice.

Jusqu'à un certain point l'accumulation de copies ne se solde pas par un effet pathologique mais une charge très importante en copies (plus de 10 copies) ont été mises en évidence dans plusieurs pathologies neuropsychiatriques tels que la schizophrénie (Stefansson *et al.*, 2008), le retard mental ou encore l'autisme (Pinto, 2010 ; Sebat, 2009). Bien que chaque mutation en soi n'explique que peu de cas, un fort taux de copies se retrouve de façon constante. Les loci ainsi mis en évidence au travers d'études d'association peuvent mener sur la piste de nouveaux gènes candidats.

Une très récente étude sur de grandes cohortes anglaises et islandaises de TDAH a ainsi attiré l'attention sur des gènes connus pour leur implication dans les fonctions cognitives, l'apprentissage, le comportement et plus basiquement sur la transmission inter neuronale (Williams *et al.*, 2010).

### **La pharmacogénétique du TDAH**

La pharmacogénétique recherche les facteurs génétiques impliqués dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments qui seraient susceptibles d'expliquer les variations de réponse et de tolérance inter individuels.

Les principaux traitements pharmacologiques du TDAH sont les psychostimulants comme le méthylphénidate et certains non stimulants comme l'atomoxétine. Le méthylphénidate bloque les transporteurs de la dopamine et à un moindre degré les récepteurs de la noradrénaline et inhibe la monoamine oxydase, ce qui augmente la quantité de dopamine dans la fente synaptique. L'atomoxétine bloque plus spécifiquement le transporteur de la noradrénaline, augmentant à la fois les taux de dopamine et de noradrénaline.

Le génotype homozygote pour l'allèle 10 répétitions du gène DAT1 (cf supra) a été retrouvé associé à une moindre réponse au méthylphénidate (Purper-Ouakil, 2008).

La carboxyestérase 1 (CES1) principale enzyme impliquée dans la métabolisation du méthylphénidate a été impliquée très récemment dans la variation de dose nécessaire à un effet optimal ; ainsi les individus hétérozygotes

(Gly, Glu) nécessitent des doses plus faibles que les individus homozygotes (Gly, Gly), l'adaptation de traitement requérant alors un dosage plasmatique.

Les études d'association génome entier ont montré que certains allèles du cytochrome p450 (CYP2D6) étaient associés à une métabolisation soit lente soit rapide de l'atomoxétine entraînant une amélioration lente ou rapide des symptômes (Michelson *et al.*, 2007).

Un polymorphisme du transporteur de la noradrénaline (NET1) (Ramos, 2009) a également été impliqué dans la variation de réponse à l'atomoxétine.

### Conclusion

On peut se demander combien des variants communs ou des mutations sont des phénomènes adaptatifs et participent à la diversité phénotypique qui fait la complexité et l'efficacité opératoire de l'espèce collaborative que nous sommes. La distribution de ces variants dans la population ne peut alors plus être regardée comme un système discret ou dichotomique normal/ pas normal mais plutôt comme une distribution continue ou un trait plus ou moins adapté à l'environnement dans lequel il se trouve. En amont, cet environnement a pu avoir un impact plus ou moins grand sur ce qu'il est, le modulateur de l'impact étant un facteur héritable ; on est là dans le cadre des interactions gène-environnement. *A contrario*, un individu et l'ensemble des traits qui le composent tend à organiser autour de lui l'environnement dans lequel il se sent le

mieux, créant ainsi une corrélation gène-environnement (les effets des gènes sélectionnent un environnement donné). Ces relations complexes entre les caractéristiques individuelles et l'environnement sont un des aspects centraux de la génétique des pathologies multifactorielles complexes comme le TDAH.

