UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2020

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 16 novembre 2020

par

Igor Heraud

Né le 28 septembre 1990 à Rouen

La prise en charge à l'officine du patient sous méthylphénidate.

Président du jury :

Jean-Marie Vaugeois *docteur en pharmacie et professeur des de pharmacologie à Rouen.*

Membres du jury *:*

Nathalie Dourmap *docteur en pharmacie et maître de conférences en pharmacologie à Rouen.*

Sylvie Chretien *docteur en pharmacie à Bonsecours.*

Laurent Duval *docteur en pharmacie à Franqueville-Saint-Pierre.*

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER** *(surnombre)*	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mme Julie **GUEUDRY**	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(détachement)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Hervé **TILLY** *(surnombre)*	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HC	Rhumatologie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT**	HCN	Virologie
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney **GILARD**	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien **MIRANDA**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
M. Abdellah **TEBANI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER**	UFR	Biologie

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Chervin **HASSEL**	Virologie

Mme Maryline **LECOINTRE**	Physiologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
M. Henri **GONDÉ**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**	Informatique
Mme Clémence **MEAUSOONE**	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**	Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie **PEZZINO**	Orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

REMERCIEMENTS

À madame Nathalie Dourmap, pour ses conseils et son aide précieuse dans la rédaction de cette thèse.
À monsieur Jean-Marie Vaugeois, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.
À madame Sylvie Chrétien et Monsieur Laurent Duval Laurent, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.
Un grand merci à toute l'équipe de la pharmacie Chrétien avec qui chaque journée de travail est un plaisir.
À madame Christine Vincent et monsieur Loic Marguet, pour leur soutien dans la rédaction de cette thèse et pour y avoir apporté leur expérience de praticien.

À ma mère Anne Vasse merci de m'avoir donné l'envie de poursuivre ces études et pour son aide dans la relecture de cette thèse.
À mon père Bertrand, ma soeur Isadora, mon beau-père Alain-Michel, ma belle-mère Céline, mes demi-frères Baptiste et Alexandre et mes demi-sœurs Marjorie et Delphine ainsi qu'à toute la famille, pour m'avoir soutenu depuis le début et permis d'arriver jusqu'au bout de ces études.

À mes amis Bastien, Valentin, Louis, Élodie, Guillaume, Charles (merci pour ton aide dans la rédaction de la bibliographie de cette thèse) merci à vous tous d'être toujours présent pour moi.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Introduction 18
Partie I Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. 19
I.1. Définition et épidémiologie du TDAH. 19
I.2 Symptômes et critères diagnostiques du TDAH. 20
1. La triade de Symptômes du TDAH. 20
2. Les critères diagnostiques du TDAH dans le DSM-V. 21
I.3. Les Comorbidités du TDAH. 25
1. Le trouble anxieux. 25
2. La dépression majeure. 26
3. Trouble de la régulation émotionnelle. 27
4. Le trouble bipolaire. 28
5. Les tics et le syndrome de Gilles de la Tourette. 29
6. Troubles du sommeil. 29
7. Troubles des apprentissages spécifiques. 30
8. Troubles du comportement alimentaire. 31
I.4 Conséquences et évolution du patient. 32
1. Dans l'enfance. 32
2. A l'adolescence. 32
3. A l'âge adulte. 32
I.5.Facteurs de risque du TDAH. 34
1. Le sexe masculin. 34
2. La Prématurité et le faible poids de naissance. 35
3. Le tabagisme prénatal et la consommation d'alcool lors de la grossesse. 36
4. Maltraitance et TDAH 38
5. Les Régimes alimentaires et les carences nutritionnelles. 40
I.6. Physiopathologie du TDAH. 43
1. Les anomalies structurelles du cerveau. 43
2. Les prédispositions génétiques du TDAH. 48
3. Les hypothèses étiologiques du TDAH. 57
I.7.Prise en charge non médicamenteuse du TDAH. 61
1. La thérapie cognitive comportementale (TCC). 61
2. La remédiation cognitive. 63
3. La thérapie interpersonnelle. 63
4. La psychothérapie de soutien. 64

5. Le neurofeedback. 64
I.8.Prise en charge Médicamenteuse du TDAH. 65
1. Le Méthylphénidate. 66
2. Les sels d'amphétamines. 66
3. L'atomoxétine. 69
4. La guanfacine. 71
5. La Clonidine 73
6. Autres traitements. 74
Partie II Le Méthylphénidate. 76
II.1. Le Mécanisme d'action du méthylphénidate. 76
1. Structure et cibles pharmacologiques du méthylphénidate. 76
2. Différences entre le méthylphénidate et les amphétamines. 80
II.2. Indication et prescription du méthylphénidate en France. 84
II.3. Les formes disponibles à l'officine en France. 85
II.4. Pharmacocinétique du méthylphénidate. 86
1. Pharmacocinétique de la forme comprimée à libération immédiate. 86
2. Pharmacocinétique des formes à Libération modifiée. 86
II.5. Condition d'administration du méthylphénidate. 88
II.6. Effets indésirables du méthylphénidate. 89
1. Effets indésirables neuropsychiatriques. 89
2. Risque d'abus et de dépendance. 90
3. Effets indésirables cardiovasculaires et cérébro-vasculaires 91
4. Effets indésirables sur la croissance et le poids 93
II.7. Modalité de délivrance. 94
Partie III Prise en Charge à l'officine. 96
III.1. Dépistage, aide au diagnostic, orientation des patients. 96
III.2. Aider les patients à trouver des informations sur le TDAH. 99
1. L'association HyperSupers TDAH. 99
2. Le site TDAH.CA. 99
3. La méthode Barkley. 99
III.3. La prise en charge des parents d'enfant atteint de TDAH. 101
1. Les situations familiales qui influencent le devenir des enfants atteints d'un TDAH. 101
2. Les thérapies familiales 102
III.4. Conseils du pharmacien à l'officine lors de la délivrance du méthylphénidate. 104
1. Conseils du Pharmacien concernant l'alimentation de l'enfant sous méthylphénidate. 104
2. Conseil du Pharmacien en micronutrition. 106

3. Prise en charge des céphalées de enfants sous méthylphénidate. 107
4. Prise en charge du risque de dépendance des patients atteints de TDAH 108
5. Prise en charge de l'anxiété causée par le méthylphénidate. 109
6. Prise en charge des troubles du sommeil. 109
Conclusion 111

Liste des tableaux

Tableau I Critères Diagnostics A1 et A2 du DSM-V. (page 22)

Tableau II Comparaison des symptômes du TDAH en fonction du genre (*Rucklidge 2010*). (Page 34)

Tableau III Relation entre les violences et le développement d'un TDAH (*Sanderud et coll, 2016*). (Page 40)

Tableau IV : Comparaison des surfaces corticales entre des patients atteints de TDAH et des patients non atteints. (*Hoogman et coll, 2019*). (Page 43)

Tableau V : Comparaison des volumes des structures sous cortical entre des sujets atteint de TDAH et des sujets non atteints, ICV=volume intra-cranien (*Hoogman et coll, 2017*). (Page 45)

Tableau VI.a,b,c Liste des gènes associés au TDAH.(*Purper-Ouaki et coll, 2010*). (Pages 50,54,56)

Tableau VII : Guide du CADDRA des traitements pharmacologiques du TDAH (2018). (Page 65)

Tableau VIII : Analyse de la fixation de l'atomoxétine sur les transporteurs des catécholamines (*Bymaster et coll, 2002*). (Page 70)

Tableau IX : Ki de la Guafancine pour le récepteur adrénergique α2A (*Jasper et coll, 1998*). (Page 71)

Tableau X : Ki de la clonidine pour les récepteurs adrénergiques α2 (*Millan et coll, 2000*). (Page 74)

Tableau XI : Interaction du méthylphénidate avec les transporteurs DAT,NET et SERT et les RCPG 5-HT1A et 5-HT2B (*Markowitz et coll, 2006*). (Page77)

Liste des figures

Figure 1 : Influence de la prématurité et du sexe sur la prévalence du TDAH pour des enfants nées avant et après 37 semaines gestationnels (*Perapoch et coll, 2019*). (Page 35)

Figure 2 Influence du nombre de semaines de gestation à la naissance sur le risque de développement d'un TDAH chez l'enfant et l'adolescent (*Perapoch et coll, 2019*). (Page 36)

Figure 3 Performances intellectuelles en fonction de la concentration de noradrénaline et de dopamine (*Blier et coll, 2011*). (Page 53)

Figure 4 : Structure chimique du Méthylphénidate. (Page 66)

Figure 5 : Mode d'action des amphétamines dans un neurone dopaminergique (*Miller et coll, 2011*). (Page 67)

Figure 6 : structure chimique de l'atomoxétine. (Page 69)

Figure 7 : structure chimique de la guanfacine. (Page 71)

Figure 8 : Conséquence de la stimulation des récepteurs α2A postsynaptique sur sur les courants synaptiques (*Wang et coll, 2007*). (Page 72)

Figure 9 : structure chimique de la clonidine. (Page 73)

Figure 10a : d-threo-(2R, 2'R)-methylphenidate ou d-MPH. (Page 76)

Figure 10b : l-threo-(2S, 2'S)-methylphenidate ou l-MPH. (Page 76)

Figure 11 : équation de Cheng et Prusoff (1973). (Page 78)

Figure 12 : Mécanisme d'action du Méthylphénidate (*University of Utah 2019*). (Page 79)

Figure 13 : Mécanisme d'action du méthylphénidate et des amphétamines (*Hodgkins et coll, 2012*). (Page 82)

Introduction

Le méthylphénidate est un psychostimulant principalement utilisé dans la prise en charge du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

La prévalence mondiale du TDAH est estimée à 5,29 % (*Polanczyk et coll, 2007).*

Le TDAH est donc une pathologie fréquente mais peu rencontrée par le pharmacien d'officine pour plusieurs raisons : En effet le diagnostic de TDAH est difficile à poser et tous les patients atteints de cette maladie ne sont pas diagnostiqués ; ces derniers ne sont pas sous traitement médicamenteux.

De plus pour certains patients et certains professionnels de santé, il peut sembler dangereux de délivrer à des enfants des molécules proches des amphétamines. Le méthylphénidate a d'ailleurs fait l'objet de nombreuses controverses (*Bursztejn et coll, 2004*).

Ces controverses partent du principe qu'au premier abord, il semble paradoxal d'utiliser des psychostimulants dans la prise en charge d'enfants hyperactifs. C'est pour cela que dans cette thèse un rappel sur la physiopathologie de la maladie sera fait. Par la suite nous examinerons le mécanisme d'action du méthylphénidate pour expliquer ses effets thérapeutiques lors de la prise en charge du patient atteint d'un TDAH.

De plus nous verrons dans cette thèse que la structure du méthylphénidate est certes proche de celle des amphétamines, mais que les mécanismes d'action de ces deux molécules sont différents.

L'objectif de cette thèse est aussi d'aider le pharmacien dans sa pratique et de le guider lors de la délivrance ; aussi nous essaierons de donner des pistes et des conseils à prodiguer.

Partie I Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.

I.1. Définition et épidémiologie du TDAH.

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDHA) est un trouble neurologique du développement caractérisé par des difficultés d'attention (ou plus communément de concentration) qui peuvent s'accompagner ou non d'une hyperactivité et d'une impulsivité.

Il existe des formes mixtes où les difficultés d'attention sont prédominantes et d'autres où l'hyperactivité et l'impulsivité sont les symptômes les plus apparents.

D'après une méta-analyse de *Polanczyk* et ses collaborateurs (2007), la prévalence mondiale du TDAH est estimée à 5,29 % chez les enfants et les adolescents avec un intervalle de confiance à 95 %, de 5,01 à 5,56. Le taux est plus élevé chez les garçons que chez les filles avec une proportion de 2 garçons atteints pour 1 fille. Ce chiffre est une estimation à partir des données obtenues sur 303 articles scientifiques sur le TDAH et inclut 171 756 sujets de toutes les régions du monde.

En France, une étude de *Lecendreux et coll,* (2011) a permis d'établir la prévalence du TDAH chez les enfants français, en se basant sur 1012 foyers. Cette prévalence est similaire à celle du TDAH dans d'autres pays. Les résultats de cette étude montrent que le TDAH touche entre 3,5% et 5,6% des enfants de moins de 12 ans avec une répartition selon les différents types cliniques : 46,5 % de type inattentif, 40 % de type hyperactif-impulsif et 13,5 % de type mixte.

Chez les adultes la prévalence mondiale est estimée entre 2 et 5% (*Kooij et coll, 2010*).

I.2 Symptômes et critères diagnostiques du TDAH.

Le TDAH est caractérisé par une triade de symptômes qui sont “l’inattention”,” l’impulsivité” et “l’hyperactivité”. C’est un comportement persistant qui interfère avec le développement de l’individu.

Les individus atteints de TDAH ont beaucoup de difficulté à hiérarchiser les informations spatiales et temporelles, c’est ce qui provoque les difficultés de concentration. Ce sont des individus qui débordent d'énergie et qui sont décrits comme des personnes qui n’arrivent pas à rester en place.

Pour pouvoir faire un diagnostic de façon précise, des critères diagnostiques du TDAH sont définis dans la cinquième édition du *manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-V, 2013).

1. La triade de Symptômes du TDAH.

a. Le déficit d’attention.

Dans le DSM-V, le déficit d’attention se caractérise par des difficultés à se concentrer et à achever les tâches. Ce sont des patients qui passent très vite d’une activité à une autre, et en général ces derniers manquent de persévérance dans les situations nécessitant une attention soutenue. Ces patients ont une tendance à éviter les tâches qu’ils considèrent comme répétitives ou ennuyeuses, par exemple les devoirs ou les tâches ménagères. Ce sont des patients qui se laissent distraire par le moindre stimulus extérieur. Ces patients sont souvent qualifiés de “tête en l’air” et oublient souvent des choses.

b. L'impulsivité.

Cette notion correspond à des patients qui ont une tendance à répondre trop vite aux sollicitations. Ces patients donnent l’impression d’agir avant de réfléchir. Typiquement ils peuvent démarrer une activité sans attendre l’ensemble des instructions et donc ils n’évaluent pas les conséquences négatives et parfois dangereuses de leurs actes. De même, ils coupent la parole de leur interlocuteur pour répondre aux questions qu’on leur pose, sans attendre la fin de celles-ci. Dans un groupe, ils ne savent pas attendre leur tour et interrompent les activités d’autrui.

c. L'hyperactivité.

Le patient hyperactif se caractérise par le fait qu’il est toujours en mouvement, incapable de tenir en place, et souvent animé de mouvements inutiles et inadéquats.

Pour les enfants, le comportement à l'école est caractéristique : l'enfant se tortille sur son siège, se lève sans permission, tripote des objets, et prendra régulièrement la parole sans qu'il ait été sollicité.

L'entourage du patient dit de lui qu'il bouge tout le temps, qu'il est "monté sur ressort", il est décrit comme bruyant, perturbateur et il se montre agressif régulièrement.

2. Les critères diagnostiques du TDAH dans le DSM-V.

Les critères du DSM-V pour faire le diagnostic du TDAH sont dénommés en 5 types : A, B, C, D, E sachant que le Critère A est séparé en 2 sous-groupes A.1 et A.2

Ces critères sont les suivants :

A. Présence d'un mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité qui interfère avec le développement de l'individu.

A.1 l'Inattention : Dans le DSM-V l'inattention est définie en 9 points (Tableau I). Pour que ce critère soit valide, il faut que 6 ou plus parmi ces 9 points soient persistants depuis au moins 6 mois.

A.2 Hyperactivité et impulsivité : comme pour l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité sont définies en 9 points (Tableau I). Pour que ce critère soit valide, il faut que 6 ou plus parmi ces 9 points soient persistants depuis au moins 6 mois

Remarque : Pour les adolescents les plus âgés et les adultes (17 ans et plus), seuls 5 symptômes décrits dans les critères A.1 et A.2 (ou plus) sont exigés.

B. Les symptômes d'hyperactivité/impulsivité ou d'inattention sont présents avant l'âge de 12 ans.

C. Plusieurs des symptômes d'inattention ou d'hyperactivité/impulsivité sont présents dans deux situations ou plus. Par exemple : à la maison, à l'école ou au travail ; avec des amis ou en famille. Ce critère permet de mettre en évidence que le comportement du patient n'est pas lié à des circonstances ou à un environnement particulier.

D. Le comportement du patient a pour conséquence d'interférer et de réduire la qualité de ses relations sociales.

E. Les symptômes ne sont pas explicables par une autre pathologie comme la schizophrénie ou un autre trouble psychotique.

Tableau I Critères Diagnostics A1 et A2 du DSM-V.

A. Un mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité/impulsivité qui interfère avec le fonctionnement ou le développement, caractérisé par (1) et/ou (2)

(1) Inattention : six des symptômes d'inattention (ou plus) ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a un retentissement négatif direct sur les activités sociales et scolaires/professionnelles.
Note : Les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement opposant, provocateur ou hostile, ou de l'incapacité à comprendre les tâches ou les instructions. Chez les grands adolescents et les adultes (17 ans ou plus), au moins cinq symptômes sont exigés.
(a) Souvent ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des erreurs d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités (par ex., néglige ou ne remarque pas des détails, travail imprécis).
(b) A souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux (par ex., a du mal à rester concentré dans des conférences, des conversations, ou la lecture de longs textes).
(c) Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement (par ex., semble avoir l'esprit ailleurs, même en l'absence de source d'une distraction évidente).
(d) Souvent ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (par ex., commence des tâches mais se déconcentre vite et est facilement distrait) .
(e) A souvent du mal à organiser ses travaux et ses activités (par ex., difficultés à gérer des tâches comportant plusieurs étapes; difficultés à garder ses affaires et ses documents en ordre; travail brouillon, désordonné; mauvaise gestion du temps; incapacité à respecter les délais).
(f) Souvent, évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (ex. : travail scolaire ou devoir à la maison; chez les grands adolescents et les adultes, préparer un rapport, remplir des formulaires, analyser de longs articles).
(g) Perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (par ex., matériel scolaire, crayons, livres, outils, portefeuille, clefs, documents, lunettes, téléphone mobile).
(h) Souvent se laisse facilement distraire par des stimuli extérieurs (chez les grands adolescents et les adultes, il peut s'agir de pensées sans rapport).
(i) A des oublis fréquents dans la vie quotidienne (par ex., corvées, courses; chez les grands adolescents et les adultes, rappeler quelqu'un au téléphone, payer des factures, honorer des rendez-vous).

(2) Hyperactivité et impulsivité : six (ou plus) des symptômes suivants ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a un retentissement négatif direct sur les activités sociales et scolaires/professionnelles.
Note : Les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement opposant, provocateur ou hostile, ou de l'incapacité à comprendre les tâches ou les instructions. Chez les grands adolescents et les adultes (17 ans ou plus), au moins cinq symptômes sont exigés.
(a) Remue souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège.
(b) Se lève souvent dans des situations où il est supposé rester assis (par ex., quitte sa place en classe, au bureau ou dans un autre lieu de travail, ou dans une autre situation où il est censé rester en place).
(c) Souvent, court ou grimpe partout, dans des situations où cela est inapproprié (note : chez les adolescents ou les adultes, cela peut se limiter à un sentiment d'impatience motrice).
(d) Souvent incapable de se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisirs.
(e) Est souvent «sur la brèche», agit comme s'il était «monté sur ressort» (par ex., n'aime pas ou ne peut pas rester tranquille pendant un temps prolongé, comme au restaurant ou dans une réunion; peut être perçu par les autres comme impatient ou difficile à suivre).
(f) Parle souvent trop.
(g) Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée (par ex., termine les phrases des autres; ne peut attendre son tour dans une conversation).
(h) A souvent du mal à attendre son tour (par ex., dans une queue).
(i) Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (par ex., fait irruption dans les conversations, les jeux ou les activités; peut se mettre à utiliser les affaires des autres sans demander, ni recevoir la permission; chez les adolescents et les adultes, peut faire irruption dans les activités d'autrui ou s'en charger).

B. Plusieurs symptômes d'inattention ou d'hyperactivité/impulsivité étaient présents avant l'âge de 12 ans.

C. Plusieurs symptômes d'inattention ou d'hyperactivité/impulsivité sont présents dans au moins deux situations (à la maison, à l'école ou au travail; avec des amis ou des proches; dans d'autres activités).

D. Mise en évidence que les symptômes interfèrent avec ou réduisent la qualité du fonctionnement social, académique ou occupationnel.

E. Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'une schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique, et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (ex. : trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif ou trouble de la personnalité, intoxication ou sevrage de substances).

Le DSM-V propose 3 sous-types cliniques :

TDAH de forme mixte ou combinée.

TDAH avec une inattention prédominante.

TDAH avec une hyperactivité ou une impulsivité prédominante.

Pour les praticiens, différentes échelles (qui correspondent à des questionnaires) ont été créées pour permettre d'évaluer l'intensité du TDAH et ses comorbidités.

La plupart de ces échelles sont basées sur les items diagnostiques du DSM-IV ou du DSM-V.

On peut citer :

L'Echelle de Conners (CRS-R) (1998)

SNAP-IV (1992)

ADHD-IV Rating Scale (1998)

Brown Attention Deficit Disorder Scales for Children and adolescents (BADDS) (2001)

Ces échelles d'évaluation sont largement utilisées pour l'évaluation et le suivi du TDAH. Il existe plusieurs questionnaires en fonction de l'évaluateur, qu'il s'agisse des parents, d'un enseignant ou de l'enfant.

