

Biomarqueurs dans le diagnostic du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

Prise de position de la Société Suisse de Pédiatrie (SSP) et de la Société Suisse de psychiatrie et psychothérapie d'enfants et d'adolescents (SSPPEA)

Daniel Brandeis¹, Reto Huber^{1,2}, Susanne Walitza^{1*}, Oskar Jenni^{2*}

¹ Clinique de psychiatrie et de psychothérapie d'enfants et d'adolescents (PPEA) ; Neumünsterallee 9, 8032 Zurich

² Département de pédiatrie du développement, Hôpital pédiatrique de Zurich, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zurich

* pour la SSP et la SSPPEA, co-derniers auteurs

Introduction

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) est l'un des troubles du comportement les plus fréquents chez les enfants et les adolescents et il est considéré comme un trouble hétérogène à caractère dimensionnel qui ne peut pas être expliqué par une étiologie unique et spécifique (Banaschewski, Coghill & Zuddas, 2018 ; Faraone et al., 2015 ; Jenni, 2016). A l'heure actuelle, malgré de nombreuses études, la cause et la physiopathologie du TDA/H ne sont pas encore tout à fait claires. Néanmoins, des indices nets tendent vers des causes multifactorielles, composées entre autres de facteurs neurobiologiques, génétiques et psychosociaux (Hinshaw, 2018).

En avril 2018, la Communauté de travail des sociétés de discipline médicale scientifique allemande AWMF a publié sa nouvelle directive relative au TDA/H (AWMF, 2018), qui regroupe les recommandations actuelles fondées sur des preuves en matière de diagnostic et de traitement élaborées de façon consensuelle entre la psychiatrie d'enfants et d'adolescents, la pédiatrie et la psychologie. Comme dans sa version précédente, cette directive indique qu'il est indispensable que le diagnostic clinique soit posé par des professionnels d'après les critères les plus récents du DSM-5 (APA, 2013) et de la CIM ; par ailleurs, le degré de preuve des différents traitements y est évalué et résumé. Le diagnostic consiste à saisir minutieusement les symptômes et les déficiences de l'enfant ou de l'adolescent et à évaluer les éventuels troubles associés (comorbidités). Les symptômes cliniques doivent s'étendre sur au moins six mois, concerner différentes situations et être décrits par plusieurs informateurs. D'après la nouvelle directive, des examens en laboratoire ou à l'aide d'appareils (p. ex. électroencéphalogramme, EEG) ne doivent être réalisés que s'ils sont déterminants pour identifier d'éventuelles maladies somatiques à l'origine du trouble ou pour approfondir des réflexions de diagnostic différentiel.

Biomarqueurs dans le diagnostic

Si la démarche décrite dans la directive semble claire à première vue, le processus diagnostique au quotidien est quant à lui très exigeant et présente une marge d'interprétation non négligeable (Jenni, 2016). Un biomarqueur fiable (un « test TDA/H ») serait donc très utile. De fait, plusieurs tests commerciaux sont apparus sur le marché ces dernières années pour diagnostiquer le TDA/H au moyen de tels marqueurs. Bien que non recommandées dans les directives de l'AWMF, ces offres laissent entendre que des biomarqueurs (c.-à-d. une masse biologique objective liée au trouble) permettent d'améliorer le diagnostic du TDA/H ou le choix des formes de traitement. Bon nombre de ces processus promettent un haut degré de sensibilité et de spécificité (jusqu'à > 80 %) et utilisent différents modèles ou caractéristiques neurobiologiques, en particulier des périodes prolongées d'activité lente dans l'EEG au repos (Snyder, Rugino, Hornig, & Stein, 2015) ou une diminution de l'activité cérébrale lors de potentiels évoqués pendant les tests de l'attention (Mueller et al., 2011 ; Müller, Candrian & Kropotov, 2011). D'autres processus se basent sur des modèles de potentiels évoqués visuels ou sur la combinaison de mesures de mouvement avec des tests neuropsychologiques (Hollis et al., 2018 ; Snyder et al., 2015). Ces approches sont cependant scientifiquement parlant insuffisantes car les caractéristiques utilisées ne proviennent pas de groupes ou d'études indépendants. Les échantillons testés étant en outre généralement peu nombreux, la précision du classement pour établir de nouveaux groupes est surévaluée (Pulini, Kerr, Loo & Lenartowicz, 2018). Le manque de validation et de transférabilité concerne également les processus modernes prometteurs de classification des modèles qui utilisent de nombreuses caractéristiques pour en tirer une différenciation optimale (Iannaccone et al., 2015 ; Müller et al., 2011 ; Poil et al., 2014 ; Pulini et al., 2018). En Suisse, on propose aussi de plus en plus souvent des examens qui reposent sur une série de tests par EEG et qui évaluent les écarts statistiques entre les patients et des sujets sains sur la base d'une banque de données neurophysiologiques (Müller et al., 2011). Les écarts dans l'activité électrique spontanée ou lors de potentiels évoqués sont interprétés comme des troubles fonctionnels dans des réseaux localisés et sont souvent associés à une recommandation thérapeutique médicamenteuse.