Les débuts de la recherche en génétique moléculaire sur le TDAH, aiguillée par l'efficacité des psychostimulants, ont principalement porté sur l'étude des voies cathécholaminergiques. Cette orientation s'est probablement faite au détriment d'autres aspects du neuro-développement plus axés sur l'organisation, les connexions des différents circuits neuronaux et sur les mécanismes cellulaires qui peuvent les initier ou les réguler. Les récentes études génome entier et les études CNV ont réorienté la recherche dans ce sens. De plus, certaines des zones du génome associées au TDAH sont également impliquées dans d'autres pathologies neuropsychiatriques et d'autres troubles du fonctionnement neuro-cognitif. De ce fait une plus grande attention est portée aujourd'hui sur les gènes régulant la migration cellulaire, l'architecture neuronale, la connectique ou encore des phénomènes cellulaires plus basiques tels que le développement du cytosquelette, les mécanismes de migration intra cellulaire, les échanges de calcium, les phénomènes contractiles. Ces mécanismes, plus ou moins ubiquitaires, pourraient donner des indices sur la grande variabilité phénotypique des pathologies neuropsychiatriques et ouvrir des perspectives physiopathologiques encore inexplorées. ■

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Anderson, J.C., Williams, S., McGee, R., Silva P.A. (1987). DSM-III disorders in preadolescent children. Prevalence in a large sample from the general population. *Arch Gen Psychiatry*, 44 (1), 69-76.
2. August, G.J., Realmuto, G.M., MacDonald, A.W., Nugent S.M., Crosby, R. (1996). Prevalence of ADHD and comorbid disorders among elementary school children screened for disruptive behavior. *J Abnorm Child Psychol*, 24 (5), 571-595.
3. Barkley, R.A., Fischer, M., Smallish, L., Fletcher, K. (2004) Young adult follow-up of hyperactive children : antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry*, 45(2), 195-211.
4. Bhutta, A.T., Cleves, M.A., Casey, P.H., Craddock, M.M., Anand, K.J., *et al.* (2002). Cognitive and behavioural outcomes of school-aged children who were born preterm : a meta-analysis. *Jama*, 288 (6), 728-737.
5. Biederman, J., (1998). Attention-deficit/hyperactivity disorder : a life-span perspective. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl. 7), 4-16.
6. Biederman, J., Faraone, S.V., Lapey, K. (1992). Comorbidity of diagnostics in attention deficit-hyperactivity disorder. *Child Adol Clin N Am*, 1, 335-360.
7. Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S.V., Kiely, K., Guite, J., Mick, E. *et al* (1995). Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry*, 52 (6), 464-470.
8. Boomsma, D.I., Saviouk, V., Hottenga, J.J., Distel, M.A., de Moor, M.H., Vink, J.M. *et al.* (2010). Genetic epidemiology of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD index) in adults. *PLoS One*. 5 (5), e10621.