L'Echelle de Conners évalue le TDAH et ses comorbidités. C'est une échelle normalisée en lien avec les 18 critères du DSM-IV avec quelques items supplémentaires concernant les aspects cognitifs et comportementaux. Elle est utile pour l'évaluation du TDAH et pour suivre son évolution après la mise en place d'un traitement.

Le SNAP-IV est une échelle de 26 items comprenant aussi les 18 critères du DSM-IV. Ce questionnaire est divisé en 3 parties ; les questions 1 à 9 concernent l'inattention, les questions 10 à 18 concernent l'hyperactivité et les questions 19 à 26 concernent les critères du DMS-IV du trouble oppositionnel avec provocation. Il existe une version longue de cette échelle avec 40 items qui intègre des items du questionnaire de Conners.

ADHD-IV Rating Scale est, comme l'échelle de Conners, basée sur les 18 critères du DSM-IV. Cette échelle dissocie les symptômes d'inattention et ceux d'hyperactivité. Comparée à l'échelle de Conners, la ADHD-IV Rating Scale a l'avantage de proposer un calcul facile du score, et de posséder des propriétés psychométriques solides notamment avec une bonne fiabilité et une bonne validité. De plus, cette échelle est adaptée pour suivre l'évolution de la pathologie, après mise en place d'un traitement.

Le "Brown Attention Deficit Disorder Scales for Children and adolescents" ou BADDS évalue les déficits des fonctions exécutives associés au TDAH. Cette échelle comprend 6 catégories de "déficits" concernant :

- L'organisation, la priorisation et le délai de mise au travail.

- L’attention pour une tâche.
- La régulation de la vigilance, le maintien de l’effort et la mémorisation.
- La gestion de la frustration et des émotions.
- La mémoire de travail.
- L’auto-régulation de l’activité.

Ces Items sont adaptés en fonction de l’âge de l’enfant avec 3 versions : de 3 à 7 ans, de 8 à 12 ans et de 12 à 18 ans.

Le BADDS permet de détecter des déficits liés au TDAH non détectés par des échelles basées sur le DSM-IV mais peu d’études ont évalué cette échelle.

I.3. Les Comorbidités du TDAH.

Le TDAH est souvent concomitant avec un certain nombre d'autres troubles psychiatriques. Ces troubles peuvent même devenir prédominants lors des évaluations cliniques. Il arrive régulièrement que les parents émettent plus d'inquiétude au sujet de ces troubles associés au TDAH qu'aux symptômes du TDAH lui-même. Les comorbidités sont donc des éléments très importants à prendre en compte lors de la mise en place du traitement. Et ce d'autant plus que dans certains cas comme une schizophrénie ou un autre trouble psychotique, le diagnostic de TDAH ne peut pas être posé comme l'indique le DSM-V.

1. Le trouble anxieux.

D'après le DSMV, les troubles anxieux constituent un ensemble de troubles psychologiques dont les symptômes sont notamment une anxiété excessive, un sentiment de peur, des inquiétudes et des comportements d'évitement.

Il existe plusieurs formes de troubles anxieux décrits dans le DSM-V mais ils ont tous des éléments communs :

- Le message cognitif commence toujours par les mots "qu'est qui se passerait si ... " qui est le reflet d'une tendance à anticiper le pire.
- Une tendance à s'accrocher à des croyances, des pensées et des émotions négatives avec généralement une difficulté au "laisser aller".
- Le comportement anxieux conduit à une altération de la qualité de vie.
- Les personnes ayant un trouble anxieux manifestent des symptômes cognitifs, physiques et comportementaux d'angoisse qui sont intenses, fréquents, persistants et graves, et pour qui l'angoisse provoque une détresse qui nuit à leurs capacités sur différents plans comme la vie sociale, la vie affective, et la vie professionnelle.

Une revue de *Reimherr et coll,* (2017) intégrant 1189 patients, a permis de déterminer que 25% des patients atteints de TDAH sont atteints de troubles anxieux.

D'après les recommandations de 2018 de la Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA), être atteint d'un TDAH expose également l'individu à des situations qui provoquent l'anxiété. Chez les patients atteints de TDAH, il y a une intériorisation des symptômes, c'est à dire que le patient essaye lui-même d'éviter les symptômes de sa maladie en se contrôlant de façon excessive. Ce contrôle excessif a, pour conséquence, l'émergence d'une anxiété. Cette dernière peut alors être considérée comme une extension naturelle du TDAH.

L'anxiété a plusieurs conséquences : en général, l'attention est gravement touchée chez le patient TDAH anxieux.

De plus, l'anxiété entraîne une diminution de l'estime de soi et une diminution des performances académiques. Cette comorbidité peut rendre le diagnostic plus complexe à poser, car chez les patients présentant un trouble anxieux primaire, il y a aussi des problèmes de concentration et d'agitation. Ces troubles anxieux primaires sont donc à distinguer d'un TDAH (*Houghton et coll, 2017*). Enfin cette comorbidité aura une influence sur le traitement car selon les recommandations du CADRRA, en cas d'anxiété associée au TDAH, il faut traiter le TDAH en premier.

2. La dépression majeure.

D'après le DSM-V, la dépression majeure, également appelée dépression caractérisée ou dépression clinique est un trouble mental caractérisé par des épisodes de baisse d'humeur accompagnée d'une faible estime de soi et d'une perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités habituellement ressenties comme agréables par l'individu. Les patients atteints de TDAH doivent souvent faire face à l'échec, et peuvent être démoralisés, déprimés ou dysthymiques. Le patient est dans un contexte où il a une faible estime de lui-même, ce qui favorise l'apparition d'une dépression. C'est pour cela que d'après les recommandations du CADDRA une évaluation minutieuse des risques de déclenchement d'une dépression mais aussi une évaluation des risques de suicide doit être faite.

Reale et ses collaborateurs (2017) dans une étude regroupant 3030 patients : les résultats montrent que 5% des patients atteints de TDAH sont aussi atteints de dépression majeure. Ce n'est pas typique pour le TDAH, en l'absence d'un trouble de l'humeur associé, de se présenter avec une humeur dépressive importante et durable. Au contraire, beaucoup de personnes atteintes de TDAH maintiennent une humeur raisonnablement bonne malgré le rejet chronique et des difficultés dans les relations interpersonnelles que peut provoquer leur maladie. Cette étude met en avant qu'il existe un chevauchement entre les tableaux cliniques de la dépression majeure et du TDAH. En effet, les patients souffrant de dépression sans TDAH peuvent présenter de l'inattention transitoire, des problèmes de mémoire à court terme, de l'irritabilité, de l'impulsivité, associés à des troubles du sommeil, mais aussi à des difficultés de concentration et de l'agitation. Cela n'est pas sans rappeler les symptômes retrouvés dans le TDAH.

Toutefois, la différence avec le TDAH est basée sur deux facteurs :

- La dépression primaire est toujours associée à une humeur triste ou dysphorique et à une anhédonie (c'est à dire une incapacité à ressentir du plaisir), ce qui n'est pas systématiquement le cas dans le TDAH.
- Le plus souvent, la dépression est une maladie "épisodique" alors que les déficits de l'attention associés au TDAH perdurent. En effet il y a une différence entre la difficulté de concentration présente lors de l'épisode dépressif et celle du TDAH. Dans le TDAH, il y a une atteinte fonctionnelle et chronique au niveau de l'organisation et même lorsque la personne ne présente pas de tristesse de l'humeur alors que chez une personne dépressive, lors de la fin d'un épisode dépressif, les capacités de concentration redeviennent normales.

Cette comorbidité est importante à diagnostiquer car elle influence le traitement. D'après les recommandations du CADDRA, on traite le trouble le plus significatif en premier, c'est-à-dire le plus sévère, précoce et envahissant entre dépression et TDAH.

3. Trouble de la régulation émotionnelle.

Le trouble de la régulation émotionnelle (TDDE) est une nouvelle entité diagnostique apparue dans le DSM-V, le TDDE est classé parmi les troubles dépressifs. D'après le DSM-V les critères diagnostiques du trouble de la régulation émotionnelle sont :

- Un âge compris entre 7 et 17 ans et une survenue du syndrome avant 12 ans.
- Une humeur anormalement triste ou colérique présente au moins pendant une demi-journée, la plupart des jours, et suffisamment sévère pour être constatée par l'entourage de l'enfant.
- La présence de signes d'excitabilité définis par au moins 3 des critères suivants : insomnie, agitation, distractibilité, accélération de la pensée ou fuite des idées.
- L'enfant montre une réactivité marquée et amplifiée aux stimuli négatifs comparativement à ses pairs.
- Des crises de rage verbale, des agressions contre les personnes ou les objets. Ces évènements surviennent en moyenne 3 fois par semaine.

Ainsi, la possibilité d'un trouble de la régulation émotionnelle doit être envisagé chez les patients atteints d'un TDAH s'il y'a des explosions fréquentes de colère et une humeur irritable.

La prévalence du TDDE seul est de 3,3% chez les enfants de 6 à 12 ans. Il existe une comorbidité importante entre le TDDE et le TDAH, jusqu'à 65,6 % selon les données les plus récentes (*Mayes et coll, 2016*).

D'après une étude menée sur la dysrégulation émotionnelle (*Benarous et coll, 2014*), la distinction entre TDDE et TDAH est délicate. D'après les auteurs, la distractibilité, le débit rapide du discours, l'agitation psychomotrice, l'accélération de la pensée ainsi que l'augmentation des activités centrées sur un but sont retrouvées dans les deux pathologies. Bien que l'irritabilité ne soit pas un critère diagnostique du TDAH, des crises de colère et un déficit du contrôle de soi sont fréquemment retrouvés en pratique clinique. Ces similitudes concernant le tableau clinique de ces 2 troubles expliquent que le TDAH et le TDDE soient fréquemment comorbides.

4. Le trouble bipolaire.

Le trouble bipolaire est défini dans le DSM-V et est séparé en 2 types :

- Le trouble bipolaire de type 1 est caractérisé par la survenue d'un ou plusieurs épisodes de manie ou d'épisodes mixtes dans lesquels les symptômes de manie et de dépression majeure sont présents simultanément. Il peut y avoir des épisodes d'hypomanie. Il n'y a pas nécessairement d'épisodes de dépression majeure bien que cela soit souvent le cas.
- Le trouble bipolaire de type 2 se définit par la survenue d'un ou plusieurs épisodes de dépression majeure accompagnés d'au moins un épisode d'hypomanie. Il n'y a pas d'épisode de manie ou d'épisode mixte.

La prévalence du trouble bipolaire dans la population générale est d'environ 2,4%. *(Merikangas et coll, 2011)* mais ce chiffre monte à 9,5 voire à 16,3% dans la population des adultes atteints de TDAH *(Tamam et coll, 2008).* D'après les recommandations du CADDRA, la plupart des enfants atteints de TDAH ne vont pas développer un trouble bipolaire, mais un indice de suspicion élevé demeure, en particulier lorsqu'un patient présente des symptômes de dépression. Tout patient présentant une apparition subite d'énergie, d'irritabilité, d'idées de grandeur et d'une diminution du besoin de sommeil qui entraîne une atteinte fonctionnelle, souffre, jusqu'à preuve du contraire, d'un épisode maniaque ou hypomaniaque. D'après *Marangoni* et ses collaborateurs (2015), dans la plupart des cas, le TDAH et le trouble bipolaire ne sont pas concomitants et un diagnostic différentiel doit être posé.

5. Les tics et le syndrome de Gilles de la Tourette.

Les tics sont des mouvements compulsifs, surprenants par leur caractère brusque et inapproprié à la situation.

Un tic présente les caractères suivants :

- Le déclenchement du tic dépend du degré d'émotivité et de l'attention du sujet.
- Le tic est involontaire.
- Le tic est suppressible temporairement.
- Le tic répond à un besoin d'être réalisé.

On distingue 2 types de tics : les tics moteurs et les tics vocaux.

Le syndrome de Gilles de la Tourette est une maladie neurologique à composante génétique caractérisée par des tics involontaires, soudains, brefs et intermittents, se traduisant par des tics moteurs ou des tics vocaux.

D'après une étude de *Rizzo* et ses collaborateurs (2014), entre 4 et 12% des enfants d'âge scolaire sont atteints de tics transitoires, 3 à 4% sont atteints de tics persistants et 0.5% présentent un syndrome de Gilles de la Tourette. De plus, les patients atteints de tics chroniques répondent également aux critères de diagnostic du TDAH dans 50% des cas et 60% à 80% des sujets atteints du syndrome de Gilles de la Tourette présentent un TDAH.

6. Troubles du sommeil.

D'après l'OMS un trouble du sommeil correspond à toute perturbation de la durée ou de la qualité du sommeil. La prévalence des troubles du sommeil est de 20% dans la population générale.

Les troubles du sommeil sont de trois sortes : insomnie ou insuffisance de sommeil, hypersomnie ou excès de sommeil, et parasomnie qui est un comportement anormal pendant le sommeil on peut citer par exemple le somnambulisme et les terreurs nocturnes.

Le manque de sommeil chez les enfants et les adultes peut entraîner des difficultés d'attention, un ralentissement cognitif et des difficultés de mémorisation (*Lundahl et coll, 2015*). Il est logique de supposer que les personnes atteintes de TDAH pourraient être encore plus touchées par un sommeil insuffisant compte tenu de leur vulnérabilité.

Le TDAH et les troubles du sommeil sont fortement corrélés :

D'après une revue (*Konofal et coll, 2010*), 25% à 50% des enfants et plus de la moitié des adultes atteints de TDAH souffrent de troubles du sommeil. Les auteurs ajoutent que les problèmes de sommeil, en particulier l'insomnie, sont très souvent rapportés par les personnes atteintes du TDAH. Dans une étude inclue dans cette revue, 63 enfants atteints de TDAH âgés de 6 à 13 ans ont été comparés à un groupe contrôle de 61 enfants non atteints. Les données ont montré une activité motrice nocturne plus élevée chez les patients atteints de TDAH. Les auteurs ont conclu que les personnes atteintes de TDAH ont un sommeil plus agité que leurs pairs, ce qui entraîne un sommeil fragmenté (*Bergwerff et coll, 2016).* D'après une revue de *Coogan* et ses collaborateurs (2016) un sommeil fragmenté peut entraîner des problèmes de concentration pendant la journée. Ces derniers montrent qu'il peut y avoir des différences dans les rythmes circadiens des patients atteints de TDAH, en fonction du sous-type de la maladie. D'après les auteurs, l'hypersomnie est plutôt retrouvée chez le sous-type impulsif alors que l'insomnie ou la somnolence sont plus souvent associées aux sous-types inattentifs et aux formes mixtes de la maladie. D'après *Coogan,* ce dérèglement du rythme circadien perturbe le système dopaminergique et pourrait provoquer des anomalies dans l'expression du transporteur de la dopamine DAT qui est impliqué dans la physiopathologie du TDAH. De plus cette perturbation du système dopaminergique chez le sujet TDAH pourrait entrainer un syndrome de jambes sans repos. C'est ce qu'évoque *Cortese* et ses collaborateurs dans une revue de 2006 dans laquelle jusqu'à 44% des sujets atteints de TDAH dans les échantillons cliniques avaient un syndrome de jambes sans repos, et jusqu'à 26% des sujets atteints de ce syndrome se sont avérés présenter des symptômes du TDAH.

7. Troubles des apprentissages spécifiques.

Dans le DSM-V "Les troubles des apprentissages spécifiques" (TAS) est un terme global qui regroupe :

- La dyslexie (trouble spécifique de la lecture).
- La dyspraxie (trouble du développement moteur et de l'écriture).
- La dyscalculie (trouble des activités numériques).
- La dysphasie (trouble du langage oral).

Les troubles des apprentissages spécifiques touchent entre 5 et 7% des enfants d'âge scolaire. (*Pham et coll, 2015*)

Les études cliniques indiquent que la comorbidité du TDAH et du TAS atteint 45% *(DuPaul et coll, 2013*). Une revue de *Molitor* et ses collaborateurs (2016) ont mis en évidence que la présence d'un TAS et d'un TDAH, chez un même individu, augmente les difficultés scolaires en particulier en termes d'écoute, de compréhension écrite et d'expression écrite. Les auteurs expliquent que le degré de difficulté que rencontrent les individus varie en fonction du TAS. D'après eux, la comorbidité devient plus manifeste à mesure que les exigences cognitives augmentent à l'école.

8. Troubles du comportement alimentaire.

Les troubles du comportement alimentaire (TCA) désignent des perturbations graves du comportement alimentaire. Ce comportement a des répercussions négatives sur la santé physique et mentale de l'individu. Le DSM-V distingue différents troubles :

- L'anorexie mentale (de type restrictif ou associée à une hyperphagie).
- La boulimie.
- L'hyperphagie.
- L'alimentation sélective.
- Le pica qui correspond à l'ingestion de substances non comestibles.
- Le mérycisme qui correspond à un phénomène de « rumination », c'est-à-dire de régurgitation et de remastication.

Une revue de *Ziobrowski* et de ses collègues (2018) portant sur 20 études a montré que le TDAH était associé à des TCA tels que l'anorexie mentale et la boulimie.

Une étude de *Yao* et ses collaborateurs (2019) a quantifié le risque chez les patients atteints de TDAH de développer un TCA. D'après les chercheurs, un patient atteint du TDAH a un risque 4 fois plus élevé de développer un TCA par rapport à la population générale. Pour l'anorexie le risque est multiplié par 2 mais le CADDRA rappelle aux cliniciens qu'ils doivent être vigilants. En effet, des patients souffrant d'anorexie et d'un TDAH utilisent le traitement pour le TDAH dans le but de perdre du poids, car les psychostimulants peuvent diminuer la sensation de faim. Quant à la boulimie, le risque est multiplié par 5, et une étude récente (*Ben Amor et coll*, 2019) a démontré qu'il existe une forte association entre la boulimie, le surpoids, l'obésité et les symptômes du TDAH chez les enfants, les adolescents et les adultes. D'après les auteurs, le comportement d'inattention et le comportement impulsif qui caractérisent le TDAH, pourraient contribuer à la suralimentation. Les patients atteints de TDAH utiliseraient la nourriture comme une forme d'automédication voire de toxicomanie. Cette hypothèse peut être étayée par le fait que la toxicomanie est nettement plus élevée chez les personnes souffrant d'un TDAH que dans la population générale, comme nous le verrons dans le prochain chapitre.

I.4 Conséquences et évolution du patient.

S'il n'est pas traité, le TDAH entrave de façon importante la vie sociale, familiale et scolaire.

1. Dans l'enfance.

Les enfants atteints de TDAH présentent souvent des capacités d'adaptation plus faibles et sont d'autant plus susceptibles d'être désignés par leurs pairs comme le camarade avec lequel ils aimeraient le moins être ami. C'est d'ailleurs souvent à l'âge scolaire, en particulier en primaire, que les symptômes du TDAH sont les plus apparents. L'enfant est alors confronté à des difficultés, comme les résultats scolaires en baisse, mais aussi à de fréquents avertissements de conduite pouvant aller jusqu'à des exclusions. Les enfants atteints de TDAH avec un versant plus hyperactif sont plus intrusifs pendant les interactions sociales, alors que les enfants avec un versant plus inattentif peuvent apparaître plus effacés et timides et afficher des interactions plus pauvres. Sur le plan familial, on constate régulièrement un épuisement des parents ce qui les amènent souvent à consulter (*O'Neill et coll, 2017*).

2. A l'adolescence.

Dans le cas où le TDAH persiste à l'adolescence, le jeune présente moins de symptômes d'hyperactivité, mais tout autant d'impulsivité et d'inattention. *Lahey* et ses collaborateurs (2016) ont procédé à une étude sur 125 adolescents atteints de TDAH et âgés de 15 à 18 ans. Les auteurs ont montré que ces derniers étaient plus susceptibles d'adopter un comportement à risque, notamment en ce qui concerne la consommation d'alcool et la toxicomanie. Ces adolescents étaient 4,31 fois plus susceptibles d'avoir été interpellés par la police, pour des actes de délinquance, au moins une fois dans leur vie comparativement aux cas témoins. Dans ce contexte où le TDAH peut détériorer l'estime de soi, cela peut aboutir à l'émergence de certaine comorbidité du TDAH comme un syndrome dépressif ou la consommation excessive d'alcool ou de drogues qui constitueraient une forme d'automédication *(Lahey et coll,2016).* De plus le TDAH a une forte répercussion sur ses relations avec les autres jeunes ; il peut être mis à l'écart, et parfois on assiste à des situations de harcèlement scolaire. Une étude sur 225 adolescents atteints de TDAH a montré que 14,6% de ces adolescents étaient victimes de harcèlement scolaire et que 8,4% étaient les auteurs d'harcèlement scolaire (*Chou et coll, 2018*).

3. A l'âge adulte.

A l'âge adulte. Le TDAH se manifeste autrement : on constate que la personne atteinte de TDAH souffre de difficultés à s'organiser, avec une tendance à la procrastination, qui correspond à la tendance à remettre systématiquement au lendemain des actions (*Ilario et coll, 2019*). A l'âge adulte, des comportements asociaux peuvent se développer. Les hommes ont tendance à développer un trouble de la personnalité antisociale qui est caractérisé par une tendance générale à l'indifférence vis-à-vis des normes sociales et des droits d'autrui ainsi que par un comportement impulsif. De leur côté, les femmes développent plutôt un trouble de la personnalité borderline qui est caractérisé par une impulsivité majeure et une instabilité marquée des émotions et de l'image de soi (*Ilario et coll 2019*). Sans traitement, le

développement de certaines comorbidités du TDAH comme l'anxiété ou la dépression est fréquent. Ces comorbidités influencent l'espérance de vie de cette population car le risque de passage à l'acte suicidaire est accru, ce risque est de 8,6 % pour les hommes et de 4,7 % pour les femmes (*Balazs et coll, 2017*).