Critères pour déterminer la fiabilité de biomarqueurs

Ces biomarqueurs sont-ils fiables et peuvent-ils être autorisés pour le diagnostic et la recommandation thérapeutique ou est-ce encore prématuré (Walitzka, Grünblatt, Brem, Brandeis & Drechsler, 2015) ? D'après la World Federation of the Societies of Biological Psychiatry (WFSBP, fédération mondiale des sociétés de psychiatrie biologique) et la World Federation of ADHD (fédération mondiale du TDA/H), différents critères doivent être remplis pour que des biomarqueurs puissent être utilisés de façon cliniquement fiable (Thome et al., 2012). Le lien étroit avec le trouble ne doit pas se limiter à certains symptômes mais doit porter sur le handicap global du patient considéré. En outre, un diagnostic fiable avec un degré de sensibilité et de spécificité de plus de 80 % doit avoir été prouvé dans au moins deux études réalisées de manière indépendante, expertisées et publiées dans des magazines scientifiques reconnus. Enfin, les biomarqueurs doivent être facilement applicables, fiables, répétables et peu coûteux (Thome et al., 2012). Pour l'heure, aucun des

biomarqueurs et aucun modèle ou caractéristique de processus d'imagerie (y compris l'EEG) ne remplit ces critères et les études indépendantes avec un nombre élevé d'échantillons n'atteignent généralement que 60-80 % de précision dans la classification, ce qui est insuffisant pour une application clinique.

Etudes sur les biomarqueurs du TDA/H

Le point commun entre tous les tests commerciaux de biomarqueurs réside dans le fait que jusqu'à présent, aucun n'a été validé par des études indépendantes ou que dans le cadre de telles études, les tests ne permettaient pas d'améliorer la précision du diagnostic (Hollis et al., 2018), si bien qu'ils ne peuvent pas être recommandés en vue d'une utilisation clinique. Malgré des efforts considérables, l'utilité de marqueurs ou de modèles EEG n'a pas pu être confirmée pour l'établissement du diagnostic de TDA/H. Des études indépendantes sur des « candidats marqueurs » en neurophysiologie et imagerie ont par exemple révélé que les écarts au niveau du groupe ne permettent pas d'identifier un TDA/H de façon fiable au niveau individuel, bien que ceci soit régulièrement affirmé. Cette observation s'est vérifiée aussi bien pour certaines caractéristiques de l'activité cérébrale en état de repos (p. ex. des périodes prolongées d'activité lente avec une augmentation du rapport thêta/bêta [Buyck & Wiersema, 2014 ; Liechti et al., 2013]) que pour des combinaisons de différents marqueurs au repos (Poil et al., 2014) et lors de tests de l'attention (Liechti et al., 2013). De nombreux résultats plus anciens utilisés cliniquement dans les tests commercialisés n'ont pas été reproduits dans des études récentes.

Si l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) montre au niveau du groupe des écarts dans des réseaux relatifs à la régulation de l'attention et des émotions lors des tests correspondants, elle ne permet toutefois pas, même avec un classement moderne des modèles, d'émettre une prédiction clinique robuste de TDA/H (Iannaccone et al., 2015 ; Rubia, 2018). Certains écarts ne sont en outre pas spécifiques au TDA/H et apparaissent également en présence d'autres troubles (Rubia, 2018).

Une série d'études révèle néanmoins des résultats scientifiques intéressants. On observe par exemple que de nombreux marqueurs dépendent fortement du stade de développement, c'est-à-dire que des marqueurs tels que la baisse des séquences lentes lors d'EEG au repos permettent relativement bien d'identifier l'âge de l'enfant (Buyck & Wiersema, 2014 ; Liechti et al., 2013), tandis qu'on observe une augmentation de ces séquences que dans des sous-groupes en cas de TDA/H (Buyck & Wiersema, 2014 ; Clarke et al., 2011). Si de tels résultats sont de nature à contribuer à la compréhension de ce trouble varié et hétérogène sur le plan du développement cérébral et comportemental, ils ne sont en revanche pas utiles pour le processus diagnostique.