9. Bouvard, M., Le Heuzey, MF., Mouren-Simeoni, MC, et al. (2002). *L'hyperactivité de l'enfance à l'âge adulte*. Paris, Douin.
10. Caspi, A., Thapar, A. (2008). A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 65 (2), 203-210.
11. D'Onofrio, B.M., Van Hulle, CA., Waldman, ID., Rodgers, JL., Harden, KP., Rathouz, PJ. (2008). Smoking during pregnancy and offspring externalizing problems : an exploration of genetic and environmental confounds. *Dev Psychopathol*, 20 (1), 139-164.
12. Ellis, B., Nigg, J., (2009). Parenting practices and attention-deficit/hyperactivity disorder : new findings suggest partial specificity of effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48(2), 146-154.
13. Faraone, S.V., Biederman, J., Chen, W.J., et al. (1992). Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet*, 2, 257-275.
14. Faraone, S.V., Perlis, RH., Doyle, AE., Smoller, JW., Goralnick, JJ., Holmgren, MA., et al. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11),1313-23
15. Franc, N., Maury, M., Purper-Ouakil D. (2009). ADHD and attachment processes : are they related ? *Encephale*, 35(3), 256-61.
16. Franke, B., Neale, B.M., Faraone, S.V. (2009). Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet*, 126 (1), 13-50.
17. Gizer, I.R., Ficks, C., Waldman, I.D. (2009). Candidate gene studies of ADHD : a meta-analytic review. *Hum Genet*, 126 (1), 51-90.
18. Goodman, R., Stevenson, J. (1989). A twin study of hyperactivity II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *J Child Psychol Psychiatry*, 30(5), 691-709.
19. Gorwood, P. (2002). *Troubles mentaux, dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent expertise collective Susceptibilité génétique*. Paris, Edition INSERM.
20. Gorwood, P., Wohl, M., Purper, D. (2004) Génétique des pathologies psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent. *EMC-Psychiatrie*, 1 (1), 4-14.
21. Hicks, B.M., South S.C., Dirago A.C., Iacono W.G., McGue M.M. (2009). Environmental adversity and increasing genetic risk for externalizing disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 66 (6), 640-648.
22. Ionita-Laza, I., Rogers, AJ., Lange, C., Raby, BA., Lee, C. (2009). Genetic association analysis of copy-number variation (CNV) in human disease pathogenesis. *Genomics*, 93(1) : 22-26
23. Jacobson, J.L., Jacobson, S.W. (2003). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr*, 143 (6),780-788.
24. Levy, F., Hay, D.A., McStephen, M., Wood, C., Waldman, I. (1997). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder : A category or a continuum ? Genetic Analysis of a large-scale twin study. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 36 (6),737-744.
25. Li, D., Sham, PC., Owen, MJ., He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet*, 15 (14), 2276-2284.
26. Maher, BS., Marazita, ML., Moss, HB., Vanyukov, MM. (1999). Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet.*, 88 (1), 71-8.
27. Mannuzza, S., Klein, RG., Bessler, A., Malloy, P., LaPadula, M. (1998). Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry*, 155(4), 493-8.
28. McCann, D., Barrett, A., Cooper, A., Crumpler, D., Dalen, L., Grimshaw, K. et al. (2007). Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community : a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 370 (9598), 1560-1567.
29. McGuffin, P., Owen, MJ., O'Donovan, MC., et al. (1994). *Seminars in Psychiatric Genetics*. London, Gaskell.
30. Michelson, D., Read, HA., Ruff, DD., Witcher, J., Zhang, S., McCracken, J. (2007). CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46 (2), 242-251.
31. Mick, E., Faraone, S.V., (2008). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 17 (2), 261-84.
32. Mill, J., Petronis, A., (2008). Pre- and perinatal environmental risks for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) : the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility. *J Child Psychol Psychiatry*, 49(10), 1020-30.
33. Nicolescu, R., Petcu, C., Cordeanu, A., Fabritius, K., Schlumpf, M., Krebs, R., et al. (2010). Environmental exposure to lead, but not other neurotoxic metals, relates to core elements of ADHD in Romanian children : performance and questionnaire data. *Environ Res*, 110 (5), 476-483.
34. Nigg, J., Nikolas, M., Burt, S.A. (2010). Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49 (9), 863-873.
35. Nikolas, MA., Burt, S.A. (2010). Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity : a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*, 119 (1), 1-17.
36. Pelsser, L.M., Frankena, K., Toorman, J., Savelkoul, HF., Dubois, AE., Pereira, RR., et al. (2011). Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study) : a randomised controlled trial. *The Lancet*, 377 (9764), 494-503.
37. Pineda, DA., Palacio, LG., Puerta, IC., Merchán, V., Arango, CP., Galvis, AY., et al. (2007). Environmental influences that affect attention deficit/hyperactivity disorder : study of