Un diagnostic précoce du TDAH permet une prise en charge thérapeutique adaptée et une diminution du retentissement du TDAH, cela évite aussi le développement de certaines comorbidités associées à la maladie.

I.5.Facteurs de risque du TDAH.

1. Le sexe masculin.

Actuellement 3 patients sur 4 atteints de TDAH sont de sexe masculin.

Une revue de 2010 a regroupé différentes études qui comparent les patients en fonction de leur genre (Tableau II).

Tableau II Comparaison des symptômes du TDAH en fonction du genre (Rucklidge 2010).

Variable	Enfants	Adultes
Hyperactivité / impulsivité	M>F	M>F
Inattention	F>M	F>M
Attitude distante et réservée	F>M	?
Faible estime de soi	F>M	F = M
Capacité d'adaptation plus faible	F>M	F = M
Déficience intellectuelle	F>M	?
Déficit de la fonction executive	F = M	F = M
Déficit de la fonction motrice	M>F	?
Anxiété	F>M	=
Dépression	F>M?	=
Trouble oppositionnel avec provocation	M>F	M>F
Abus de substance	F>M	M>F
Réponse aux interventions psychosociales	F = M?	?

Rucklidge (2010) indique que le comportement masculin est plus couramment associé aux comportements brutaux et d'hyperactivité ainsi qu'à la prise de risque comme par exemple se battre avec ses camarades. Ce comportement augmente les chances des garçons d'être diagnostiqué TDAH.

Le CADDRA indique qu'à l'inverse, davantage de filles sont susceptibles d'être diagnostiquées avec le type inattentif du TDAH, et que leur diagnostic serait en conséquence plus tardif. De nombreuses études tendent à montrer que le trouble du déficit d'attention est en fait sous-estimé chez les filles (*Williamson et coll, 2015*).

2. La Prématurité et le faible poids de naissance.

Une étude de *Perapoch* et ses collaborateurs (2019) a analysé le rapport entre prématurité et TDAH. Pour cela les chercheurs ont analysé les données de l'hôpital universitaire Vall d'Hebronde à Barcelone. Les résultats montrent qu'un enfant prématuré (né avant 37 semaines gestationnelles) aura un risque d'être atteint d'un TDAH multiplié par deux. (Figure 1)

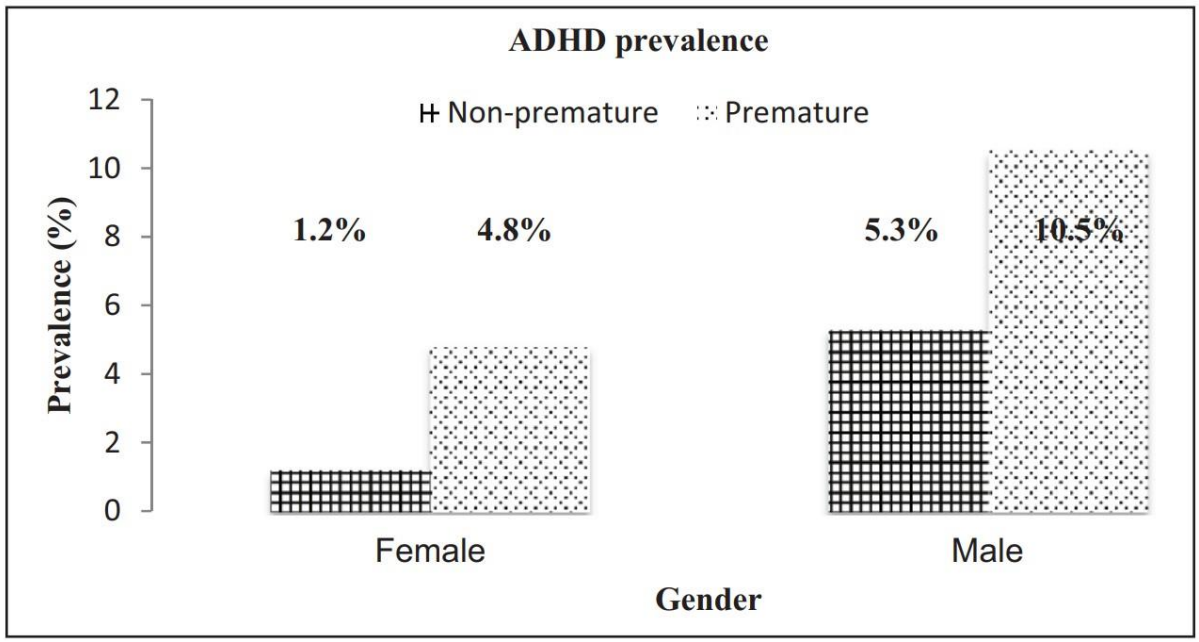


Figure 1 : Influence de la prématurité et du sexe sur la prévalence du TDAH pour des enfants nées avant et après 37 semaines gestationnels (Perapoch et coll, 2019).

De plus, il apparaît que le risque de développer un TDAH est corrélé au nombre de semaines gestationnelles (Figure 2) et au poids de l'enfant à la naissance.

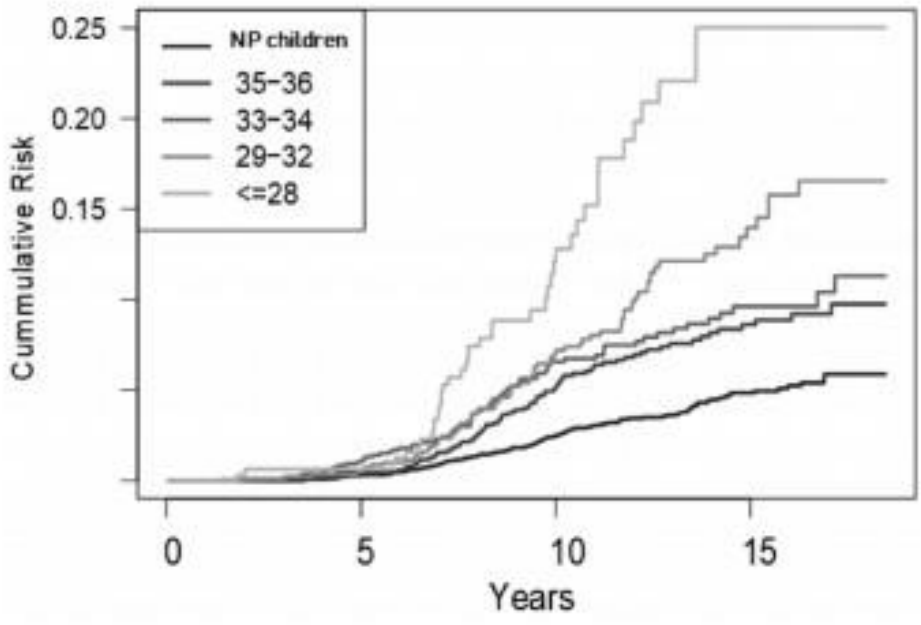


Figure 2 Influence du nombre de semaines de gestation à la naissance sur le risque de développement d'un TDAH chez l'enfant et l'adolescent (Perapoch et coll, 2019).

Le lien entre TDAH et prématurité pourrait s'expliquer par le fait que la prématurité est associée à une réduction du volume de certaines structures cérébrales (*Lemola et coll, 2017*). Or nous verrons, par la suite, que le faible volume de certaines structures cérébrales constitue un facteur de risque de développement du TDAH.

3. Le tabagisme prénatal et la consommation d'alcool lors de la grossesse.

a. Le Tabac.

Les études ont montré qu'il existe une association entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et le TDAH de la progéniture.

Par exemple, une étude de *Zhu et coll,* de 2014 portant sur 84 803 sujets a conclu que le tabagisme dans l'environnement pendant la grossesse était associé à un risque élevé de TDAH avec un « odd ratio » de 1,26. L'odds ratio, est une mesure statistique exprimant le degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives : L'odds ratio se définit comme le rapport de la probabilité d'un événement arrivant à un groupe A d'individus avec celle du même événement arrivant à un groupe B d'individus.

Si la probabilité qu'un événement arrive dans le groupe A est *p*, et *q* dans le groupe B, l'odds ratio est :

$$\frac{p/(1-p)}{q/(1-q)} = \frac{p(1-q)}{q(1-p)}.$$

Si l'odds ratio est :

- proche de 0 : l'événement est beaucoup moins fréquent dans le groupe A que dans le groupe B.
- proche de 1 : l'événement est indépendant du groupe.
- supérieur à 1 : l'événement est plus fréquent dans le groupe A que dans le groupe B.

Dans cette étude les auteurs ont comparé les enfants de femmes fumant pendant la grossesse et de père non-fumeur avec les enfants de femmes non fumeuses et de pères fumeurs. L'odds ratio, permet de voir que le facteur « père fumeur » est un facteur de risque moins important que celui de « mère fumeuse ».

Les auteurs concluent à un rôle probable du tabac et de la nicotine du fait d'un passage placentaire facilité chez le fœtus quand c'est la mère qui fume mais ils ne peuvent exclure l'existence de facteurs confondants. En effet les femmes qui fument pendant la grossesse sont sans doute plus dépendantes que celles qui s'arrêtent, cela pourrait être lié à des prédispositions génétiques favorisant cette dépendance, et constituant un facteur de risque pour les enfants de développer un TDAH. De plus le tabac induit un faible poids de naissance, qui est aussi un facteur de risque du TDAH.

Thapar et ses collaborateurs (2009) avaient déjà pu dissocier ces facteurs de confusion dus à des facteurs génétiques et environnementaux en utilisant un nouveau concept. Ils ont comparé des enfants conçus par fécondation classique avec des enfants conçus par fécondation in vitro sans lien génétique avec la mère. Les résultats ont montré que l'association entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et le TDAH chez l'enfant était plus forte chez les couples mère-enfant génétiquement liés que chez les couples non apparentés, ce qui suggère que l'association entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et le TDAH de la progéniture est soumise en partie à l'influence du facteur génétique.

Plus récemment, l'étude de *Gustavson* et ses collaborateurs (2017) portant sur 104 846 enfants a comparé l'association entre le tabagisme maternel et le TDAH de la progéniture. Pour éviter certains biais de confusion, les chercheurs ont aussi analysé le tabagisme paternel, le tabagisme de la grand-mère maternel ainsi que la présence d'un TDAH chez les frères et sœurs ; ils ont aussi pris en compte le poids de naissance. Il apparait que le tabagisme maternel pendant la grossesse n'était pas plus fortement associé au diagnostic de TDAH chez la progéniture comparé au tabagisme paternel, au tabagisme de la grand-mère lorsqu'elle était enceinte de la mère et au tabagisme maternel lors des grossesses précédentes. Les analyses de contrôle des frères et sœurs n'ont montré aucune association entre le tabagisme

maternel pendant la grossesse et le TDAH. Mais le tabagisme maternel pendant la grossesse était plus fortement associé à un faible poids de naissance dans toutes les situations. Les auteurs ont donc conclu que ces résultats suggèrent que l'association entre le tabagisme maternel et le TDAH de la progéniture pourrait être due à des biais de confusion, non mesurés, comme le facteur génétique et le poids de naissance.

b. L'alcool.

Une étude sur la consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse et le TDAH a été faite par *Eilertsen* et ses collaborateurs (2017). Cette étude porte sur 114 247 enfants, et comme pour les études sur le tabagisme, les chercheurs ont aussi analysé la présence d'un TDAH chez les frères et sœurs afin de contrôler le facteur génétique qui pourrait être un biais confondant. Les résultats ont montré une association positive mais faible, entre la consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse et les symptômes du TDAH dans la progéniture. *Eliertsen* et ses collaborateurs (2017) concluent que la consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse représente un risque faible mais potentiellement causal d'apparition de symptômes du TDAH.

4. Maltraitance et TDAH.

D'après l'OMS : "La maltraitance à l'encontre d'un enfant désigne les violences et la négligence envers toute personne de moins de 18 ans. Elle s'entend de toutes les formes de mauvais traitement physique et/ou affectif, de sévices sexuels, de négligence ou de traitement négligent, ou d'exploitation commerciale ou autre, entraînant un préjudice réel ou potentiel pour la santé de l'enfant, sa survie, son développement ou sa dignité, dans le contexte d'une relation de responsabilité, de confiance ou de pouvoir. Parfois, on considère aussi comme une forme de maltraitance le fait d'exposer l'enfant au spectacle de violences entre partenaires intimes."

D'après une revue de *Prayez* et ses collaborateurs (2012), il existe une corrélation positive entre maltraitance et TDAH. En effet, un enfant TDAH présente 4 fois plus de risque d'être maltraité. Or les enfants présentant un handicap ont 3,5 fois plus de risque d'être victimes d'une forme de maltraitance. Des taux de 40 % de négligence, de 30 % de maltraitance physique et de 5 % d'abus sexuels se retrouvent chez les enfants TDAH.

Le TDAH chez l'enfant constitue vraisemblablement un facteur de risque important de maltraitance, puisqu'on sait que ce risque est en général augmenté en cas de trouble du comportement ou de trouble psychologique. *Prayez* et ses collaborateurs (2012) pensent que ce risque accru de maltraitance est lié au fait que même si la triade symptomatique est bien connue des parents, ces derniers ont parfois des difficultés à admettre ou à intégrer le fait que la sévérité des symptômes dépend des circonstances et des sollicitations faites à l'enfant. De nombreux parents ne conçoivent pas que les symptômes de leur enfant soient plus sévères en public qu'à la maison, lors du travail scolaire plutôt que lors des jeux, alors que cette

variabilité est explicable au travers des caractéristiques de la triade symptomatique. En outre, les changements de symptômes au cours du temps créent des incompréhensions majeures dans l'esprit des parents. Ainsi, certains parents considèrent l'enfant atteint du TDAH comme " paresseux " ou comme " n'en faisant qu'à sa tête ". Si l'évolution des symptômes n'est pas expliquée aux parents, cela peut provoquer des tensions dans la sphère familiale et des réactions inadaptées envers l'enfant et augmente le risque de maltraitance.

Toujours selon les mêmes auteurs, un autre élément qui explique ce risque de maltraitance est le "Burn out" parental. Les parents d'enfants atteints d'un TDAH sont particulièrement soumis au stress et donc au risque de " burn-out " et de dépression. Non seulement l'enfant est plus agité, plus bruyant, respecte moins les consignes, n'écoute pas lorsqu'on lui parle, mais il nécessite une supervision quasi constante. Les parents sont extrêmement sollicités au niveau de la prise en charge. Ce facteur de stress est important, les parents de l'enfant TDAH rapportent leur crainte de parler du trouble de leur enfant et de s'entendre répondre qu'ils devraient être " plus sévères ", qu'ils " manquent d'autorité " ou devraient administrer une correction physique à l'enfant. Si cette " pression sociale " pousse certains parents à se montrer plus attentifs aux besoins de leur enfant, elle risque de faire basculer certains parents vers la violence physique.

Une étude de *Sanderud* et ses collaborateurs (2016) s'est notamment intéressée à cette violence physique. L'étude porte sur 4718 sujets et est basée sur des entretiens concernant la maltraitance. Dans cette étude, 20 questions ont été posées aux participants dans trois domaines de la maltraitance dans l'enfance :

- La violence psychologique : « les parents ou les tuteurs ont-ils déjà adressé des paroles humiliantes à l'enfant, en lui disant, par exemple, qu'il est paresseux, stupide ou inutile ?».
- Les abus sexuels : « l'enfant a t'il été forcé à avoir des rapports ? ».
- La catégorie « autres violences » inclut la violence physique : « L'enfant a t'il été battu avec un objet, comme un fouet ? » et la négligence « L'enfant a t'il déjà été affamé par manque de nourriture ou parce que personne n'était disponible pour préparer le repas ?».

Tableau III Relation entre les violences et le développement d'un TDAH (Sanderud et coll, 2016)

TDAH et catégories d'abus dans l'enfance

	Violences psychologiques	Abus sexuels	Autres violences	**Non abusé**	**Total**
Pas de TDAH	196	50	41	2 329	2 616
% sans TDAH	74,5%	84,7%	64,1%	89,0%	87,9%
TDAH	67	9	23	262	361
% avec TDAH	25,5%	15,3%	35,9%	10,1%	12,1%
Total	263	59	64	2 591	2 977

.

Les résultats de cette étude, exposés dans le tableau III, ont montré que dans les trois classes de violences, il y a une augmentation significative du risque que l'enfant atteint de TDAH soit victime de violences par rapport aux enfants non atteints de TDAH.

5. Les Régimes alimentaires et les carences nutritionnelles.

Des études ont observé des carences nutritionnelles notamment des carences en fer et des carences en acides gras polyinsaturés oméga 3 chez les enfants atteints du TDAH par rapport au développement des enfants non atteints en général.

a. La carence en fer.

Le fer, un oligo-élément important est impliqué dans les fonctions cérébrales et en particulier dans la transmission des neurones dopaminergiques. En effet la tyrosine hydroxylase, enzyme clé de la synthèse de la dopamine utilise le fer comme cofacteur. Des études ont mis en évidence que le déficit en fer dans le sang a un impact sur la synthèse de la dopamine (*Khan et coll, 2017*) et nous verrons par la suite que la dopamine joue un rôle important dans la physiopathologie du TDAH.

Wang et ses collaborateurs (2017) ont procédé à une méta-analyse portant sur 11 études et regroupant 2191 participants. Ils ont analysé les taux de ferritine sérique. Cette protéine intracellulaire qui stocke le fer, est généralement considérée comme un indicateur fiable des réserves de fer dans les tissus corporels. L'équipe de *Wang* a constaté que le taux de ferritine sérique est plus bas chez les sujets TDAH en comparaison aux sujets contrôles.

De plus la carence en fer est un facteur de risque du syndrome de jambes sans repos, et ce syndrome est plus fréquemment retrouvé chez le sujet atteint TDAH comme cela a été évoqué dans la partie sur les troubles du sommeil (*Lopez et coll, 2019*). Le fer est un cofacteur

la synthèse de la dopamine et nous verrons par la suite que cette dernière joue un rôle clef dans la physiopathologie du TDAH.

b. *Les acides gras polyinsaturés.*

Le DHA ou acide docosahexaénoïque est un acide gras polyinsaturé oméga 3 qui constitue un élément structurel et fonctionnel du cerveau dans les membranes cellulaires des neurones. L'homme est capable de synthétiser le DHA, à partir de l'acide eicosapentaénoïque, grâce à une enzyme nommée Δ-4-désaturase. Le DHA tient une place prépondérante au sein du cerveau, qui est l'organe le plus riche en lipides du corps des mammifères, juste après le tissu adipeux. Son rôle principal est de participer à la structure des membranes biologiques, celles des neurones et de leurs axones, mais aussi des autres types cellulaires, comme les oligodendrocytes et les astrocytes (*Shahidi et coll, 2018*).

Une méta-analyse de *Chang* et ses collaborateurs de (2018) a mis en évidence une diminution des taux de DHA chez les patients TDAH et a regroupé 20 études pour évaluer l'intérêt d'une supplémentation en DHA chez les patients atteints de TDAH. Cette méta-analyse montre aussi que la supplémentation en DHA diminue de manière significative les symptômes du TDAH avec notamment une efficacité dans la diminution des oublis mais le DHA n'a pas d'influence sur la capacité de traitement des informations ou sur la mémoire à long terme chez les enfants atteints de TDAH. D'après les auteurs, cela est cohérent avec les études épidémiologiques, qui montrent que les carences en acide gras polyinsaturés sont en corrélation avec une déficience cognitive et une impulsivité accrue mais que cette carence n'altère pas la mémoire à long terme (*Chang et coll, 2016*). Les auteurs ajoutent que l'incorporation d'une proportion plus importante de DHA dans la membrane cellulaire peut augmenter l'efflux de cholestérol et ainsi moduler, au sein de la membrane, la formation des radeaux lipidiques. Ces radeaux lipidiques sont des microdomaines de la membrane plasmique, riches en certains lipides comme le cholestérol, les sphingolipides et en DHA, ils participent à la régulation du transporteur de la dopamine (*Foster et coll, 2008*). Nous verrons que ce transporteur est très impliqué dans la physiopathologie du TDAH.

c. *La vitamine D.*

Une méta-analyse (*Gan J et coll,* 2019) a mis en évidence que le taux sérique de vitamine D chez les enfants atteints de TDAH était significativement inferieur à celui des enfants non atteints.

Cette méta-analyse a repris une étude de *Mossin* et ses collaborateurs (2017). Cette étude se base sur une cohorte de 1233 nourrissons âgés en moyenne de 2,7 ans. Les auteurs ont pu

observer une association entre le taux de vitamine D dans le cordon ombilical et la sévérité des symptômes du TDAH des jeunes enfants. Lorsque le taux sérique était inférieur à 25 nm/L, les scores mesurés par l'échelle de Conner et d'autres échelles d'évaluation du TDAH étaient plus élevés. En revanche, lorsque le taux de vitamine D était supérieur à 25 nm/L les scores aux échelles d'évaluation diminuaient ce qui suggère que les symptômes étaient moins nombreux et moins intenses.

Une autre méta-analyse d'études prospectives (*Khoshbakht et coll, 2018*) a montré que le niveau bas d'exposition périnatale à la vitamine D (évaluée par la concentration sanguine de vitamine D dans le sang maternel et dans le sang de cordon) était associé de manière significative au risque de TDAH chez les enfants et les adolescents. D'après *Khoshbakht* et ses collèges (2018), la vitamine D présente chez la mère jouerait un rôle protecteur chez le fœtus notamment parce que le cerveau possède des récepteurs de la vitamine D dans le cortex et l'hippocampe, qui jouent un rôle important sur le fonctionnement cognitif. De plus d'après les auteurs, la vitamine D pourrait également impacter le système dopaminergique par son effet sur l'expression de la tyrosine hydroxylase, une enzyme limitant la vitesse de synthèse de la dopamine. La vitamine D aurait un effet protecteur *in utero* contre le développement futur d'un TDAH dans la progéniture.