Au lieu de rechercher des biomarqueurs diagnostiques de la pathologie hétérogène et dimensionnelle qu'est le TDA/H, il serait peut-être plus important de rechercher des biomarqueurs pronostiques, capables de prédire l'évolution du trouble et les chances de réussite thérapeutique. Ces derniers seraient particulièrement importants

pour évaluer à l'avance la réussite de traitements longs et coûteux tels que le neurofeedback. Contrairement à certaines affirmations, il n'existe cependant actuellement pas non plus de résultats consistants concernant des biomarqueurs pronostiques. Une récente étude d'envergure a par exemple révélé que les séquences lentes d'un EEG, contrairement à ce que l'on pensait, ne permettent pas de prédire de manière fiable la réussite d'un traitement médicamenteux et que d'autres marqueurs de ralentissement ne permettent qu'une prédiction limitée dans des sous-groupes (Arns et al., 2018). En d'autres termes : aucun biomarqueur ne peut à ce jour contribuer de manière fiable à une recommandation thérapeutique et donc à une personnalisation du traitement clinique en cas de TDA/H. D'autres résultats sont tout aussi décevants en ce qui concerne la capacité de prédiction de certains biomarqueurs EEG testés dans le cadre du traitement contre la dépression chez les adultes (Widge et al., 2018).

Les biomarqueurs dans les directives

Faute de résultats plus encourageants, l'AWMF a décidé de ne pas mentionner les biomarqueurs dans sa directive sur le TDA/H publiée en avril 2018 (AWMF, 2018). Il n'y est fait référence que dans la version longue de la directive, dans une section intitulée « Recherche complémentaire nécessaire dans les domaines de l'étiologie et du diagnostic » (« Weiterer Forschungsbedarf im Themenbereich Ätiologie und Diagnostik », page 20 in AWMF, 2018). Cette appréciation coïncide également avec celle figurant dans d'autres manuels diagnostiques, notamment le DSM-5 remanié en 2015, où il est expressément indiqué qu'aucun marqueur biologique ne permet de diagnostiquer un TDA/H (page 61 in APA, 2013), bien que certaines caractéristiques biologiques de patients TDA/H y soient décrites au niveau du groupe (mais pas au niveau individuel). La pré-version de la CIM-11 ne contient pas non plus de référence à des biomarqueurs.

L'avenir des études sur les biomarqueurs

Il est compréhensible que l'on souhaite raccourcir et appuyer le diagnostic clinique complexe et le traitement du TDA/H au moyen de biomarqueurs. Ce souhait a cependant conduit à la réalisation d'une série d'offres de biomarqueurs qui, dans l'état actuel des connaissances, ne peuvent pas être autorisées pour une application clinique. A ce jour, il n'existe en Suisse aucun biomarqueur autorisé par les autorités pour le TDA/H.

On ne pourra avoir recours aux biomarqueurs dans la pratique clinique que lorsque leur utilité aura été prouvée dans des études (1) qui auront été réalisées d'après les règles de bonnes pratiques cliniques internationalement reconnues et basées sur des aspects éthiques et scientifiques (GCP, good clinical practice), (2) qui auront été enregistrées en tant qu'études cliniques, (3) qui auront été validées de façon indépendante (avec des études d'autres groupes de recherche), (4) dont les résultats auront été expertisés et publiés dans des magazines scientifiques reconnus et (5) dont les intérêts commerciaux auront été clairement déclarés.

Il se peut aussi qu'à l'avenir, les biomarqueurs ne joueront qu'un rôle mineur dans le diagnostic du TDA/H. L'institut américain National Institute of Mental Health (NIMH) tend par exemple de plus en plus à soutenir la recherche dans les domaines axés sur la neurobiologie plutôt que la recherche spécifique au diagnostic (Research Domain Criteria, RDoC [Casey, Oliveri & Insel, 2014]). Dans le cadre de cette nouvelle approche de recherche, l'accent est davantage mis sur la meilleure description de différents aspects du développement (attention, contrôle cognitif, processus sociaux, habiletés motrices, etc.), afin notamment de décrire et de prédire des réussites thérapeutiques, plutôt que sur les catégories diagnostiques.

Conclusion

Il n'existe toujours pas de processus biomédicaux fiables pour le diagnostic et l'évaluation de traitement des patients individuels souffrant de TDA/H. Par conséquent, aucun biomarqueur ne permet de diagnostiquer un tel trouble ou de déterminer un traitement contre celui-ci. Le TDA/H demeure donc le résultat d'un diagnostic clinique.

Bibliographie

(APA), A. P. A. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington DC: APA.