- a genetic isolate. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 16 (5), 337-346.
38. Pinto, D., Pagnamenta, AT., Klei, L., Anney, R., Merico, D., Regan, R., *et al.* (2010). Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders, *Nature*, 466 (7304), 368-372.
39. Purper-Ouakil, D., Wohl, M., Orejarena, S., Cortese, S., Boni, C., Asch, M.D., *et al.* (2008). Pharmacogenetics of methylphenidate response in attention deficit/hyperactivity disorder : association with the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B (8), 1425-1430.
40. Ramoz, N., Downing, AM., Close, SL., Peters, SL., Prokop, AM., Allen, AJ., *et al.* (2009). A haplotype of the norepinephrine transporter (Net) gene Slc6a2 is associated with clinical response to atomoxetine in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychopharmacology*, 34 (9), 2135-2142.
41. Ribas-Fito, , Torrent, M., Carrizo, D., Júlvez, J., Grimalt, JO., Sunyer, J., *et al.* (2007) Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect*, 115 (3), 447-450.
42. Rice, F., Thapar, A. (2010). Estimating the relative contributions of maternal genetic, paternal genetic and intrauterine factors to offspring birth weight and head circumference. *Early Hum Dev*, 86 (7), 425-432.
43. Rutter, M., Sonuga-Barke E.J. (2010). Conclusions : overview of findings from the era study, inferences, and research implications. *Monogr Soc Res Child Dev*, 75 (1), 212-229.
44. Sebat, J., Levy, D.L., McCarthy, S.E. (2009). Rare structural variants in schizophrenia : one disorder, multiple mutations ; one mutation, multiple disorders, *Trends Genet*, 25 (12), 528-535.
45. Stefansson, H., Rujescu, D., Cichon, S., Pietiläinen, OP., Ingason, A., Steinberg, S., *et al.* (2008). Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, 455 (7210), 232-236.
46. Stevenson, J., Sonuga-Barke, E., McCann, D., Grimshaw, K., Parker, KM., Rose-Zerilli, MJ., *et al.* (2010). The role of histamine degradation gene polymorphisms in moderating the effects of food additives on children's ADHD symptoms. *Am J Psychiatry*, 167(9), 1108-15.
47. Strang-Karlsson, Rääkkönen, K., Pesonen, AK., Kajantie, E., Paavonen, EJ., Lahti, J S., *et al.* (2008). Very low birth weight and behavioral symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in young adulthood : the Helsinki study of very-low-birth-weight adults. *Am J Psychiatry* 165 (10), 1345-1353.
48. Talge, N.M., Neal, C., Glover, V. (2007). Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment : how and why ? *J Child Psychol Psychiatry*, 48 (3-4), 245-261.
49. Thapar, A., Hervas, A., McGuffin, P. (1995). Childhood hyperactivity scores are highly heritable and show sibling competition effects : twin study evidence. *Behavior Genetics*, 25 (6), 37-544.
50. Williams, N.M., Zaharieva, I., Martin, A., Langley, K., Mantripragada, K., Fossdal, R. *et al.* (2010) Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder : a genome-wide analysis. *The Lancet*, 376 (9750) : 1401-8.
51. Yang, B., Chan, RC., Jing, J., Li, T., Sham, P., Chen, R.Y. (2007). A meta-analysis of association studies between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144 B (4), 541-50.

### GLOSSAIRE

#### Allèle

On appelle allèle chacune des différentes formes que peut prendre un même gène. Les allèles occupent la même position (locus) sur les chromosomes homologues. Chaque individu possède donc deux copies de chaque gène, donc potentiellement 2 allèles différents au maximum, mais il peut exister un grand nombre d'allèles possibles dans la nature pour un même gène.

#### CNV

Les *Copy Number Variation* sont des polymorphismes par variation du nombre de copies d'un même gène. Parfois ce gène est entier, parfois il existe des dizaines de copies

d'un gène tronqué. Ces variations de nombre de copies ont un effet fonctionnel sur l'expression du gène.