I.6. Physiopathologie du TDAH.

Actuellement il n'existe pas d'étiologie unique concernant le développement du TDAH mais différentes études ont mis en évidence des différences significatives au niveau cérébral sur le plan anatomique et neurochimique concernant les patients atteints de TDAH.

1. Les anomalies structurelles du cerveau.

a. *Observation anatomique du cortex cérébral.*

Une revue de *Emond* et ses collaborateurs (2009) a montré une diminution de la surface corticale des patients atteints de TDAH de 5 à 8 % comparativement aux cas témoins.

Dans une revue plus récente de *Hoogman* et ses collaborateurs (2019), les auteurs ont mis en évidence que la surface corticale des enfants atteints de TDAH est moindre que celle des enfants témoins. Il est à noter que cette différence n'a pas été retrouvée chez les adolescents et les adultes. Les surfaces corticales de 2246 sujets atteints de TDAH ont été comparées à 1 934 sujets témoins, cette comparaison a été possible grâce à l'utilisation de techniques d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM).

Tableau IV : Comparaison des surfaces corticales entre des patients atteints de TDAH et des patients non atteints. (Hoogman et coll, 2019).

Cortical Surface Area	Control Group (N)	ADHD Group (N)	Cohen's d	SE	95% CI	p	p (FDR corrected)
Total surface area[b]	1,048	1,081	−0.21	0.04	−0.29, −0.12	<0.001	<0.001
Superior frontal gyrus[b]	1,044	1,074	−0.19	0.04	−0.28, −0.11	<0.001	<0.001
Lateral orbitofrontal cortex[b]	1,047	1,081	−0.17	0.04	−0.26, −0.09	<0.001	<0.001
Medial orbitofrontal cortex	1,039	1,070	−0.16	0.04	−0.24, −0.07	<0.001	0.002
Posterior cingulate cortex[b]	1,042	1,078	−0.16	0.04	−0.25, −0.08	<0.001	0.002
Rostral anterior cingulate cortex[b]	1,041	1,067	−0.16	0.04	−0.25, −0.08	<0.001	0.002
Superior temporal gyrus	987	993	−0.15	0.05	−0.24, −0.07	<0.001	0.003
Caudal middle frontal gyrus[b]	1,046	1,077	−0.15	0.04	−0.23, −0.06	<0.001	0.003
Fusiform gyrus	1,043	1,075	−0.13	0.04	−0.21, −0.04	0.004	0.01
Isthmus cingulate cortex	1,040	1,079	−0.13	0.04	−0.22, −0.05	0.002	0.008
Middle temporal gyrus[b]	1,001	1,024	−0.13	0.04	−0.22, −0.04	0.004	0.01
Rostral middle frontal gyrus	1,044	1,079	−0.13	0.04	−0.21, −0.04	0.004	0.01
Supramarginal gyrus	1,036	1,063	−0.13	0.04	−0.22, −0.05	0.002	0.008
Inferior parietal cortex	1,041	1,078	−0.12	0.04	−0.20, −0.03	0.009	0.02
Inferior temporal gyrus	1,041	1,064	−0.12	0.04	−0.21, −0.04	0.005	0.01
Lateral occipital cortex	1,047	1,078	−0.12	0.04	−0.21, −0.04	0.005	0.01
Precuneus	1,044	1,080	−0.12	0.04	−0.20, −0.03	0.008	0.02
Superior parietal cortex	1,045	1,073	−0.12	0.04	−0.21, −0.04	0.004	0.01
Insula	1,042	1,078	−0.12	0.04	−0.21, −0.04	0.006	0.01
Banks of superior temporal sulcus	974	999	−0.10	0.05	−0.19, −0.01	0.02	0.04
Pars triangularis of inferior frontal gyrus	1,048	1,074	−0.10	0.04	−0.18, −0.01	0.02	0.04
Postcentral gyrus	1,032	1,060	−0.10	0.04	−0.18, −0.01	0.03	0.05
Precentral gyrus	1,041	1,064	−0.10	0.04	−0.19, −0.02	0.02	0.03
Temporal pole	1,043	1,075	−0.10	0.04	−0.18, −0.01	0.03	0.04

[a] FDR=false discovery rate. Displayed in the table are the significant regions surviving correction for multiple comparisons with FDR q-value <0.05. Regions are sorted according to the effect size of the difference between case subjects and control subjects (Cohen's d), in descending order. Regions are the average of left and right hemisphere surface area. The model is adjusted for age, sex, intracranial volume, and site.
[b] Regions surviving validation (see also Table ST15 in the online supplement). For the full results, see Table ST4 in the online supplement.

Dans la troisième colonne du tableau IV, l'outil statistique utilisé est l'indice "d" de Cohen qui permet de comparer deux moyennes. Ce tableau montre que les surfaces corticales les plus diminuées semblent être le Gyrus frontal supérieur et le cortex orbitofrontal qui sont deux zones du cortex préfrontal.

Le cortex préfrontal joue un rôle important dans les fonctions exécutives qui permettent de traiter l'information à chaque instant en fonction des objectifs. Les fonctions exécutives permettent aussi de s'adapter, plutôt que de rester rigide et inflexible. Elles sont donc nécessaires pour effectuer des activités telles que la planification, l'organisation, l'élaboration de stratégies, pour être attentif et se rappeler des détails, mais aussi pour gérer le temps et l'espace (*Goldman-Rakic 1996*). D'après une étude de Swanson en 2003, les troubles de la fonction exécutive jouent un rôle important dans la symptomatologie du TDAH. En effet, les fonctions exécutives ont un rôle dans l'inhibition comportementale et dans la régulation des émotions, c'est à dire dans la maîtrise de soi. Ces fonctions sont aussi impliquées dans la motivation mais aussi dans la planification et la résolution de problèmes. De plus, le cortex préfrontal joue aussi un rôle important dans l'attention et la mémoire à court terme ou mémoire de travail ; or ces deux fonctions sont aussi touchées dans le TDAH (*Kofler et coll, 2011*)

De plus la diminution de la surface du cortex orbitofrontal pourrait avoir une influence sur les symptômes du TDAH (*Tegelbeckers et coll, 2018*) car le cortex orbitofrontal joue un rôle dans la gestion de l'impulsivité. Le cortex orbitofrontal et l'amygdale sont fortement interconnectés et comme nous le verrons dans le chapitre suivant, l'amygdale est aussi impliquée dans le TDAH.

Cette diminution du volume de certaines zones corticales va de pair avec des modifications fonctionnelles du cortex, c'est ce que nous montre une revue de *Rubia* de 2018. D'après l'auteur de cette revue, les premières études d'IRM fonctionnelle cérébrale menées sur un très petit nombre de patients atteints de TDAH ont révélé une réduction de l'activation du cortex préfrontal chez les enfants atteints de TDAH par rapport à des sujets témoins (*Vaidya et coll,* 1998 et *Rubia et coll, 1999*) ; cette observation a aussi été faite dans des études plus récentes (*Rubia et coll, 2014* ; *Sebastian et coll, 2014* ; *Norman et coll, 2016).*

On peut citer la méta-analyse de *Norman* et ses collaborateurs (2016) qui s'est intéressée aux anomalies structurales et fonctionnelles du cerveau dans le TDAH et dans le trouble obsessionnel compulsif. L'un des intérêts de cette méta-analyse est qu'elle prend en compte un grand nombre de patients. En effet cette méta-analyse a repris 27 études sur le TDAH et a inclus 931 patients atteints de TDAH et 822 témoins. Les patients atteints de TDAH présentaient une hypo-activation du cortex préfrontal. Actuellement, cette hypo-activation du cortex préfrontal est considérée comme une caractéristique spécifique du trouble du TDAH par rapport à d'autres troubles de l'enfance.

b. Observation anatomique des structures sous-corticales.

Une méta-analyse de *Hoogman* et ses collaborateurs (2017) s'est intéressée au volume des structures cérébrales chez les patients atteints du TDAH. Cette méta-analyse regroupe plus de 1713 participants atteints de TDAH et 1529 témoins.

Comme on peut le voir dans le tableau V le volume intracrânien (ICV) ainsi que le volume de différentes structures cérébrales ; notamment le noyau accumbens, l'amygdale, l'hippocampe, le noyau caudé et le putamen se sont révélés plus petits chez les sujets atteints de TDAH, comparativement aux cas témoins.

Tableau V : Comparaison des volumes des structures sous cortical entre des sujets atteint de TDAH et des sujets non atteints, ICV=volume intra-cranien (Hoogman et coll, 2017).

	N cas / contrôles	Estimation du volume moyen ajusté (SEM) [1] Cas / Contrôles	Valeur p pour le *diagnostic*	Cohen's *d* *(IC 95%)*	Autres termes significatifs dans le modèle
Accumbens	1652/1471	656,5 (1,2) / 673,7 (2,1)	**$4{,}98 \times 10^{-9}$**	−0.15 (−0.22 - −0.08)	ICV, Site, Age
Amygdale	1598/1463	1554.1 (3.7) /1577.8 (3.7)	**$3{,}69 \times 10^{-7}$**	−019 (−0,26 - −0,11)	Sexe, ICV, Site
Caudé	1659/1489	3927,8 (8,2) / 3964,6 (8,6)	**0,001**	−011 (−0,18 - −0,03)	ICV, Site, Age
Hippocampe	1599/1436	4147.8 (8.1) /4163.7 (8.5)	**0,004**	−0.11 (−0.18 - −0.03)	Sexe, ICV, Site
Pallidum	1651/1471	1764.8 (4.6) /1763.7 (4.9)	0.95	−0.00 (−0.07 - 0)	Sexe, ICV, Site, Age
Putamen	1660/1497	6025,7 (13,7) / 6100,6 (14,6)	**$6{,}36 \times 10^{-9}$**	−0.14 (−0.21 - −0.07)	Sexe, ICV, Site, Age
Thalamus [#]	1405/1242	7683,3 (17,8) / 7611,6 (18,5)	0,39	−0.03 (0.03 - −0.10)	Sexe, ICV, Site, Age
ICV	1693/1513	1513597.3 (2741.3) / 1501680.7 (2924.7)	**0,006**	−0.10 (0.04 - −0.16)	Sexe, site, âge

Pour comprendre l'influence de la diminution du volume de ces structures dans la pathologie du TDAH, il convient de rappeler brièvement les fonctions des structures cérébrales concernées. Nous allons voir que ces structures sont impliquées dans la transmission de neurotransmetteurs et dans le chapitre suivant nous verrons en quoi ces neurotransmetteurs ont un rôle capital dans la physiopathologie du TDAH.

Le noyau accumbens est la principale structure du striatum ventral surtout connu pour son rôle dans le circuit de la récompense. Ce système de récompense est un groupe de structures neuronales qui coordonne le désir ou l'envie d'une récompense. Il est impliqué dans

l'apprentissage dit associatif qui correspond à l'apprentissage lié à des stimulus, par exemple manger de la nourriture ou boire de l'eau provoque des stimulus agréables qui favorisent l'adoption de comportements nécessaires à la survie. Ainsi on comprend que le noyau accumbens joue un rôle capital dans les comportements liés à la motivation, au plaisir et à l'aversion et qu'il est impliqué dans les mécanismes de l'addiction. D'après une étude de *Robinson* et de ses collègues (2011), le principal neurotransmetteur qui influence le noyau accumbens est la dopamine qui est souvent considéré comme le neurotransmetteur du plaisir. On peut, citer l'exemple des drogues opiacées comme l'héroïne ou la morphine qui agissent sur le circuit de la récompense. La consommation de ces drogues augmente la quantité de dopamine présente dans les synapses, ce qui est responsable du phénomène de dépendance et pousse le sujet à consommer à nouveau des drogues. Pour en revenir au TDAH, nous verrons par la suite que la dopamine est présente en quantité moindre chez les sujets atteints de ce trouble. Ce noyau dispose aussi de synapses sérotoninergiques que l'on trouve dans la coquille du noyau accumbens. La sérotonine est plutôt considérée comme le neurotransmetteur du bien-être, elle joue un rôle dans l'inhibition du comportement agressif. Ce neurotransmetteur a aussi un rôle capital dans la gestion de l'humeur (*Zangen et coll, 2001*). Nous verrons dans le chapitre suivant que la sérotonine a aussi un rôle dans le TDAH.

Etant donné que le TDAH est, entre autres, caractérisé par des difficultés à se concentrer et à terminer une tâche nécessitant une attention soutenue, *Volkow* et ses collaborateurs (2011) se sont demandés si le manque de motivation était en lien avec l'activité du noyau accumbens et du mésencéphale. Les chercheurs ont effectué des analyses de tomographie par émission de positons (TEP) pour estimer la disponibilité des récepteurs de la dopamine D2 et D3, cette dernière a été mesurée avec du raclopride (un antagoniste des récepteurs dopaminergiques) marqué au carbone 11. Les chercheurs ont aussi évalué la distribution du transporteur de la dopamine (DAT) avec la cocaïne marquée au carbone 11. Puis pour évaluer la motivation des participants, le Multidimensional Personality Questionnaire ou MPQ (Tellegen et coll, 2008) a été utilisé : plus le score à ce questionnaire est élevé, plus on estime que la motivation du sujet est importante. Le MPQ était, sans surprise, plus faible chez les participants atteints de TDAH que chez les témoins, et était significativement corrélé avec la distribution des récepteurs D2 et D3 et du transporteur DAT.Comparativement au groupe contrôle, les participants atteints de TDAH avaient des mesures significativement plus faibles concernant la distribution des récepteurs D2 et D3 et du DAT dans les régions du mésencéphale et du noyau accumbens Mais il ne faut pas oublier que la dopamine libérée in situ peut aussi influencer le binding des récepteurs dopaminergiques, néanmoins cette étude tent à montrer qu'il existe des différences concernant la regulation de la dopamine entre les sujets saints et les sujets TDAH. D'après *Volkow* et ses collaborateurs (2011) ces résultats prouvent que la perturbation du circuit de récompense de la dopamine est associée à des déficits de motivation chez les sujets atteints de TDAH.

Le striatum ventral est donc très impliqué dans le circuit de la récompense mais il intervient aussi dans les processus de cognition, de motivation et dans certaines fonctions exécutives comme le contrôle inhibiteur et l'impulsivité (*Yager et coll, 2016*). Sachant que l'activité du striatum ventral est inversement corrélée à l'impulsivité, *Plichta* et ses collaborateurs (2014) se sont intéressés au lien entre anticipation d'une récompense et activité du striatum ventral chez des enfants atteints de TDAH. En utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, les chercheurs ont constaté une activité plus faible du striatum ventral pendant

l'anticipation de la récompense chez les enfants présentant des symptômes de TDAH que chez témoins. Cette hypo-activation du striatum ventral chez les sujet TDAH était par ailleurs proportionnelle à la sévérité des symptômes cliniques. Ces études sur le striatum ventral et le noyau accumbens montrent qu'il est possible que de nombreux symptômes du TDAH puissent être attribués à des dysfonctions siégeant principalement dans les systèmes sous-corticaux de la récompense.

L'amygdale envoie des projections vers l'hypothalamus, le thalamus dorsomédial, le noyau réticulaire thalamique, les noyaux du nerf trijumeau et du nerf facial, la zone tegmentale ventrale, le locus coeruleus et le noyau tegmental latérodorsal et vers le noyau accumbens (*LaLumiere 2014*). L'amygdale joue un rôle important dans la formation et le stockage des souvenirs associés aux événements émotionnels, en particulier dans les souvenirs liés à la peur. De plus des études montrent que des dommages au niveau de l'amygdale peuvent interférer avec la mémoire (*Do-Monte et coll, 2015*). L'amygdale est également impliquée dans la modulation de la consolidation de la mémoire (*Blair et coll, 2001*). L'amygdale joue un rôle régulateur en ce qui concerne l'impulsivité et les comportements agressifs (*Haller 2018*). Une étude de *Tajima-Pozo* et ses collaborateurs (2018) s'est intéressée aux anomalies de l'amygdale chez des patients adultes atteints de TDAH. Les chercheurs ont étudié, à l'aide d'un scanner d'imagerie par résonance magnétique nucléaire, le volume de l'amygdale des patients et ils ont aussi évalué l'impulsivité de ces derniers en utilisant le Barratt Impulsiveness Scale (*Patton et coll, 1995*) qui est un outil d'évaluation de l'impulsivité. Les auteurs ont conclu que les patients atteints de TDAH ont tendance à avoir des volumes d'amygdale plus petits et ils présentaient une activation moindre dans la région du pôle frontal gauche comparativement aux sujets témoins. De plus, les chercheurs ont trouvé une corrélation négative entre le volume de l'amygdale droite et les scores d'impulsivité de Barrat. Ces résultats suggèrent que l'impulsivité retrouvée chez les patients atteints de TDAH serait associée à une amygdale dysfonctionnelle chez ces derniers.

L'hippocampe fait partie du système limbique et joue un rôle important dans la consolidation des informations de la mémoire à court terme vers la mémoire à long terme et aussi dans la mémoire spatiale qui permet la navigation. L'hippocampe est situé sous le cortex cérébral dans l'allocortex. La formation hippocampique se divise en trois parties :

- Les structures para-hippocampiques d'entrée : le cortex entorhinal et le subiculum.
- L'hippocampe à proprement parler, formé des champs ammoniens (CA1, CA2, CA3 et CA4) et du gyrus dentelé.
- La fimbria qui est une fibre de sortie des axones reliant les deux hippocampes entre eux et avec les structures de sortie.

Au niveau cellulaire, l'hippocampe est caractérisé par un circuit neuronal trisynaptique : les axones du cortex entorhinal constituent la voie d'entrée de l'information dans l'hippocampe. Appelés fibres perforantes, ces axones entrent en contact directement avec les cellules granulaires contenues dans le gyrus dentelé. Celui-ci envoie massivement ses axones vers la

zone CA3. Puis les axones des cellules pyramidales de la zone CA3 se projettent vers les dendrites des cellules pyramidales de la zone CA1. Celles-ci projettent leurs axones vers le subiculum ou le cortex entorhinal (*Andersen et coll, 2007*).

Des lésions au niveau de l'hippocampe dans les deux hémisphères entraînent de profondes difficultés à former de nouveaux souvenirs (*Di Gennaro et coll, 2006*). Dans une étude de *Al-Amin* et ses collaborateurs (2018) les chercheurs ont comparé les volumes des différentes régions de l'hippocampe de patients atteints de TDAH et de témoins. Dans cette étude de 880 sujets dont 553 individus non atteints et 327 enfants atteints de TDAH ,196 étaient atteints du sous-type TDAH mixte et 131 du sous-type TDAH inattentif. Les chercheurs ont trouvé une réduction significative du volume total de l'hippocampe chez les patients atteints de TDAH de sous-type mixte par rapport aux témoins. Cette réduction était due à une atrophie des champs ammoniens CA1, CA4, de la couche moléculaire, des couches de cellules granulaires du gyrus denté et du subiculum. Au contraire, chez les patients atteints de TDAH de sous-type inattentif, les volumes hippocampiques ne montraient aucune différence significative par rapport aux témoins. D'après *Al-Amin* et ses collaborateurs (2018), cette nette dissociation entre les sous-types inattentif et combiné du TDAH concernant l'hippocampe pourrait contribuer à la compréhension de la physiopathologie du TDAH.

Les observations de *Hoogman* et ses collaborateurs (2017) concernant la réduction du volume de certaines structures cérébrales pourraient être rapprochées des observations d'activité cérébrale faible dans les mêmes structures (*Volkow et coll,* 2011 *et Tajima-Pozo et coll,* 2018). En effet, on a pu montrer grâce à des études utilisant des techniques de tomographie par émission de positons, que dans le TDAH, il existe une diminution des activités dopaminergiques et noradrénergiques cérébrales. Cette faible activité pourrait être liée à des facteurs génétiques (*Purper-Ouaki et coll ,*2010*)*. Nous allons donc aborder ce point dans le chapitre suivant.

2. Les prédispositions génétiques du TDAH.

Le TDAH est considéré comme une maladie héréditaire sur le plan psychiatrique avec un taux de transmission de 70%. En effet, la fréquence du TDAH est 4 fois plus importante chez les parents au premier ou au deuxième degré d'un sujet atteint de TDAH. De plus, lorsque le lien de parenté s'éloigne, la fréquence des individus atteints de TDAH diminue.

D'après une revue de *Purper-Ouaki* et ses collaborateurs (2010), les approches neurobiologiques du TDAH vont dans le sens d'une étiologie hétérogène du trouble, et les facteurs génétiques y tiennent une place importante ; les données actuelles sont en faveur de l'existence de locus multiples, chacun associé à un risque faible, mais aussi d'effets génétiques additifs et d'interactions gène-gène et gène-environnement. Cette revue s'est concentrée sur des études concernant les gènes codants des récepteurs ou des enzymes qui sont impliqués dans les principales transmissions monoaminergiques ayant pour médiateurs : la dopamine (Tableau VI.a), la sérotonine (Tableau VI.b) et la noradrénaline (Tableau VI.c).

D’après une revue de *Mogavero* et ses collaborateurs (2018), la plupart des études concordent en suggérant que ces mutations sont associées à de faibles niveaux de ces trois neurotransmetteurs dans certaines structures du cerveau comme le cortex préfrontal. Dans ce chapitre nous analyserons plusieurs études qui s’intéressent à la concentration de ces neurotransmetteurs et nous verrons en quoi de faibles concentrations de dopamine, sérotonine et de noradrénaline augmentent le risque de développer un TDAH.

a. *le système dopaminergique.*

Tableau VI.a Liste des gènes associés au TDAH.(Purper-Ouaki et coll, 2010).