(AWMF), A. d. W. M. F. (2018). ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Retrieved from <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/028-045.html>

Arns, M., Vollebregt, M. A., Palmer, D., Spooner, C., Gordon, E., Kohn, M., . . . Buitelaar, J. K. (2018). Electroencephalographic biomarkers as predictors of methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 28(8), 881-891.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.06.002>

Banaschewski, T., Coghill, D., & Zuddas, A. (2018). *Oxford Textbook of Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Oxford, UK: Oxford University Press.

Buyck, I., & Wiersema, J. R. (2014). Resting electroencephalogram in attention deficit hyperactivity disorder: Developmental course and diagnostic value. *Psychiatry Research*, 216(3), 391-397. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.055>

Casey, B. J., Oliveri, M. E., & Insel, T. (2014). A neurodevelopmental perspective on the research domain criteria (RDoC) framework. *Biol Psychiatry*, 76(5), 350-353.
doi:[10.1016/j.biopsych.2014.01.006](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.006)

Clarke, A. R., Barry, R. J., Dupuy, F. E., Heckel, L. D., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Johnstone, S. J. (2011). Behavioural differences between EEG-defined subgroups of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clinical Neurophysiology*, 22(7), 1333-1341.

- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., . . . Franke, B. (2015). ADHD. *Nature Reviews Disease Primers*, in press, 15027. doi:10.1038/nrdp.2015.27
- Hinshaw, S. P. (2018). Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Controversy, Developmental Mechanisms, and Multiple Levels of Analysis. *Annu Rev Clin Psychol*, 14, 291-316. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050817-084917
- Hollis, C., Hall, C. L., Guo, B., James, M., Boadu, J., Groom, M. J., . . . Morriss, R. (2018). The impact of a computerised test of attention and activity (QbTest) on diagnostic decision-making in c hyperactivity disorder: single-blind randomised controlled t *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 0(0). doi:doi:10.1111/jcpp.12921
- Iannaccone, R., Hauser, T. U., Ball, J., Brandeis, D., Walitza, S., & Brem, S. (2015). Classifying adolescent attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) based on functional and structural imaging. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24(10), 1279-1289.
- Jenni, O. (2016). Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Warum nicht ADHS-Spektrum? *Monatsschrift für Kinderheilkunde*, 164(4), 271-277.
- Liechti, M., Valko, L., Müller, U. C., Doehnert, M., Drechsler, R., Steinhausen, H.-C., & Brandeis, D. (2013). Diagnostic Value of Resting Electroencephalogram in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder across the Lifespan. *Brain Topography*, 26(1), 135-151.
- Mueller, A., Candrian, G., Grane, V., Kropotov, J., Ponomarev, V., & Baschera, G.-M. (2011). Discriminating between ADHD adults and controls using independent ERP components and a support vector machine: a validation study. *Nonlinear Biomedical Physics*, 5(1), 5.
- Müller, A., Candrian, G., & Kropotov, J. D. (2011). *ADHS - Neurodiagnostik in der Praxis*. Berlin: Springer.
- Poil, S. S., Bollmann, S., Ghisleni, C., O’Gorman, R., Klaver, P., Ball, J., . . . Michels, L. (2014). Age dependent electroencephalographic changes in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clinical Neurophysiology*, 125, 1626–1638.
- Pulini, A. A., Kerr, W. T., Loo, S. K., & Lenartowicz, A. (2018). Classification Accuracy of Neuroimaging Biomarkers in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Effects of Sample Size and Circular Analysis. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, in press. doi:https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.06.003
- Rubia, K. (2018). Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Its Clinical Translation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12(100). doi:10.3389/fnhum.2018.00100
- Snyder, S. M., Rugino, T. A., Hornig, M., & Stein, M. A. (2015). Integration of an EEG biomarker with a clinician’s ADHD evaluation. *Brain and Behavior*, 5(4).

doi:10.1002/brb3.330

Thome, J., Ehlis, A. C., Fallgatter, A. J., Krauel, K., Lange, K. W., Riederer, P., . . . Gerlach, M. (2012). Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *World J Biol Psychiatry*, 13(5), 379-400.

doi:10.3109/15622975.2012.690535

Walitza, S., Grünblatt, E., Brem, S., Brandeis, D., & Drechsler, R. (2015). Was können Biomarker heute leisten? Über den Einsatz von Biomarkern in der psychiatrischen Diagnostik am Beispiel der ADHS. *Psych up2date*, 9(2), 65.

Widge, A. S., Bilge, M. T., Montana, R., Chang, W., Carolyn I. Rodriguez, Deckersbach, T., Nemeroff, C. B. (2018). Electroencephalographic Biomarkers for Treatment Response Prediction in Major Depressive Illness: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 0(0), appi.ajp.2018.17121358.

doi:10.1176/appi.ajp.2018.17121358