#### Épigénétique

L'épigénétique regroupe l'ensemble des phénomènes moléculaires agissant sur l'ADN (et donc sur le fonctionnement des gènes) sans en altérer la séquence nucléotidique. Les changements les plus étudiées aujourd'hui sont ceux qui sont dues à des méthylation du brin d'ADN et qui modifient la disponibilité de l'ADN pour la transcription. Ces modifications peuvent être dues à une influence de l'environnement. Pour certains gènes, la transmission peut varier selon que la modification vient du côté maternel et du côté paternel, c'est le phénomène d'empreinte parentale.



## **GxE**

*Interaction Gène-Environnement.* On compte comme types d'interaction GxE :

### *Les effets additifs*

- A) Le génotype augmente l'expression du facteur de risque (le risque est le même si on est exposé quel que soit le génotype, en revanche le génotype rend plus « exposable »).
- B) Le génotype exacerbe l'effet du facteur de risque (si on n'est pas exposé à l'environnement délétère, le phénotype ne s'exprime pas, quel que soit le génotype. En cas d'exposition, les personnes possédant la susceptibilité génétique exprimeront plus fortement le trait).

### *Les effets multiplicatifs*

- C) Le facteur de risque augmente l'effet du génotype (lorsqu'on est porteur du gène, on est plus susceptible d'exprimer le trait que la population générale, l'exposition à un environnement délétère augmente fortement le risque relatif chez les porteurs du gène alors qu'il ne modifie rien chez les non-porteurs).
- D) Une condition environnementale et une condition génétique doivent être réunies pour augmenter le risque relatif (il faut à la fois avoir une prédisposition génétique et être exposé à l'environnement pour exprimer le trait).
- E) Le génotype prédispose à lui seul au développement du trait, l'environnement à lui seul prédispose aussi à l'apparition du trait, combinés les deux facteurs augmentent la probabilité bien plus que la somme des deux risques pris individuellement.

### *Les effets non additifs*

- F) Le génotype prédispose à lui seul au développement du trait, l'environnement à lui seul prédispose aussi à l'apparition du trait, combinés les deux facteurs augmentent la probabilité de façon indépendante, comme une simple accumulation des deux risques pris individuellement.

## **Génotype**

Le génotype désigne la composition génétique (information génétique) d'un individu. Il désigne donc la composition allélique de

tous les gènes d'un individu. Par abus de langage, on utilise aussi le terme « génotype » d'un individu pour parler des allèles pour un nombre restreint de gènes d'intérêt. Par exemple, pour un gène G dont il existe deux formes : l'allèle Ga et l'allèle Gb, le génotype d'un individu pour le gène G peut être soit homozygote (Ga/Ga ou Gb/Gb), soit hétérozygote (Ga/Gb).

## **Héritabilité**

L'héritabilité, notée H<sup>2</sup>, estime la part de la variance phénotypique, due à une cause génétique.

Il s'agit d'une mesure statistique applicable à une population et non à un individu. Elle peut également être exprimée en pourcentage, sous-entendu pourcentage de la variance phénotypique de telle population à un instant T.

## **SNP**

*Single Nucleotid Polymorphism*, ou SNP ou « snip » : polymorphisme reposant sur le polymorphisme d'un seul nucléotide, autrement dit la différence entre les différents allèles repose sur un seul nucléotide. Ce nucléotide peut être en zone codante ou non, régulatrice ou non.

## **Phénotype**

Ensemble des caractères observables d'un individu. Le phénotype correspond à l'expression du génotype, mais il peut être influencé par les effets du milieu, de l'environnement. Lorsqu'un ensemble de traits sont identiques, entre deux individus mais avec des causes génétiques différents on parle de « phénocopies ».

## **Variants communs**

Les variants communs désignent des variantes génétiques (mutations) qui sont fréquentes dans les populations.

## **VNTR**

*Variable Number Tandem Repeat*, ou variation du nombre de répétition en tandem. C'est une mutation constituée, de copies en tandem d'un petit groupe de nucléotides (en général 4). Le nombre de tandem constitue le polymorphisme (d'une dizaine à quelques centaines).