Système Dopaminergique			
Gène	Allèle à risque le plus etudié	Fonction de la protèine	Confirmé par une méta-analyse
DRD4	- Variant de 7 répétitions d'un VNTR de 48 pb dans l'exon 3 - Polymorphisme dans la région promotrice, allèle 521T>C	Récepteur de la DA	Oui
DRD5	Répétition de dinucléotides à environ 18,5 kb de l'extrémité 5'	Récepteur de la DA	Oui
DRD2/DRD3	Différents allèles étudiés	Récepteurs de la DA	Non
SLC6A3/DAT1	- Variant de 10 répétitions d'un VNTR en 3' UTR - Variant de 3 répétitions d'un VNTR dans l'intron 8 - Polymorphisme dans la région 3'UTR, allèle 328G>A	Transporteur de la DA	Oui
DBH	Polymorphisme d'un site de restriction par Taq1 dans l'intron 5 Enzyme responsable de la conversion de DA en NA Oui MAO-A Variant de 4 ou	Enzyme responsable de la conversion de DA en NA	Oui
MAO-A	Variant de 4 ou 5 répétitions d'un VNTR de 30 pb dans la région promotrice	Dégrade NA, DA et 5-HT	Non
COMPT	Polymorphisme de Val108Met qui engendre une forme de l'enzyme de basse/haute activité	Catalyse une étape-clé de la dégradation de la DA et des catécholamines	Non

La dopamine ou 3,4-dihydroxyphenethylamine est un neurotransmetteur, c'est à dire une molécule biochimique qui permet la communication au sein du système nerveux ; la dopamine influe directement sur le comportement et renforce les actions habituellement bénéfiques comme la prise alimentaire en provoquant la sensation de plaisir, ce qui active ainsi le système de récompense. Elle est donc indispensable à la survie de l'individu. Plus généralement, elle joue un rôle dans la motivation et la prise de risque. La dopamine exerce ses effets en se liant aux récepteurs membranaires et en les activant. Cinq sous-types de récepteurs de la dopamine ont été identifiés, marqués de D1 à D5. (*Grandy et coll, 2016*). Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), ils exercent leurs effets en se couplant à des protéines G trimériques qui, en activant des effecteurs, régulent la formation de seconds messagers et initient des voies de signalisation à l'origine de la réponse cellulaire. Ces récepteurs peuvent être divisés en deux familles, appelées D1-like et D2-like. Les récepteurs D1-like sont couplés à la voie de l'andénylate cyclase. Leur activation conduit à une augmentation des taux d'AMP cyclique et une activation de la protéine kinase A qui favorise l'ouverture des canaux sodiques et la fermeture des canaux potassiques. Il s'ensuit une dépolarisation des neurones postsynaptiques favorable au développement du potentiel d'action. L'activation de type D2 (D2, D3 et D4) produit l'effet inverse, car ce sont des RCPG, qui bloquent l'activité de l'adénylate cyclase. Les récepteurs D1 sont les récepteurs dopaminergiques les plus nombreux du système nerveux humain, suivie des récepteurs D2 ; et des récepteurs D3, D4 et D5 qui sont présents à des niveaux significativement inférieurs (*Beaulieu et coll, 2011*). La dopamine est fabriquée dans les cellules nerveuses situées dans l'aire tegmentale ventrale et est libérée dans le noyau accumbens et le cortex préfrontal. Comme nous l'avons vu précédemment, ces structures sont impliquées dans le circuit de la récompense et dans le TDAH.

L'implication des récepteurs dopaminergiques dans le TDAH a été confirmée par une étude cas-témoins de *Kopecková* et ses collaborateurs (2008). Dans cette analyse, des mutations ont été retrouvées pour le gène DRD2 et DRD3 qui codent les récepteurs D2 et D3 de la dopamine. Leur stimulation se traduit par une rétroaction négative à la fois sur l'activité électrique des neurones dopaminergiques et sur la libération de dopamine à partir des terminaisons axonales. Les chercheurs ont constaté que les mutations des gènes DRD2 et DRD3 conduisaient à une diminution du nombre de récepteurs D2 et D3 dans le noyau caudé et le mésencéphale.

De plus d'après une revue de *Del Campo* et de ses collaborateurs (2011), en plus des récepteurs D2 et D3, le transporteur de la dopamine (DAT) est aussi impliqué dans le TDAH. Le DAT codé par le gène SLC6A3, est une protéine membranaire qui capte la dopamine de la fente synaptique vers le cytosol. Cette recapture de la dopamine via le DAT fournit le principal mécanisme par lequel la dopamine est éliminée des synapses. Dans cette revue, *Del Campo* et de ses collaborateurs (2011), explique qu'étant donné que le transporteur DAT est la principale cible des médicaments stimulants, les études de neuro-imagerie dans le TDAH se sont initialement concentrées sur le rôle de ce transporteur. Cela a conduit à constater que les patients atteints de TDAH ont une densité augmentée de DAT (Spencer et coll, 2005). Mais cette idée a récemment été contestée par un ensemble d'études TEP cas-témoins menées chez des patients adultes atteints de TDAH qui n'avaient pas encore reçu de traitement médicamenteux (Volkow et coll, 2007, Volkow et coll, 2009). Ces études ont montré que le

TDAH était associé à une disponibilité réduite des récepteurs D2, D3 et du DAT dans les régions sous-corticales de l'hémisphère gauche, y compris dans le noyau accumbens, le noyau caudé et le mésencéphale. D'après Volkow et ses collaborateurs 2007, Ces résultats contradictoires s'expliquent par le fait que dans les autres études (Spencer et coll, 2005), les patients étaient déjà traités par des médicaments psychostimulants ce qui aurait modifié l'évaluation de la distribution du transporteur DAT des patients. Un autre argument de Volkow et ses collaborateurs 2007 est que les différences génétiques n'ont pas été prises en compte dans les précédentes études sachant par exemple que les niveaux de DAT sont déterminés par un polymorphisme du gène DAT1 ; ces différences génétiques pourraient expliquer des résultats contradictoires selon les études (*Krause et coll,* 2008, *Bowton et coll,* 2010).

L'implication des dérégulations nigrostriatales dans les effets thérapeutiques des stimulants est particulièrement intéressante car des modèles animaux TDAH fournissent des preuves d'une hypodopaminergie nigrostriatale (*Damiana et coll, 2003, Viggiano et coll, 2004*). De plus, des études TEP vont dans le sens de cette hypothèse et présentent notamment une réduction à la fois de la synthèse de la dopamine et de la densité du DAT dans le mésencéphale (*Ludolph et coll, 2008, Jucaite et coll, 2005*).

D'après Del Campo et ses collaborateurs (2011), la densité de récepteurs D2 et D3 est relativement élevée dans le striatum, à l'inverse le cortex préfrontal est une zone à faible densité de récepteurs D2 et D3. De ce fait les études de liaison des récepteurs D2 D3 ont porté principalement sur le striatum et moins sur le cortex préfrontal. On peut se demander si les observations faites dans les régions sous-corticales ne sont pas à l'origine d'un déséquilibre entre structures corticales et sous-corticales. En effet, un tel déséquilibre pourrait favoriser une hypoactivité de la transmission catécholaminergique corticale et participer à la physiopathologie du TDAH. Ce déséquilibre entrainerait une transmission inadéquate des catécholamines qui jouerait un rôle clé dans le TDAH. Une hypothèse concernant ce desequilibre des transmissions dopaminergiques a été proposée par *Arnsten* et ses collaborateurs (1998) dans leur étude du cortex préfrontal. Dans cette hypothèse le taux de catécholamines dans différentes structures, comparativement aux performances intellectuelles et notamment la cognition, suivrait une courbe en U inversé (Figure 3). D'après *Del Campo* et ses collaborateurs (2011) cette logique pourrait s'appliquer à d'autres structures.

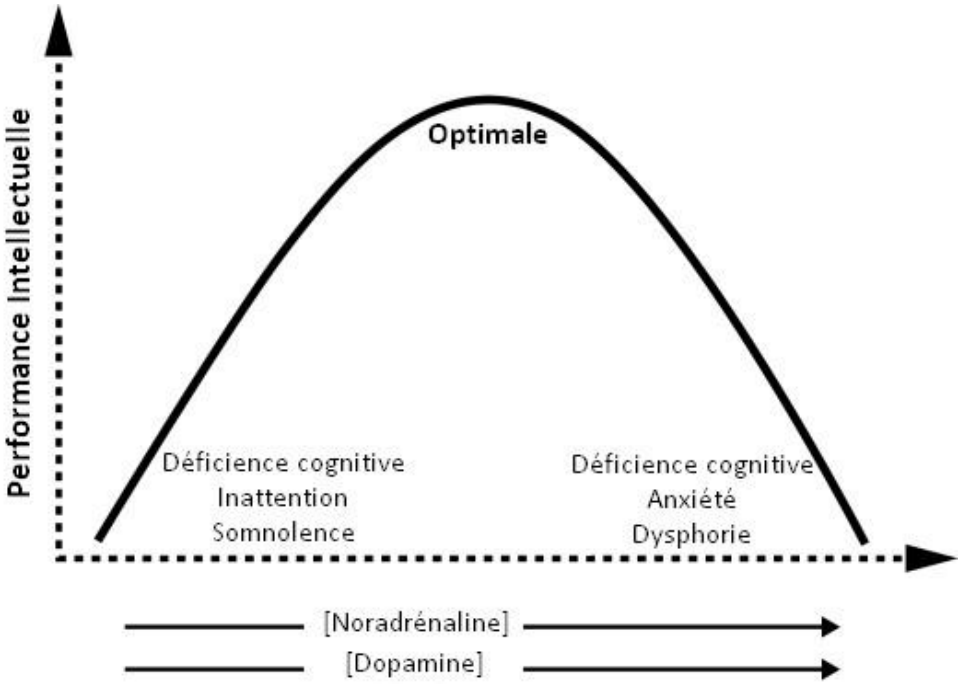


Figure 3 Performances intellectuelles en fonction de la concentration de noradrénaline et de dopamine (Blier et coll, 2011).

Ainsi un taux insuffisant de dopamine synaptique conduirait à des effets délétères sur la cognition et l'attention et des taux excessifs conduiraient à accroître l'anxiété et de ce fait réduiraient aussi les performances cognitives.

Cette hypothèse a des conséquences concernant la compréhension de l'action des psychostimulants chez les patients atteints du TDAH. D'après *Del Campo* et de ses collaborateurs (2011), l'efficacité des psychostimulants serait lié à son action sur le réseau nigrostriatal. Le mésencéphale, via ses connexions avec le striatum, permet une circulation de l'information et les autorécepteurs somatodendritiques D2 et D3 situés sur les neurones dopaminergiques du mésencéphale jouent un rôle important dans la régulation de la synthèse et de la libération de dopamine. En effet ces autorécepteurs, en présence de concentrations élevées de dopamine, exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération de la dopamine. Selon ce mécanisme de rétroaction négative, les psychostimulants qui augmentent les niveaux synaptiques de dopamine endogène, atténuent l'activité basale des neurones dopaminergiques. La façon dont ce mécanisme de régulation module les effets thérapeutiques des médicaments psychostimulants dans le TDAH n'est pas encore clairement élucidée. Mais *Volkow* et ses collaborateurs (2009) ont suggéré que l'augmentation de la dopamine endogène liée au blocage du DAT par le Méthylphénidate atténuerait le bruit de fond de la transmission dopaminergique et ainsi, augmenterait le rapport signal / bruit des cellules striatales, améliorant ainsi la transmission dopaminergique, notamment dans le striatum, ce qui améliorerait l'attention et les performances cognitives avec une réduction de l'hyperactivité engendrée par l'inattention.

Cette hypothèse selon laquelle le taux de catécholamines suivrait une courbe en U inversé permet d'expliquer pourquoi le methylphenidate entraine une amélioration de l'attention chez les sujets non atteints. En effet si le methylphenidate entraînait une simple augmentation des taux de dopamine et de noradrénaline, il conduirait à accroître l'anxiété et

de ce fait, il réduirait les performances cognitives. Mais en pratique, il augmente l'attention et les performances cognitives chez les patients souffrant du TDAH car il permet de restaurer les taux synaptiques de dopamine. Chez les sujets non atteints, il augmente aussi l'attention et les performances cognitives mais induit de l'hyperactivité (*Wilens* et coll, 2008). Cet élément tend à montrer que le méthylphénidate entraînerait une amélioration de la transmission dopaminergique.

b. *le système sérotoninergique.*

Tableau VI.b Liste des gènes associés au TDAH. Revue MEDECINE/SCIENCES "Neurobiologie du trouble déficit de l'attention/ hyperactivité" (Purper-Ouaki et coll, 2010).

Système sérotoninergique			
Gène	Allèle à risque le plus etudié	Fonction de la protèine	Confirmé par une méta-analyse
HTR1B	SNP (861G>C) exon 1 Récepteur de 5-HT Oui, OR = 1,11 [42] OR = 1,35 [44] HTR2A Polymorphismes T102C,	Récepteur de 5-HT	Oui
HTR1A	Polymorphismes T102C, G1438A, His452Tyr	Récepteur de 5-HT	Non
SLC6A4/5HTT	Polymorphisme d'insertion/délétion de 44 pb (HTTLPR) dans la région promotrice	Transporteur de 5-HT	Oui
TPH-2	Différents SNP	Enzyme limitante dans la synthèse de 5-HT	Non

La sérotonine ou la 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur. Il agit en tant que contributeur aux sentiments de bien-être et de bonheur, bien que sa fonction biologique

réelle soit complexe et multiforme, modulant la cognition, le système de récompense, l'apprentissage, la mémoire et de nombreux processus physiologiques tels que les vomissements et la vasoconstriction *(Young 2007)*. Le manque de sérotonine est connu pour être impliqué dans la dépression, mais ce manque est aussi associé à une augmentation des comportements agressifs.

D'après une revue de *Seo* et ses collaborateurs (2008), un faible taux de sérotonine dans le liquide cérébrospinal, est associé à une augmentation de l'agressivité et de l'impulsivité chez l'adulte. Cette revue explique que la sérotonine a une action inhibitrice dans le cerveau et qu'elle est profondément impliquée dans la régulation des émotions et du comportement, y compris l'inhibition de l'agressivité. La dysfonction sérotoninergique a été associée de manière fiable à des comportements agressifs chez les animaux et les humains. Chez les primates non humains, de faibles niveaux de métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) dans le liquide cérébrospinal, ont été associés à une incidence accrue de comportements impulsifs et agressifs. Chez l'Homme, une faible concentration de sérotonine dans le cortex préfrontal a été associée à une augmentation des comportements agressifs (*Coccaro et coll, 2015*). Etant donné que l'agressivité fait partie de la triade de symptôme du TDAH, il est logique que les chercheurs se soient intéressés aux gènes qui interviennent dans la transmission sérotoninergique et leur éventuel rapport avec le TDAH.

Une étude de *Guimarães* et ses collaborateurs (2009*)* a montré que les mutations du gène HTR1B codant le récepteur 5-HT1B sont impliquées dans le TDAH. Des études chez la Souris ont révélé que la délétion du gène codant le récepteur 5-HT1B provoque une hyperactivité, augmente l'activité exploratoire et le comportement agressif, ce qui suggère un rôle possible de ce récepteur dans l'hyperactivité et l'agressivité retrouvées dans le TDAH. Dans une autre étude de *Park* et ses collègues de 2015 qui a inclus 102 enfants atteints de TDAH, il a été observé que la méthylation du gène SLC6A4 qui code le transporteur de la sérotonine (SERT) entraîne une diminution de l'épaisseur corticale dans les régions occipito-temporales droites, ce qui laisse à penser que les transmissions sérotoninergiques auraient un rôle dans la physiopathologie de la maladie. Mais d'après une revue sur le rôle du transporteur de la sérotonine dans les pathologies psychiatriques (*Spies et coll, 2015*), la seule étude cas-témoins se basant sur une technique de tomographie à émission de positons pour évaluer la quantité de transporteurs de la sérotonine, chez les patients TDAH, n'a pas permis de montrer de différence significative entre les patients TDAH et les sujets non atteints (*Karlsson et coll, 2013*).

c. *Le Système Noradrénergique.*

Tableau VI.c Liste des gènes associés au TDAH. Revue MEDECINE/SCIENCES "Neurobiologie du trouble déficit de l'attention/ hyperactivité" (Purper-Ouaki et coll, 2010).

Système Noradrénergique			
Gène	Allèle à risque le plus etudié	Fonction de la protèine	Confirmé par une méta-analyse
ADRA2A	SNP dans la région promotrice, allèle 1291C>G	Récepteur de la NA	Non
ADRA2C	Répétition de dinucléotides à environ 6 kb du gène	Récepteur de la NA	Non
SLC6A2/NET	Divers SNP (introns 7, 9, 13 ; exon 9)	Transporteur de la NA	Non

Concernant la noradrénaline :

La noradrénaline joue un rôle clé dans l'attention et la vigilance et est impliquée dans la physiopathologie du TDAH (*Sergeant et coll, 2003*). Au niveau du système nerveux central, la noradrénaline libérée par le locus coeruleus a une influence sur différentes fonctions cérébrales : elle améliore le traitement des informations sensorielles, augmente l'attention, améliore la mémoire de travail, la formation et la récupération de la mémoire à long terme (*Sara 2015*). Cet impact de la noradrénaline sur l'attention explique pourquoi les chercheurs se sont intéressés aux mutations qui ont une influence sur le système noradrénergique.

La méthylation du promoteur du gène SLC6A2 codant le transporteur NET de la noradrénaline est impliquée dans le développement du TDAH. Il s'agit de polymorphismes qui conduisent à la production amplifiée d'un récepteur fonctionnel. C'est ce que nous montrent les auteurs d'une étude de *Sigurdardottir* et ses collaborateurs (2019). Ces derniers se sont intéressés au transporteur de noradrénaline (NET) qui présente un intérêt particulier car il est l'une des principales cibles des psychostimulants, qui sont la première ligne de traitement de la maladie. Dans cette étude, les chercheurs ont déterminé les différences possibles causées par la méthylation de l'ADN du promoteur NET entre les patients atteints de TDAH et les sujets contrôles. Les niveaux de méthylation de l'ADN dans la région promotrice du gène codant le NET ont été déterminés chez des groupes de 18 patients atteints de TDAH et de 18 témoins. Les chercheurs ont utilisé une technique de tomographie à émission de positons avec un radio-ligand pour quantifier le NET dans plusieurs zones du cerveau in vivo. Les analyses ont révélé des différences significatives des niveaux de méthylation NET sur plusieurs sites de

cytosine – phosphate – guanine (CpG) entre les 2 groupes avec une hyperméthylation retrouvée chez les patients atteints de TDAH. Chez les patients atteints de TDAH, une corrélation négative entre la méthylation des sites CpG et la distribution du NET dans le thalamus, locus coeruleus et les noyaux de raphé a été détectée, indiquant que l'hyperméthylation des sites du promoteur conduit à restreindre la production de NET chez ces patients. Les résultats suggèrent donc que des phénomènes épigénétiques (stress oxydatif, inflammation, alcool…) pourraient contribuer à réguler la synthèse du NET et influer sur la pathologie.

Etant donné que la dopamine a une plus grande affinité pour les transporteurs de noradrénaline (NET) que pour le transporteur DAT (*Morón et coll, 2002*), on peut donc supposer que les perturbations du transporteur NET observées induisent une diminution non seulement de la noradrénaline extracellulaire mais aussi de la dopamine extracellulaire dans le cortex préfrontal.

En résumé, dans ces différentes études, on retrouve l'idée qu'un déséquilibre des transmissions dopaminergiques et noradrénergiques est l'une des causes des symptômes du TDAH. Nous verrons dans le chapitre sur la prise en charge médicamenteuse, que l'hypothèse d'un hypofonctionnement des voies dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique est en accord avec la base des stratégies thérapeutiques adoptées en matière médicamenteuse et on utilise actuellement des médicaments qui réhaussent ces transmissions. Par exemple, le méthylphénidate, les amphétamines et l'atomoxétine augmentent la transmission des voies dopaminergiques ou noradrénergiques dans le cortex préfrontal, alors que la guanfacine stimule directement des récepteurs de la noradrénaline : les récepteurs α2A postsynaptiques.

3. Les hypothèses étiologiques du TDAH.

Comme nous l'avons vu précédemment, le TDAH est une pathologie mettant en jeu des processus neurobiologiques dans lesquelles les catécholamines jouent un rôle prépondérant. Ces processus ont des répercussions sur le plan fonctionnel en particulier au niveau du cortex préfrontal. Ces observations factuelles ont donné lieu à plusieurs théories sur l'éthologie du TDAH qui sont développées dans une revue de *Gonon* et ses collaborateurs (2010).

a. L'hypothèse dopaminergique

Cette hypothèse de l'étiologie du TDAH part des observations concernant les traitements du TDAH. Il est indiscutable que les psychostimulants comme les amphétamines et le méthylphénidate soulagent les symptômes de la plupart des patients souffrant du TDAH, et nous verront dans la partie consacrée au traitement que ces deux psychostimulants inhibent la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Ils augmentent ainsi le taux extracellulaire

de dopamine et favorisent donc la neurotransmission dopaminergique. Des études imageries fonctionnelles cérébrales montrent chez les patients souffrant du TDAH une activité anormale du noyau accumbens ; cela a été évoqué dans l'étude de *Volkow* et ses collaborateurs (2011). D'autres arguments appuyant cette hypothèse sont d'ordre génétique ; comme nous l'avons vu dans le chapitre précèdent, il existe des associations entre le TDAH et des polymorphismes concernant les gènes codant les récepteurs dopaminergiques et le transporteur de la dopamine. Ces éléments confortent l'hypothèse d'un déficit de dopamine.

