

Le syndrome de déficit d'attention-hyperactivité chez des sujets atteints de résistance généralisée aux hormones thyroïdiennes

La génétique des affections psychiatriques est encore dans son enfance, et les conclusions des travaux effectués dans ce domaine doivent être considérées avec une extrême prudence. Pourtant, ces questions continuent de fasciner les chercheurs. La dernière tentative en date porte sur une anomalie psychique de l'enfant, le déficit d'attention avec hyperactivité (ADHD, *attention-deficit-hyperactivity disorder*). Les symptômes principaux en sont l'agitation motrice, l'impulsivité, l'inattention. On ne trouve pas d'anomalies neuro-anatomiques ni des neurotransmetteurs. Cette affection est souvent familiale, le risque dans la famille étant beaucoup plus grand que dans les familles témoins. Il n'existait cependant aucun mécanisme génétique proposé.

L'hyperactivité est un des symptômes les plus fréquents de la résistance généralisée aux hormones thyroïdiennes (RGHT) ; celle-ci est caractérisée par une élévation des hormones T3 et T4 sériques, alors que l'hormone thyroïdienne n'est pas abaissée, et que hypophyse et tissus périphériques répondent mal aux hormones thyroïdiennes. Il a fallu attendre l'identification des récepteurs des hormones thyroïdiennes [1, 2] pour pouvoir étudier la résistance au niveau moléculaire. C'est le récepteur β (hTR β), appelé aussi c-Erb-A, dont le gène est porté par le chromosome 3, qui est en cause. En particulier, de nombreuses mutations (plus de 30) ont été détectées dans les exons 9 et 10 du gène, qui codent pour le domaine de liaison hormonal [3, 4]. Ces études de mutations ont confirmé la notion clinique de maladie à transmission autosomique dominante de l'affection. En raison des symptômes fréquemment rencontrés dans la RGHT, un groupe du NIH (Bethesda, MD, USA), a décidé de tester l'hypothèse que l'ADHD pourrait, au moins dans certains cas, être liée à une RGHT. Dans un tel travail, les problèmes techniques étaient aisés à résoudre, car les méthodes d'analyse des exons incriminés

sont au point. L'effort critique devait porter sur la classification des malades. 104 sujets appartenant à 18 familles ont été sélectionnés, 52 adultes et 52 enfants (moins de 18 ans). En plus des tests thyroïdiens (T3, T4, hormone thyroïdienne), un examen psychiatrique fut pratiqué selon des méthodes standardisées d'après lesquelles l'affection comporte 14 symptômes, dont au moins 8 doivent être présents pour un diagnostic positif. Les résultats comparaient, dans une même famille, les sujets atteints ou non du trouble du comportement, d'une part, de la résistance aux hormones thyroïdiennes, d'autre part. Une RGHT fut reconnue chez 22 adultes et 27 enfants. Dans 13 familles, des mutations furent identifiées, dont sept dans l'exon 9 et six dans l'exon 10. Douze d'entre elles étaient des mutations fausses. Dans cinq familles, on ne trouva pas de mutation dans les deux exons étudiés.

L'analyse des relations entre RGHT et ADHD a été faite séparément chez les enfants et les adultes car ces deux groupes n'avaient pas été examinés par les mêmes médecins. Onze des 22 adultes (50 %) avec résistance étaient classés comme ADHD contre 2 des 30 (7 %) non-résistants. Dix-neuf enfants sur 27 (70 %) unissaient RGHT et ADHD, contre 5 sur 25 (20 %) chez les non-résistants. La probabilité d'être atteint du syndrome psychiatrique était, pour les sujets RGHT, 15 fois plus élevée chez les adultes et 10 fois chez les enfants. Enfin, le risque était trois fois plus élevé chez les garçons que chez les filles, en accord avec le fait généralement admis d'une plus grande fréquence dans le sexe masculin.

A l'examen de ce travail, deux questions se posent.

• A la première — comment la résistance aux hormones thyroïdiennes pourrait-elle susciter des troubles du comportement ? —, de multiples réponses peuvent être proposées, toutes hypothétiques : la suractivité et l'inattention

peuvent être des symptômes de l'hyperthyroïdisme, mais cela supposerait qu'en fait le système nerveux de ces sujets ne serait pas insensible à l'excès de production de T3 et T4. On sait aussi que de nombreuses interactions se font jour entre les hormones et le système nerveux, tant au cours du développement (régulation de la synthèse de la protéine basique de la myéline, prolifération des cellules cérébrales), que des régulations portant sur la sécrétion des catécholamines. Enfin, sur le plan génétique, le caractère dominant de la transmission peut s'expliquer par le fait que le mutant est capable d'inhiber l'action du gène normal [6].

• La deuxième question, fondamentale, a déjà été soulevée au début de cette nouvelle. Bien que les auteurs aient très soigneusement sélectionné leurs malades et que les résultats soient statistiquement significatifs, un biais est toujours possible dans un échantillon de patients, et les déceptions passées incitent à la prudence. On ne doit pas, cependant, être systématiquement négatif, et ces résultats méritent d'être salués en attendant confirmation.

J.-C. D.

1. Sap J, Munoz A, Damm K, *et al.* The c-erb-A protein is a high affinity receptor for thyroid hormone. *Nature* 1986 ; 324 : 635-40.
2. Weinberger C, Thompson CC, Ong ES, Lebo R, Gruol DJ, Evans RM. The c-erb-A gene encodes a thyroid hormone receptor. *Nature* 1986 ; 324 : 641-6.
3. Usala SJ, Tennyson GE, Bale AE, *et al.* A base mutation of the c-erb-A thyroid hormone receptor in a kindred with generalized thyroid hormone resistance : molecular heterogeneity in two other kindreds. *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 93-100.
4. Takeda K, Weiss RE, Refetoff S. Rapid localization of mutations in the thyroid hormone receptor- β gene by denaturing gradient gel electrophoresis in 18 families with thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 74 : 712-9.
5. Hauser P, Zimetkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, Weintraub BD. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *New Engl J Med* 1993 ; 328 : 997-1001.
6. Chatterjee VKK, Nagaya T, Madison LD, Datta S, Renoumis A, Jameson JL. Thyroid hormone resistance syndrome : inhibition of normal receptor function by mutant thyroid hormone receptors. *J Clin Invest* 1991 ; 87 : 1977-84.