Mais cette hypothèse est controversée, même si elle est encore défendue par de nombreux auteurs (*Iversen* et coll, 2007 et *Swanson* et coll, 2007), plusieurs arguments vont à l'encontre de cette théorie (*Gonon* 2009). En effet si les psychostimulants augmentent l'attention chez les enfants souffrant du TDAH, ils l'augmentent aussi chez les sujets non atteints du TDAH (*Wilens* et coll, 2008). De plus, adopter l'hypothèse dopaminergique du TDAH revient à faire un parallèle entre le TDAH et la maladie de Parkinson où un déficit de dopamine a été largement démontré, pourtant les deux pathologies sont complètement différentes. La maladie de Parkinson peut être objectivée chez un patient dès les premiers symptômes par imagerie cérébrale mettant en évidence une diminution importante du nombre de transporteurs de la dopamine dans le noyau caudé, ce qui n'est pas le cas dans le TDAH (*Volkow* et coll, 2007). De plus le comportement moteur des patients dans ces deux pathologies est complètement différent. Et enfin la lévo-dopa est le médicament de référence pour traiter la maladie de Parkinson, mais elle est complètement inefficace dans le TDAH (*Overtoom* et coll, 2003). Ces évidentes différences entre maladie de Parkinson et TDAH remettent en question l'hypothèse qui suggère que le TDAH a pour origine un déficit de dopamine.

b. L'hypothèse noradrénergique

Cette hypothèse, comme la précédente se base sur les observations faites à partir des traitements du TDAH. D'après *Gonon* et ses collaborateurs (2010), les effets bénéfiques des psychostimulants sur le déficit d'attention pourraient être dus à leur action inhibitrice de la recapture de la noradrénaline plutôt que de la dopamine. En effet nous verrons dans le chapitre consacré au traitement que les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la noradrénaline comme l'atomoxétine ont une efficacité vis-à-vis du TDAH. On peut aussi citer l'exemple de la clonidine, agoniste des récepteurs adrénergiques α_1 et α_2, qui possède aussi une certaine efficacité, alors que ce n'est pas le cas des agonistes dopaminergiques. Les neurones noradrénergiques du locus coeruleus innervent de larges régions corticales et jouent un rôle activateur important dans l'attention. L'innervation du cortex par les terminaisons dopaminergiques est moins dense que l'innervation noradrénergique. Enfin, le niveau extracellulaire de dopamine est fortement régulé dans le cortex par le transporteur de la noradrénaline. Ces données suggèrent que les psychostimulants améliorent l'attention en

augmentant la transmission noradrénergique corticale. On ne peut pas en conclure pour autant qu'un déficit noradrénergique soit, à lui seul, à l'origine du TDAH.

c. *L'hypothèse Catécholaminergique.*

Cette hypothèse est une synthèse des deux précédentes, et part du fait que la dopamine et la noradrénaline sont intrinsèquement liées par des voies neurochimiques, l'hydroxylation de la première donnant la seconde. D'après *Del Campo* et ses collaborateurs (2011), dans le TDAH, un déséquilibre des transmissions dopaminergiques et noradrénergiques jouerait un rôle clé dans le TDAH. En effet ces deux catécholamines jouent un rôle essentiel dans la neuromodulation des circuits fronto-striato-cérébelleux et donc dans les fonctions exécutives dépendantes du cortex préfrontal. Cliniquement cela se manifesterait par un apport excessif d'informations pour les sujets atteints, ce qui entraine des difficultés dans la sélection des informations pertinentes et qui cause la distraction du sujet. Comme nous l'avons vu dans le chapitre précèdent, les niveaux de dopamine et de noradrénaline sont souvent rapportés comme sous-optimaux chez les patients atteints de TDAH ; ces catécholamines représentent une cible clé pour la pharmacothérapie dans le TDAH. D'après *Del Campo* et ses collaborateurs (2011), les concentrations de catécholamines dans le système nerveux suivraient une hypothétique courbe en U inversé. En effet il semblerait que des niveaux optimaux de catécholamines déterminent les performances optimales à l'inverse un manque ou un excès de catécholamines conduirait à des performances altérées. Cette hypothèse a été formulée à l'origine par *Arnsten* et *Goldman-Rakic* en 1998 et concerne la neuromodulation de la dopamine dans le cortex préfrontal, mais D'après *Del Campo* et ses collaborateurs (2011), cela s'applique probablement à d'autres structures comme le striatum. Dans cette hypothèse, les effets cognitifs et comportementaux des médicaments psychostimulants seraient obtenus parce que ces derniers agissent comme des activateurs cognitifs en corrigeant la condition hypo-dopaminergique des sujets atteins de TDAH. Dans l'ensemble, les résultats étudiés dans la revue de *Del Campo* et ses collaborateurs (2011) sont cohérents avec un double rôle de la dopamine et de la noradrénaline dans la physiopathologie du TDAH. Comme nous l'avons vu les concentrations de dopamines et de noradrénalines suivraient une fonction hypothétique en forme de U inversé, et c'est par l'interaction étroite des systèmes dopaminergique et noradrénergique dans les circuits cortico-striataux que les pharmacothérapies pour le TDAH opèrent sur différents processus cognitifs. En effet un nombre croissant de preuves suggèrent que l'augmentation de la dopamine endogène lié à l'action des psychostimulants sur le DAT augmente le rapport signal / bruit des transmissions dopaminergiques et noradrénergiques. Les mécanismes neurochimiques qui sous-tendent cet effet fonctionnel restent à élucider. Ces actions pourraient bien être responsables de différents effets thérapeutiques du méthylphénidate, alors que des agents plus sélectifs tels que l'atomoxétine, qui est vraisemblablement dépourvue d'activité striatale significative, pourrait ne pas exercer une telle gamme d'effets.

d. *L'hypothèse neurodéveloppementale*

Bien que l'hypothèse développementale du TDAH soit déjà ancienne, elle a été relativement peu testée car elle requiert des études longitudinales où les mêmes sujets sont examinés à plusieurs années d'intervalle. Une étude en imagerie cérébrale structurale a donné des résultats intéressants (*Shaw et coll, 2007*). En temps normal l'épaisseur de la matière grise corticale évolue au cours de l'enfance et de l'adolescence : suivant les structures corticales, elle atteint son maximum entre 7 et 13 ans puis diminue ensuite à l'adolescence. Cette évolution est plus précoce d'un à deux ans chez les filles que chez les garçons (Lenroot et coll, 2007). *Shaw* et ses collaborateurs (2007) ont aussi montré que ce développement cortical était retardé d'environ trois ans chez les enfants souffrant du TDAH. L'hypothèse développementale ne se résume pas à ces observations anatomiques. De nombreux facteurs environnementaux et notamment épigénétiques comme des méthylation de l'ADN peuvent perturber le développement des fonctions cérébrales, particulièrement aux âges critiques de la petite enfance et de l'adolescence et des facteurs génétiques encore inconnus prédisposant ou protecteurs jouent aussi un rôle. Chez l'Homme, *McGowan* et ses collaborateurs (2009) ont analysé qu'un environnement parental inapproprié en début de vie pouvait perturber le comportement et le développement cérébral à l'âge adulte et que ces perturbations étaient transmissibles aux générations suivantes (*Meaney* 2001). D'après *McGowan* et ses collaborateurs (2009), la maltraitance infantile a une influence sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui est activé par les événements stressants provoquant une libération de cortisol ayant pour cibles le récepteur des glucocorticoïdes. Dans cette étude les chercheurs ont donc examinés les différences épigénétiques concernant le promoteur du récepteur des glucocorticoïdes neuronaux (NR3C1) chez des patients ayant des antécédents de maltraitance infantile.

Les résultats indiquent que l'expression du gène hippocampique NR3C1 est diminuée dans les échantillons de patients ayant des antécédents de maltraitance infantile par rapport aux échantillons témoins. Ainsi ces résultats suggèrent que les changements dans l'expression des récepteurs des glucocorticoïdes sont étroitement associés à des antécédents de maltraitance infantile.

De plus en plus d'études soulignent l'importance des phénomènes d'épigénétiques dans le développement du TDAH de l'enfant (*Walton* et coll, 2017) on peut citer l'exemple de l'hyperméthylation du promoteur du gène SLC6A2 que nous avons évoqué dans le chapitre sur les prédispositions génétiques.

I.7.Prise en charge non médicamenteuse du TDAH.

La prise en charge du TDAH par les médicaments doit toujours être précédée par une prise en charge non médicamenteuse. Elle s'appuie sur plusieurs types de psychothérapies :

- La thérapie cognitive comportementale (TCC).
- La remédiation cognitive.
- La thérapie interpersonnelle.
- La psychothérapie de soutien.
- Le neurofeedback.

1. La thérapie cognitive comportementale (TCC).

Les psychothérapies cognitivo-comportementales sont séparées en deux grandes approches : cognitive et comportementale

La psychothérapie cognitivo-comportementale a pour but d'atténuer les symptômes afin d'améliorer la qualité de vie de l'enfant et de son entourage (*Auclair et coll, 2016*).

a. Les procédures cognitives.

L'objectif principal de ces thérapies est d'aider l'enfant à adopter des comportements et des modes de pensée plus réfléchis, en apprenant à avoir des réponses plus systématiques et spécifiquement orientées vers les tâches à accomplir ou les problèmes à résoudre.

Il s'agit ici "d'apprendre à apprendre". Elles impliquent l'utilisation de schémas abstraits d'autoapprentissage, ainsi que d'approches plus concrètes, étape par étape. Certaines stratégies peuvent concerner des apprentissages concrets comme le travail scolaire et ainsi aider à résoudre les problèmes dans les interactions sociales. Les procédures cognitives concernent l'entraînement à l'auto-instruction et à la résolution de problèmes, en séances individuelles ou en groupe.

Ces interventions comportent des limites : elles sont chronophages, applicables uniquement aux enfants dont le langage est développé et les résultats obtenus ne sont visibles qu'à court terme, et le plus souvent ne persistent pas après l'arrêt du traitement. De plus, les techniques apprises par l'enfant lors de ces séances ne sont pas toujours transposables dans d'autres environnements que le milieu scolaire.

b. Les procédures comportementales.

Le premier objectif des thérapies comportementales consiste en l'utilisation de systèmes de récompenses pour aider le patient à améliorer ses comportements. Le but de la thérapie est d'aider le patient à focaliser son attention, et à contrôler son impulsivité. Ces récompenses peuvent prendre la forme, de petits cadeaux, de félicitations pour l'enfant, ou de temps de loisir supplémentaire. Le choix doit être spécifique, adapté à l'intérêt de l'enfant et des parents. Un autre aspect des thérapies comportementales repose, de manière complémentaire, sur l'utilisation de conséquences négatives : moins utilisées, mais utiles notamment dans le cas de troubles impulsifs, perturbateurs ou offensifs envers l'entourage. Les conséquences négatives peuvent impliquer des réprimandes verbales ou le retrait d'éléments de récompense. Un autre aspect des thérapies comportementales est la soustraction de l'enfant à l'attention des autres (parents, fratrie, etc.) dans le cas où des comportements inappropriés seraient provoqués par la présence de l'entourage. Ces périodes ont pour but « l'extinction » des dits comportements sous peine de reprise des techniques de conséquences négatives. Les interventions comportementales peuvent être mises en place à n'importe quel âge. Elles nécessitent d'être adaptées à l'individu, sur la base de récompenses ou de conséquences positives, ou même de systèmes de points ou de jetons (*Rachman* 2015).

Une étude de *Sprich* et ses collaborateurs (2016) a évalué la TTC chez des adolescents. Pour cela, les chercheurs ont sélectionné des adolescents âgés de 14 à 18 ans, présentant des symptômes de TDAH malgré un traitement médicamenteux stable. Ces adolescents ont été assignés au hasard pour recevoir une TCC. Par la suite, tous les sujets ont été évalués par le ADHD rating scale-IV au bout de 4 mois de thérapie. Les scores évalués chez les adolescents ayant suivi une TTC étaient en moyenne plus faibles comparés aux adolescents qui n'avaient pas suivi cette thérapie.

2. La remédiation cognitive.

La remédiation cognitive est définie comme un service systématisé et fonctionnel d'activités thérapeutiques basées sur l'évaluation et la compréhension des déficits comportementaux et cérébraux du patient.

Ces approches sont variées et peuvent inclure :

- Le renforcement, la consolidation, ou le rétablissement de schémas comportementaux précédemment acquis.
- L'établissement de nouveaux schémas d'activités cognitives par des mécanismes cognitifs compensatoires pour les systèmes neurologiques altérés.
- L'établissement de nouveaux schémas d'activités à travers des mécanismes compensatoires externes tels que la structuration et le support de l'environnement.
- De permettre à la personne de s'adapter à son déficit cognitif afin d'améliorer son niveau de fonctionnement général et sa qualité de vie, et ce même s'il n'est pas possible de modifier ou de compenser directement les altérations cognitives.

Concrètement, la remédiation cognitive consiste en la réalisation répétée de divers exercices avec une difficulté croissante. Par exemple si l'enfant arrive à se concentrer 5 minutes sur un exercice pour l'école, il sera récompensé, et pour la prochaine séance il sera récompensé s'il atteint les 7 minutes de concentration. Ces exercices visent à améliorer la mémoire de travail, les capacités d'inhibition, de flexibilité mentale, d'attention divisée.

3. La thérapie interpersonnelle.

Au départ, la thérapie interpersonnelle est une technique qui a été développée par Gerald Klerman dans le cadre de la recherche sur le traitement de la dépression de l'adulte dans les années 1970.Cette approche repose essentiellement sur le postulat que les troubles psychiatriques comme la dépression surviennent généralement dans un contexte social et interpersonnel particulier. Ces domaines problématiques seront l'objet de la thérapie, qui est fondée sur la théorie de l'attachement conceptualisée par John Bowlby (*Bacciagaluppi 2015*)

Ainsi, l'objectif de cette approche consiste à amener le patient à :

- Comprendre de quelle façon l'apparition et la variation de l'intensité de ses symptômes dépressifs sont reliées à ce qui se passe dans sa vie.
- Trouver des moyens de résoudre ses difficultés relationnelles, démarche qui procure un soulagement des symptômes dépressifs.

Lorsque l'on applique cette technique au TDAH, le but est de faire connaitre au patient les particularités interpersonnelles inhérentes au TDAH pour mieux les gérer (*Lavigne et coll, 2016*).

4. La psychothérapie de soutien.

Son but est de « renforcer les compromis adaptatifs ». Cette technique est basée sur la psycho-rééducation et la désignation, au préalable, de symptômes du TDAH. Dans cette thérapie, les symptômes vont être pris pour cible. Son approche thérapeutique se fait sur des suivis brefs, c'est-à-dire sur une vingtaine de séances environ. La psychothérapie de soutien prendra en compte le symptôme et utilisera plutôt le "penser et agir" sur le symptôme (*Freyberger et coll, 1994*).

Concrètement il s'agit ici de thérapie temporaire à la suite d'un évènement particulier, qui peut être mise en place pour d'autres pathologies, par exemple lors d'évènements tragiques. Cette psychothérapie offre un appui et un soutien face à la traversée d'une épreuve, d'un moment critique de la vie. La présence bienveillante du thérapeute, permet au patient d'avoir un espace pour exprimer sa souffrance (*Gentile et coll, 2006*).

5. Le neurofeedback.

Le neurofeedback est une technique développée par des neurophysiologistes à partir de leur connaissance en EEG. Elle permet aux patients de voir en temps réel leurs activités cérébrales à partir de représentations graphiques.

Le visionnage de ses activités cérébrales a pour but de permettre au patient de corriger les anomalies physiologiques qu'il y remarque. En toute logique, ces fonctions neurologiques ne sont pas perçues et ne peuvent pas être contrôlées de manière consciente, mais de nombreuses études ont permis de constater que le patient pouvait être capable de les modifier par la seule force de sa pensée au bout de plusieurs exercices. Une thérapie par neurofeedback comprend une dizaine de séances de 40 minutes environs, cette thérapie n'est pas remboursée par la sécurité sociale en France (*Enriquez-Geppert et coll, 2018*).

Dans le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, l'objectif du neurofeedback est de permettre au patient de rééduquer son cerveau afin d'y modifier les dysfonctionnements causant les handicaps au niveau de l'attention (*Cortese et coll, 2016*). D'après une méta-analyse de *Arns* et ses collaborateurs (2009) le traitement par neurofeedback pour le TDAH peut être considéré comme « efficace et spécifique ».

I.8.Prise en charge Médicamenteuse du TDAH.

Dans ce chapitre nous analyserons les différents traitements médicamenteux du TDAH, le méthylphénidate sera présenté plus en détail dans le chapitre suivant.

Les médicaments de première intention sont les psychostimulants ; actuellement en France, seul le méthylphénidate possède l'AMM dans la prise en charge du TDAH. Il existe aussi d'autres molécules non psychostimulantes qui peuvent être utilisées dans la prise en charge du TDAH. En France, certains de ces médicaments sont disponibles mais sous forme d'ATU nominative (Autorisation Temporaire d'Utilisation). L'arsenal thérapeutique dans d'autres pays est plus étoffé, notamment au Québec. Une association : le Canadian ADHD Resource Alliance a rédigé un guide en 2018 concernant les traitements pharmacologiques du TDAH au Québec (Tableau VII disponible en annexe 1).

Tableau VII : Guide du CADDRA des traitements pharmacologiques du TDAH (2018).

Guide de CADDRA pour les traitements pharmacologiques du TDAH au Québec - 2018

Type de molécule et illustration des comprimés	Caractéristiques	Durée d'action [1]	Posologie de départ [2]	Stratégie d'augmentation selon la monographie	Stratégie d'augmentation selon CADDRA www.caddra.ca	Couverture RAMQ (code)
PSYCHOSTIMULANTS À BASE D'AMPHÉTAMINES						
Dexédrine® comprimés 5 mg **Dexédrine®** spansule 10, 15 mg	Comprimé écrasable [3] Spansule non écrasable	~ 4 h ~ 6 - 8 h	comprimé = 2.5 à 5 mg BID spansule = 10 mg die am	↑ 2.5 - 5 mg par pallier de 7J Dose max./J : (die ou BID) Tous âges = 40 mg	↑ 2.5 - 5 mg par pallier de 7J Dose max./J : (die ou BID) Enfant et adolescent = 20 - 30 mg Adulte = 50 mg	Couvert Couvert
Adderall XR® capsules 5, 10, 15, 20, 25, 30 mg	Granules saupoudrables	~ 12 h	5 - 10 mg die am	↑ 5 - 10 mg par pallier de 7J Dose max./J Enfant = 30 mg Adolescent et adulte = 20 - 30 mg	Enfant : ↑5 mg par pallier de 7J Dose max./J = 30 mg Adolescent et adulte : ↑5 mg par pallier de 7J Dose max./J = 50 mg	Médicament d'exception Enfant-ado : (SN103) Adulte (SN132)
Vyvanse® capsules 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70* mg	Contenu de la capsule soluble dans l'eau, le jus orange et le yogourt	~ 13 - 14 h	20 - 30 mg die am	↑ à la discretion du médecin par pallier de 7J Dose max./J : Tous âges = 60 mg	↑ 10 mg par pallier de 7J Dose max./J : Enfant = 60 mg Adolescent et adulte = 70 mg	Médicament d'exception Enfant-ado : (SN103*) Adulte (SN132*)
PSYCHOSTIMULANTS À BASE DE MÉTHYLPHÉNIDATE						
Méthylphénidate courte action, comprimés 5 mg (générique) 10, 20 mg (Ritalin®)	Comprimé écrasable [3]	~ 3 - 4 h	5 mg BID à TID adulte = considérer QID	↑ 5 - 10 mg par pallier de 7J Dose max./J : Tous âges = 60 mg	↑ 5 mg par pallier de 7J Dose max./J : Enfant et adolescent = 60 mg Adulte = 100 mg	Couvert
Biphentin® capsules 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80 mg	Granules saupoudrables	~ 10 - 12 h	10 - 20 mg die am	↑ 10 mg par pallier de 7J Dose max./J : Enfant et adolescent = 60 mg Adulte = 80 mg	↑ 5 - 10 mg par pallier de 7J Dose max./J : Enfant = 60 mg Adolescent et adulte = 80 mg	Médicament d'exception Enfant-ado : (SN103) Adulte (SN132)
Concerta® comprimés à libération prolongée 18, 27, 36, 54 mg	Comprimé (doit être avalé entier pour conserver le mécanisme de libération intact)	~ 12 h	18 mg die am	↑ 18 mg par pallier de 7J Dose max./J : Enfant = 54 mg Adolescent = 54 mg / Adulte = 72 mg	↑ 9 - 18 mg par pallier de 7J Dose max./J : Enfant = 72 mg Adolescent = 90 mg / Adulte = 108 mg	Médicament d'exception Enfant-ado : (SN103) Adulte (SN132)
Foquest® Capsules 25, 35, 45, 55, 70, 85, 100 mg	Granules saupoudrables	~ 16 h	25 mg die am	↑ 10-15 mg par pallier de 5 J minimum Dose max/J : Adulte = 100 mg	↑ 10-15 mg par pallier de 5 J minimum Dose max/J : Adulte = 100 mg	Programme patient d'exception
NON PSYCHOSTIMULANT - INHIBITEUR SÉLECTIF DU RECAPTAGE DE LA NORADRÉNALINE						
Strattera® (Atomoxetine) Capsules 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg	Capsule (doit être avalée entière pour réduire les effets secondaire GI)	jusqu'à 24 h	Enfant et adolescent = 0.5 mg/kg/J Adulte = 40 mg Die X 7-14 J	Maintenir dose X 7 - 14 j avant d'ajuster : Enfant = 0.8 puis 1.2 mg/kg/J 70 kg ou Adulte = 60 puis 80 mg/J Dose max./J : 1.4 mg/kg/J ou 100 mg	Maintenir dose X 7 - 14 j avant d'ajuster : Enfant = 0.8 puis 1.2 mg/kg/J 70 kg ou Adulte = 60 puis 80 mg/J Dose max./J : 1.4 mg/kg/J ou 100 mg	Médicament d'exception Enfant-ado Patient d'exception Adulte
NON PSYCHOSTIMULANT - AGONISTE SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS ALPHA-2A ADRÉNERGIQUES						
Intuniv XR® (Guanfacine XR) Comprimés à libération prolongée 1, 2, 3, 4 mg	Comprimé (doit être avalé entier pour conserver le mécanisme de libération intact)	jusqu'à 24 h	1 mg die am ou en soirée	Maintenir dose X minimum 7J avant d'ajuster par palier ne dépassant pas 1 mg/semaine Dose max./J : En monothérapie : 6-12 ans = 4 mg, 13-17 ans = 7 mg En traitement d'appoint avec un psychostimulant : 6-17 ans = 4 mg	Maintenir dose X minimum 7J avant d'ajuster par palier ne dépassant pas 1 mg/semaine Dose max./J : En monothérapie : 6-12 ans = 4 mg, 13-17 ans = 7 mg En traitement d'appoint avec un psychostimulant : 6-17 ans = 4 mg	Médicament d'exception Enfant-ado Patient d'exception Adulte

1. Le Méthylphénidate.

Le méthylphénidate est à la fois une phényléthylamine substituée et une méthyl-phénylpipéridine ; c'est l'ester méthylique de l'acide ritanilique. (Figure 4).

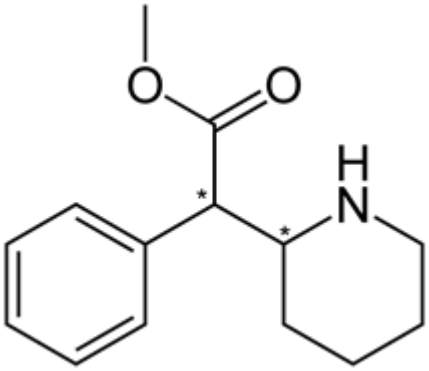


Figure 4 : Structure chimique du Méthylphénidate.

Le méthylphénidate est un inhibiteur mixte de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, possédant une structure amphétaminique mais sans l'effet de libération massive de neuromédiateurs que peuvent avoir les amphétamines. Le méthylphénidate inhibe le transporteur de la dopamine (DAT), et bloque ainsi la recapture pré-synaptique de la dopamine, ce qui augmente les concentrations de dopamine extracellulaire dans le cerveau humain et notamment au niveau du striatum. Conjointement, le méthylphénidate influence le système noradrénergique via une inhibition allostérique des transporteurs pré-synaptiques de noradrénaline (NET). Le mécanisme d'action du méthylphénidate sera présenté de façon plus approfondie dans le chapitre suivant.

2. Les sels d'amphétamines.

En France, la dexamphétamine (commercialisé sous le nom Attentin) dispose d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, et aux Etats-Unis, d'autres psychostimulants à base de sels d'amphétamines sont utilisés, comme la lisdexamfetamine (commercialisé sous le nom de Vyvanse).

Aux Etats-Unis 85% des enfants diagnostiqués TDAH sont sous traitement médicamenteux. Dans 50% des cas, un sel d'amphétamine est utilisé contre seulement 23% des cas pour le méthylphénidate (*Newcorn et coll, 2017*).

Sur le plan pharmacologique, l'amphétamine (Figure 5) peut pénétrer de deux façons dans le neurone dopaminergique présynaptique : soit en passant à travers la membrane neuronale soit en empruntant le DAT.

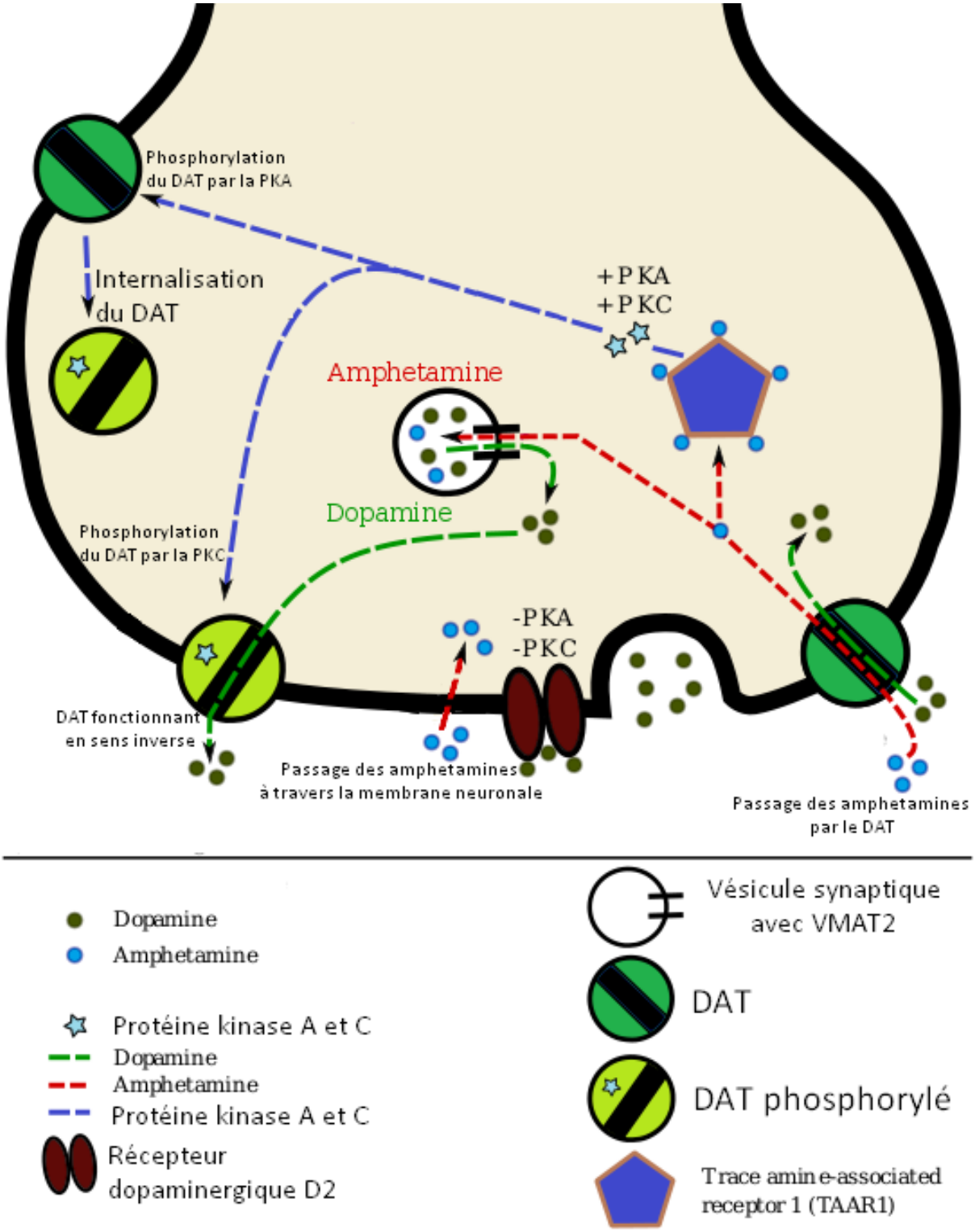


Figure 5 : Mode d'action des amphétamines dans un neurone dopaminergique (Miller et coll, 2011).

Une fois à l'intérieur de la cellule, l'amphétamine pénètre dans les vésicules synaptiques via le transporteur vésiculaire des monoamines 2 (VMAT2) et peut aussi se lier au trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) (Ligne rouge de la figure 5).

Lorsque l'amphétamine pénètre dans les vésicules synaptiques via VMAT2, elle réduit le gradient de pH vésiculaire, ce qui provoque la libération de dopamine (ligne verte de la figure 5) dans le cytosol.

L'amphétamine peut se lier au TAAR1 qui est un RCPG intracellulaire situé au niveau pré-synaptique ; ce récepteur semble jouer un rôle important dans la régulation de la neurotransmission catécholaminergique mais son rôle n'est pas encore bien élucidé. Un mécanisme hypothétique a été proposé dans une revue de *Miller* en 2011. D'après *Miller* les récepteurs TAAR1 sont des RCPG qui peuvent être couplés à la protéine Gs ou à la protéine G13 :

- La stimulation de TAAR1 couplé à la protéine Gs entrainerait l'activation de l'adénylate cyclase, qui va alors produire de l'AMPc, ce qui va activer la protéine kinase A (PKA) (Ligne violette de la figure 5). La PKA phosphorylerait le DAT, ce qui favoriserait l'internalisation du transporteur et l'interruption de la recapture de la dopamine.

- La stimulation de TAAR1 couplé à la protéine G13 entraine l'activation de la phospholipase Cβ. Son activation provoque l'hydrolyse du phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP2) membranaire, ce qui entraine une augmentation de la concentration intracellulaire du second messager : l'inositol trisphosphate (IP3) et de diacylglycérol (DAG). La fixation d'IP3 sur ses récepteurs induit l'activation des canaux calciques des citernes du réticulum endoplasmique, provoquant une sortie de calcium et donc une augmentation de la concentration cytosolique des ions Ca2+. Le DAG, quant à lui, active la protéine kinase C (PKC) (Ligne violette de la figure 5). La PKC phosphorylerait le DAT et inverserait son mode de fonctionnement (le DAT va donc relarguer la dopamine dans la fente synaptique).

En résumé selon cette hypothèse, l'amphétamine pénètre, dans un premier temps, dans les vésicules synaptiques via VMAT2, et provoque la libération de dopamine dans le cytosol. Dans un deuxième temps, la phosphorylation du DAT par la PKA amène le DAT à cesser la recapture de la dopamine, et la phosphorylation par PKC amène le DAT à fonctionner en sens inverse ce qui augmente la libération de la dopamine dans la fente synaptique (*Eiden et coll, 2011 Huang et coll, 2011*). Enfin d'après *Miller* (2011), l'action des amphétamines sur le système noradrénergique serait semblable à celui opéré sur le système dopaminergique. En d'autres termes, l'amphétamine induirait une libération de la noradrénaline via VMAT2, et induirait lors de la stimulation de TAAR1 une phosphorylation du NET, ce qui favoriserait l'internalisation du transporteur, ce qui empêcherait la recapture de la noradrénaline, augmentant ainsi la concentration de noradrénaline dans la fente synaptique. De plus, d'après *Del campo* et ses collaborateurs (2011), la dexamphétamine inhiberait non seulement la recapture de dopamine et de noradrénaline, mais aussi l'activité catabolique de la

monoamine oxydase, ce qui favoriserait d'autant plus une augmentation de concentration de catécholamine dans la fente synaptique.

Une étude comparative a été faite par *Efron* et ses collaborateurs (1997). Cette étude est un essai croisé en double aveugle comparant le méthylphénidate et la dexamphétamine dans un échantillon d'enfants atteints du TDAH. Un total de 125 enfants atteints de TDAH a reçu à la fois du méthylphénidate à la dose de 0,3 mg / kg deux fois par jour et de la dexamphétamine à 0,15 mg / kg deux fois par jour pendant 2 semaines. L'amélioration en moyenne de l'indice d'hyperactivité de l'échelle de Conners était de 2,6 points plus élevés avec le méthylphénidate qu'avec la dexamphétamine.

Les médicaments de seconde intention ne sont pas des psychostimulants et concernent principalement l'atomoxétine (commercialisée sous le nom de Strattera) et la guanfacine (commercialisée sous le nom de Estulic)

3. L'atomoxétine.

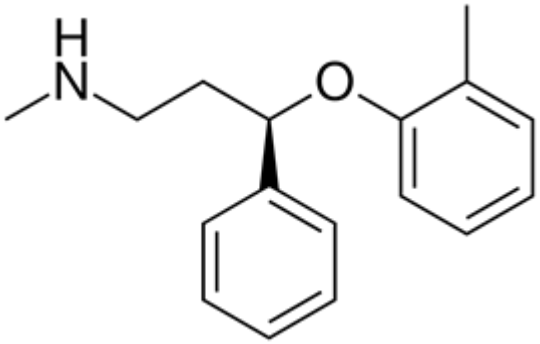


Figure 6 : structure chimique de l'atomoxétine.

L'atomoxétine ou (3R)-N-méthyl-3-phényl-3-(o-tolyloxy)propan-1-amine appartient à la famille des amines (Figure 6). L'atomoxétine est un antidépresseur indiqué chez les personnes atteintes de TDAH, et plus rarement chez les patients atteints de trouble bipolaire. L'atomoxétine a reçu une autorisation de mise sur le marché en France en 2010, mais a été retiré de la vente en France en 2012. L'atomoxétine n'appartient pas à la catégorie des psychostimulants, et est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline.

D'après une étude de screening de *Bymaster* et ses collaborateurs (2002) l'atomoxétine se fixe sur les transporteurs NET, SERT (Tableau VIII).

Tableau VIII : Analyse de la fixation de l'atomoxétine sur les transporteurs des catécholamines (Bymaster et coll, 2002).

Site	Ki (nm)
NET	5
SERT	77
DAT	1451

Pour rappel, l'affinité d'un inhibiteur pour une enzyme est donnée par sa constante d'inhibition Ki, qui représente la concentration en inhibiteur pour laquelle la moitié des sites enzymatiques sont occupés. Ainsi, l'affinité d'un inhibiteur est d'autant plus grande que le Ki est petit.

Les principales actions de l'atomoxétine dérivent de sa fixation sur le NET. Elle agit en inhibant le transporteur présynaptique de la noradrénaline (NET), empêchant ainsi la recapture de la noradrénaline dans le cerveau, dans des régions spécifiques du cerveau, tel que le cortex préfrontal, qui est une structure d'intérêt dans la physiopathologie du TDAH (*Perugi et coll, 2015*).

L'atomoxétine se fixe aussi sur le SERT, mais son statut en tant qu'inhibiteur du transporteur de la sérotonine (SERT), à des doses cliniques chez l'Homme est incertain. En effet, une étude d'imagerie par tomographie par émission de positons sur des singes rhésus a révélé que l'atomoxétine occupait respectivement >90% et >85% des neurones NET et SERT dans le cortex préfrontal. (*Ding et coll, 2014*). Mais plusieurs études de microdialyse chez la Souris et le Rat n'ont pas trouvé d'augmentation de la sérotonine extracellulaire dans le cortex préfrontal après un traitement par atomoxétine. (*Bymaster et coll, 2002 ; Koda et coll, 2010*).

Enfin au vu de sa faible affinité pour le DAT, l'atomoxétine va avoir peu d'impact sur la recapture de la dopamine. D'après *Sauer* et ses collaborateurs (2005), chez le Rat, l'atomoxétine augmente la concentration de dopamine dans le cortex préfrontal mais sans modifier les niveaux de dopamine dans le striatum et dans le noyau accumbens.

Sur le plan pharmacocinétique, d'après l'étude de *Sauer*, l'atomoxétine administrée par voie orale, est rapidement et complètement absorbée au niveau intestinal. Le métabolisme de premier passage hépatique dépend de l'activité du CYP2D6, ce qui entraîne une biodisponibilité absolue de 63% pour les métaboliseurs rapides et de 94% pour les métaboliseurs lents. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 à 2 heures, et la prise de l'atomoxétine avec de la nourriture entraine une diminution de la concentration plasmatique maximale de 10 à 40%.

L'intérêt principal de l'atomoxétine dans le TDAH est que cette molécule n'appartient pas à la catégorie des médicaments stupéfiants et n'est pas un psychostimulant. Cette molécule n'entraine donc pas de dépendance (*Himanshu et coll,* 2013). L'atomoxétine semble être une bonne alternative pour les patients atteints d'un TDAH qui tolèrent mal les traitements psychostimulants. Mais deux ans après la commercialisation de l'atomoxétine, sous le nom

de Strattera, en France, en 2010, ce médicament a été retiré du marché Français, à la suite d'un avis défavorable de la commission de transparence. La commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS), est chargée de rendre aux pouvoirs publics un avis scientifique sur le remboursement des médicaments. Selon l'avis du 19 janvier 2011 l'efficacité de l'atomoxétine est inférieure à celle du méthylphénidate dans la prise en charge du TDAH et de plus cette molécule possède de nombreux effets indésirables rares mais graves (entre 0,1 et 1% des cas d'après les RCP du Strattera), notamment de type cardio-vasculaire comme des tachycardies sinusales et des allongements de l'intervalle QT, et de type psychiatrique avec en particulier un risque suicidaire accru.

Mais dans les études comparées au méthylphénidate, l'atomoxétine a été jugée particulièrement utile dans la gestion de l'anxiété avec un TDAH. En effet, d'après l'étude de *Snircova* et ses collaborateurs (2016), le méthylphénidate entraine une anxiété en début de traitement à l'inverse l'atomoxétine. Alors qu'en cours de traitement, si le méthylphénidate parvient à diminuer l'anxiété, l'effet anxiolytique de l'atomoxétine s'avère plus prononcé. Cela explique pourquoi actuellement, en France, l'atomoxétine dispose d'une ATU pour les cas de TDAH sévères et dans les cas où les effets indésirables du méthylphénidate comme l'anxiété en début de traitement sont trop importants.

4. La guanfacine.

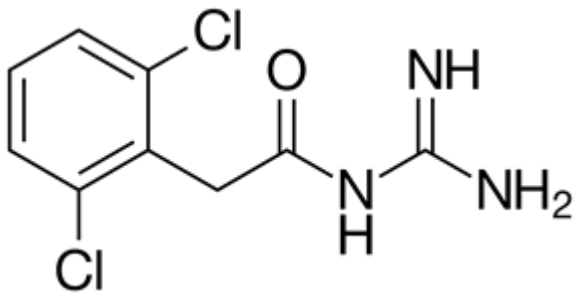


Figure 7 : structure chimique de la guanfacine.

La guanfacine ou *N*-(diaminomethylidene)-2-(2,6-dichlorophenyl)acetamide appartient à la famille chimique des acétamides (Figure 7). Elle est utilisée pour le traitement du TDAH mais aussi pour l'hypertension. La guanfacine n'appartient pas à la catégorie des psychostimulants.

La guanfacine est un agoniste hautement sélectif du récepteur adrénergique α 2A (Tableau IX), avec une affinité négligeable pour tout autre récepteur (*Jasper et coll, 1998*).

Tableau IX : Ki de la Guafancine pour le récepteur adrénergique α2A (Jasper et coll, 1998).

Site	Ki (nm)
Récepteur adrénergique α_{2a}	1,380

D'après *Alamo* et ses collaborateurs (2016), la guanfacine stimule les récepteurs α_{2A} dans le système nerveux central. La simulation d'autorécepteur présynaptique diminue l'activité des

neurones noradrénergiques et ainsi provoque une inhibition du système nerveux sympathique et une réduction de la libération de noradrénaline, responsables d'une diminution de la vigilance, de la nociception et du tonus musculaire ainsi qu'une diminution de la pression systolique et diastolique.

Dans le TDAH, la guanfacine agit sur le cortex préfrontal, elle permet de renforcer l'attention et de diminuer les comportements agressifs. D'après une étude de *Arnsten* en 2010, ces effets sur les fonctions corticales préfrontales sont dus à la stimulation des récepteurs noradrénergiques α_{2A} post-synaptiques situés sur les épines dendritiques des cellules pyramidales. Les récepteurs α_{2A} sont localisés à côté de canaux HCN, canaux ioniques sensibles à l'AMPc qui s'ouvrent en réponse à une hyperpolarisation de la membrane. Ces canaux HCN pourraient s'activer lorsque le potentiel membranaire des cellules pyramidales est au repos, générant un courant Ih capable de court-circuiter les courant synaptiques distaux et donc de réduire l'amplitude et la durée de ces courants. La stimulation de ces récepteurs α_{2A} inhibe la signalisation de l'AMPc, ce qui provoque le blocage des canaux HCN et la dépolarisation de la membrane, renforçant la connectivité dans le cortex préfrontal (*Wang et coll, 2007*) (Figure 8).

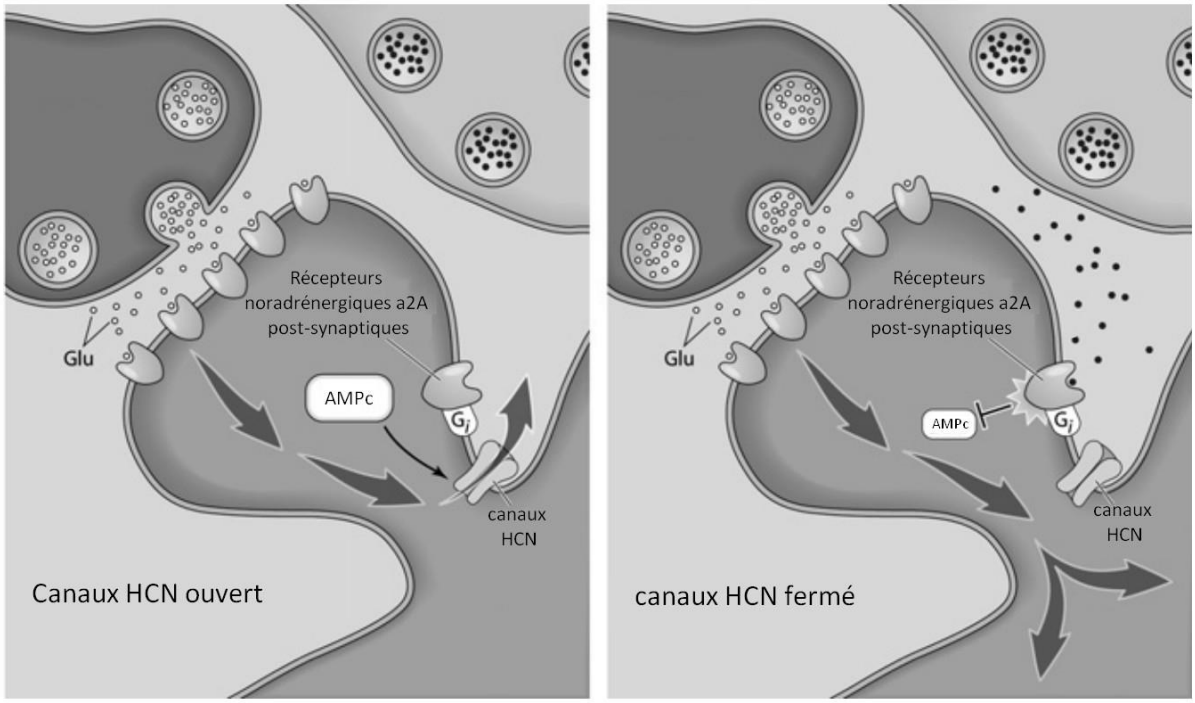


Figure 8 : Conséquence de la stimulation des récepteurs α_{2A} postsynaptique sur sur les courants synaptiques (Wang et coll, 2007)

Cliniquement cette action sur le cortex préfrontal permet une augmentation de l'attention et une diminution du comportement agressif et une diminution de l'anxiété.

En France, la Commission de transparence, dans son avis du 17 mai 2017, considère que le service médical rendu par la guanfacine (commercialisé sous le nom de Intuniv) est faible. Cette décision est liée au faible effet de la guanfacine versus placebo (*Scahill et coll, 2001*) et de son profil de tolérance préoccupant avec notamment des effets indésirables fréquents (1 à 10% des cas) d'après les RCP de l'Inutiv. Ces effets indésirables sont de type neuropsychiatrique comme une diminution de l'appétit, une humeur dépressive, de l'anxiété,

de l'irritabilité, et aussi cardiovasculaire, liés à l'action antihypertenseur du produit avec un ralentissement du rythme cardiaque, une pression artérielle basse, et un risque d'hypotension orthostatique.

Aux États-Unis, la guanfacine est indiquée dans la prise en charge du TDAH sévère en cas d'inefficacité d'un traitement conduit par méthylphénidate en association à des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ou bien en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'égard des autres médicaments. La guanfacine est donc un traitement de dernière intention. Actuellement en France, la guanfacine n'est pas commercialisée.

5. La Clonidine

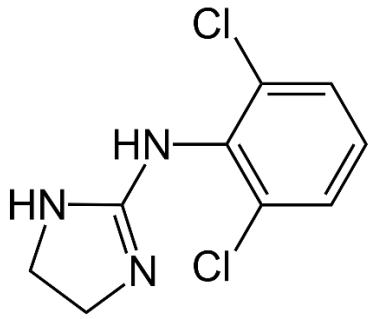


Figure 9 : structure chimique de la clonidine.

La clonidine ou N-(2,6-dichlorophényl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-amine appartient à la famille chimique des acétamides (Figure 9). La clonidine est un médicament agoniste des récepteurs adrénergiques α_1 et surtout α_2 (Tableau X).

La clonidine a été utilisée comme antihypertenseur d'action centrale et commercialisée sous le nom de Catapressan. Par la suite elle a été utilisée comme antalgique et possède des propriétés antipyrétiques (*Mokhtari et coll, 2017)* ; elle a disposé d'une ATU en France pour le TDAH. D'après *Ruiling* et ses collaborateurs de 2017 la clonidine a principalement été utilisée en combinaison avec certains stimulants prescrits chez les patients atteints de trouble du déficit de l'attention.

*Tableau X : Ki de la clonidine pour les récepteurs adrénergiques α2 (*Millan et coll, 2000*).*

Site	Ki (nm)
Récepteur adrénergique α_{1a}	316.23
Récepteur adrénergique α_{1b}	316.23
Récepteur adrénergique α_{1d}	125.89
Récepteur adrénergique α_{2a}	42.92
Récepteur adrénergique α_{2b}	106.31
Récepteur adrénergique α_{1c}	233.1

Comme la principale cible de la clonidine est le récepteur α_{2A} (*Millan et coll,,* 2000), le mode d'action de la clonidine pourrait être similaire. Néanmoins selon *Arnsten* et ses collaborateurs (2010), la clonidine se lie de manière préférentielle aux recepteurs présynaptiques cérébraux comparativement à la guanfacine. D'après la revue de *Arnsten* de *2010,* la clonidine a des actions présynaptiques très puissantes ; elle réduit la libération de noradrenaline et inhibe le déclenchement des neurones noradrenergiques du locus coeruleus. Les récepteurs adrénergique α_{2a} étant couplés à une protéine Gi, leur activation conduit à l'inhibition de l'adénylate cyclase, diminuant la concentration intracellulaire d'AMP cyclique et donc l'activité de la protéine kinase A (PKA) AMPc-dépendante. Une fois stimulés, ces récepteurs présynaptiques exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération de noradrénaline. D'après *Arnsten* cette réduction de la libération de la noradrénaline permet « d'apaiser » un système noradrénergique « hyperactif », ce qui se traduit cliniquement par un effet sédatif, et qui permet de calmer le comportement des enfants surexcités.

Concernant les effets indésirables de la clonidine, les RCP du Catapressan indiquent qu'une sécheresse de la bouche (*Vasseur et coll*, 2017), une somnolence, une hypotension orthostatique et des sensations vertigineuses (*Chiu et coll,* 2018) peuvent toucher jusqu'à 10% des patients. Des troubles du sommeil, des maux de tête, une dépression, une constipation, des nausées et des vomissements concernent 1% à 10% des patients (*Chiu et coll,* 2018). D'après l'avis du 12 décembre 2018 de la commission de la transparence, des événements indésirables sévères, comprenant des cas de mort subite, ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de clonidine avec le méthylphénidate. La sécurité d'emploi du méthylphénidate en association avec la clonidine ou avec d'autres agonistes α_{2a} adrénergiques centraux n'a pas été évaluée de manière systématique.

6. Autres traitements.

D'autres médicaments, comme les antidépresseurs tricycliques ou les IMAO sont utilisé dans la prise en charge des patients TDAH. Ces traitements ont montré des effets positifs sur les symptômes du TDAH. Cependant, leurs effets indésirables et interactions médicamenteuses

bien connues sont un frein à leur prescription dans ce cas, en particulier chez les enfants (*Buoli et coll, 2016*).

On peut citer l'exemple des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la paroxétine ou la venlafaxine. Ces composés compensent le déficit chronique en sérotonine qui est présent dans la physiopathologie du TDAH (*Banerjee et coll, 2015*). Dans une étude randomisée en double aveugle, la paroxétine, administrée à la dose de 40 mg par jour, a amélioré les symptômes de l'humeur mais n'a pas eu d'efficacité clinique sur les symptômes du TDAH (*Weiss et coll, 2006*). En revanche, dans une étude randomisée sur la venlafaxine administrée à la dose de 225mg versus placebo, la venlafaxine s'est révélée plus efficace que le placebo dans l'amélioration, les symptômes du TDAH (*Amiri et coll, 2012*). Ces traitements n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans la prise en charge du TDAH en France, mais ces derniers sont une piste intéressante et pourraient s'avérer utiles dans le traitement du TDAH et de ses comorbidités, en particulier chez l'adulte.

Les recommandations concernant les ISRS dans le TDAH varient d'un pays à l'autre. L'agence Européenne du médicament (European medicines evaluation agency ou EMEA) rappelle que si les antidépresseurs IRS et apparentés sont autorisés, chez l'adulte dans le traitement de la dépression et des troubles anxieux, ils ne sont cependant pas autorisés chez l'enfant et l'adolescent, excepté pour le traitement des troubles obsessionnels compulsifs ou dans certains cas de TDAH. En France, la sertraline et la fluvoxamine possèdent une indication chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs. L'atomoxétine est indiquée dans certains pays de l'Union européenne dans le traitement du TDAH et dispose d'une ATU nominative en France. Le risque de comportement suicidaire et de comportement hostile, mis en évidence chez des enfants et adolescents traités par IRS au cours d'essais cliniques (*Gualtieri et coll, 2006*), conduit l'EMEA à conclure que « les antidépresseurs ISRS et apparentés sont déconseillés chez l'enfant et l'adolescent dans les troubles dépressifs ». Mais dans certains cas, un médecin peut estimer nécessaire de prescrire un antidépresseur, chez un enfant ou un adolescent, sur la base du besoin clinique individuel. La prescription doit alors s'accompagner d'une surveillance étroite du patient et de la recherche d'un comportement suicidaire, particulièrement en début de traitement. En France, chez l'enfant et l'adolescent, seuls les antidépresseurs de type ISRS ont une autorisation de mise sur le marché dans l'épisode dépressif majeur de l'enfant à partir de 8 ans pour la fluoxétine, et dans le trouble obsessionnel compulsif pour la sertraline et la fluvoxamine. Mais il n'y a ni d'AMM ni de recommandation pour le TDAH en ce qui concerne les ISRS.

Partie II Le Méthylphénidate.

II.1. Le Mécanisme d'action du méthylphénidate.

1. Structure et cibles pharmacologiques du méthylphénidate.

Le méthylphénidate est un dérivé de benzylpipéridine et de phénéthylamine qui partage également une partie de sa structure fondamentale avec les catécholamines. Le méthylphénidate est une molécule chirale et les préparations de méthylphénidate contiennent les 2 dérivés suivants :

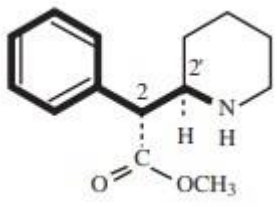


Figure 10a : d-threo-(2R, 2'R)-methylphenidate ou d-MPH.

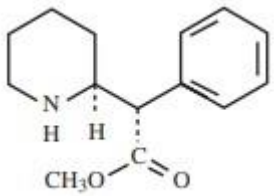


Figure 10b : l-threo-(2S, 2'S)-methylphenidate ou l-MPH.

Le dérivé dextrogyre : le d-threo-(2R, 2'R)-methylphenidate ou d-MPH (Figure 9).

Et le dérivé lévogyre : le l-threo-(2S, 2'S)-methylphenidate ou I-MPH (Figure 10).

Au début de sa commercialisation, le méthylphénidate etait exclusivement disponible sous forme racémique, c'est-à-dire un mélange 50/50 d'isomères dextrogyre et lévogyre. Ce mélange a été largement utilisé pour traiter le TDAH au cours du dernier demi-siècle. Cependant, une formulation contenant uniquement le dérivé dextrogyre d-MPH est devenue disponible pour une utilisation clinique générale en 2002. C'est pour cette raison que les différences pharmacologiques intrinsèques dans les effets du d-MPH et du l-MPH ont fait

l'objet de recherches intenses, et c'est dans cette lignée que s'inscrit l'étude de *Markowitz* et ses collaborateurs (2006). Cette étude réalisée in vitro chez le Rat a montré que le dérivé dextrogyre d-MPH est le seul à posséder une activité pharmacologique. (Voir tableau XI)

Tableau XI : Interaction du méthylphénidate avec les transporteurs DAT,NET et SERT et les RCPG 5-HT_{1A} et 5-HT_{2B} (Markowitz et coll, 2006).

Transporteur	Mesure (Unités)	d-MPH	l-MPH
DAT	K_i (nM)	161	2250
	CI_{50} (nM)	23	1600
NET	K_i (nM)	206	>10000
	CI_{50} (nM)	39	980
SERT	K_i (nM)	>10000	>6700
	CI_{50} (nM)	>10000	>10000
Récepteur couplé aux protéines G	Mesure (Unités)	d-MPH	l-MPH
5-HT_{1A}	K_i (nM)	3400	>10000
	CI_{50} (nM)	6800	>10000
5-HT_{2B}	K_i (nM)	4700	>10000
	CI_{50} (nM)	4900	>10000

Pour comprendre cette étude, il convient de rappeler à quoi correspond la CI50. La concentration inhibitrice 50 (CI50) est une mesure quantitative qui indique quelle quantité d'un médicament est nécessaire pour inhiber à moitié un processus biologique donné. Quand on fait des études de liaison, le processus biologique est la liaison d'un ligand radiomarqué B. La CI50 est donc la concentration du produit A qui permet d'inhiber 50 % de la liaison du ligand B à la cible. Et lorsque l'on connaît le Kd du ligand B, on peut alors évaluer le Ki du produit A. Le Ki permet de déterminer l'affinité du produit A. Et plus le Ki est bas, plus l'affinité du récepteur pour le produit est élevée.

Dans cette étude de liaison *Markowitz* et ses collaborateurs (2006), ont déterminé les valeurs CI50 à du d-MPH et du l-MPH pour les récepteurs

Puis à l'aide de l'équation de Cheng-Prusoff (Figure 11), Les chercheurs ont pu déterminer le Ki des dérivés du MPH, et donc en déduire l'affinité de ces derniers pour ces récepteurs.

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[R]}{K_d}}$$

Figure 11 : équation de Cheng et Prusoff (1973).

Ki = constante de dissociation à l'équilibre pour le compétiteur froid.

Kd = constante de dissociation à l'équilibre pour le ligand radiomarqué (affinité).

[R]= concentration de radio-ligand libre.

Les résultats de l'étude de *Markowitz* et ses collaborateurs (2006) permettent de voir que les principales cibles du méthylphénidate sont les transporteurs DAT et NET ; de plus on peut voir sur le tableau XI que l'affinité du dérivé dextrogyre (d-MPH) sur les principales cibles du méthylphénidate est bien plus intense que celle du dérivé lévogyre (l-MPH).Cette action du méthylphénidate semble être en accord avec la physiopathologie de la maladie dans laquelle la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine sont en faible concentration dans certaines structures cérébrales comme le cortex préfrontal et que cette faible concentration pourrait être la conséquence d'un système de recapture des monoamines trop actif.

Les principaux effets thérapeutiques du MPH sont donc généralement reconnus comme résidant dans l'isomère dextogyre, et sont principalement liés à la fixation du MPH sur les transporteurs DAT et NET (*Bartl et coll, 2017*).

Une revue de *Faraone* (2018) permet de mieux comprendre l'impact de cette fixation du MPH sur ces transporteurs. D'après cette revue, le méthylphénidate via l'inhibition des transporteurs de la dopamine (DAT), bloque la recapture pré-synaptique de la dopamine par un mécanisme allostérique. (Figure 12). Cette inhibition de la recapture de la dopamine, entraîne une hausse significative de la concentration en dopamine extracellulaire dans le cerveau et notamment au niveau du cortex préfrontal (*Volkow et coll, 2002*). Le méthylphénidate se lie aussi au transporteur de la noradrénaline NET et le bloque. Lors du blocage du NET, la recapture de la noradrénaline est arrêtée, sa concentration, dans la synapse augmente et son effet dure plus longtemps. La dopamine a une plus grande affinité pour les transporteurs de la noradrénaline NET que pour le transporteur de la dopamine DAT ; cela a pour conséquence que le blocage du DAT et du NET par le méthylphénidate provoque une augmentation de la concentration de dopamine de 3 à 4 fois plus importante que celle de la noradrénaline dans le striatum et le cortex préfrontal (*Hodgkins et coll,* 2012). Les effets du méthylphénidate sur le TDAH sont attribués à une amélioration de la capacité inhibitrice des circuits fronto-sub-corticaux, c'est à dire que le méthylphénidate provoque l'augmentation de l'activité du cortex médial frontal et du noyau caudé ; ces régions sont

impliquées dans l'inhibition des informations non pertinentes, ce qui permet cliniquement de limiter les informations qui doivent être traitées et donc de focaliser l'attention (*Faraone, 2018)*.

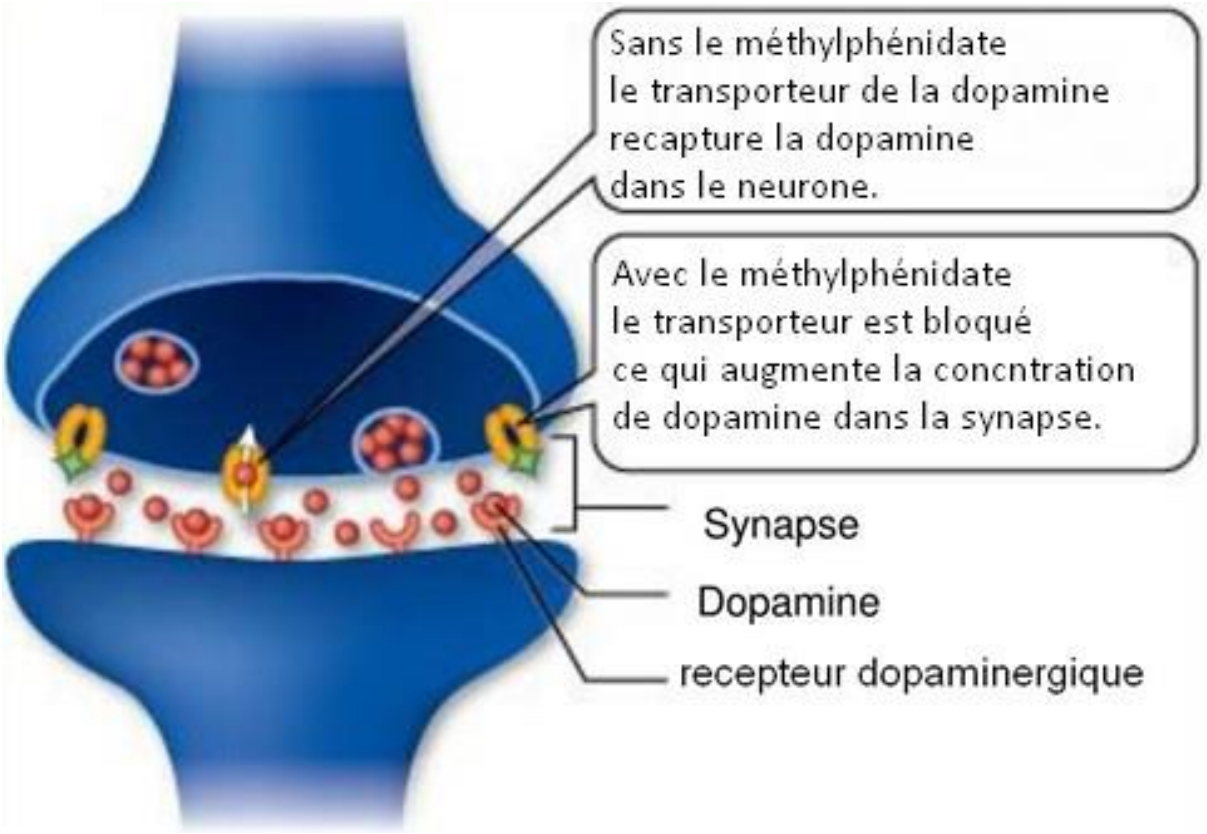


Figure 12 : Mécanisme d'action du Méthylphénidate (University of Utah 2019).

Concernant l'action possible du méthylphénidate sur la transmission sérotoninergique, l'étude de liaison de *Markowitz (2006),* montrait une faible affinité du d-MPH pour les récepteurs 5-HT1A et 5-HT2B (Voir tableau XI). Une étude plus récente de *Fletcher* et ses collaborateurs (2017) a confirmé la faible ? liaison du méthylphénidate aux récepteurs 5-HT1A et 5-HT2B. En outre aucune preuve n'a été trouvée concernant une influence de la stimulation de ces récepteurs par le méthylphénidate sur le plan comportemental. Par conséquent, le méthylphénidate est actuellement considéré comme un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Et c'est ce mécanisme qui serait à l'origine de ses effets thérapeutiques sur le TDAH.

Une étude de *Andrzejewski* et ses collaborateurs (2014) a évalué chez le Rat, l'action du méthylphénidate sur l'attention et la vigilance. Pour cela les chercheurs ont utilisé des rats entrainés à reconnaitre un signal visuel. Dans leur cage, les rats avaient à disposition deux leviers : Une pression du rat sur le levier droit correspondait à la réponse « signal présent », et une pression sur le levier gauche à la réponse « signal absent ». Les réponses correctes ont été renforcées avec deux pastilles de saccharose. Les rats ont commencé à s'entraîner avec

un signal de 4 secondes jusqu'à ce que les performances soient stables, la longueur du signal a ensuite été raccourcie. Dans la phase médicamenteuse de l'expérience, la longueur du signal a été choisie au hasard dans la liste : 0,25 s, 0,5 s, 0,75 s, 1,0 s, 1,5 s et 2,0 s. Par la suite de faibles doses de méthylphénidate entre 0,5 mg / kg et 1,0 mg / kg ont été injectées chez les rats. La dose de 0,5 mg / kg de méthylphénidate a permis, en moyenne, une amélioration de l'attention et la vigilance de 14,51% par rapport au sérum physiologique. D'après les chercheurs, c'est en favorisant la transmission noradrénergique et dopaminergique, que le méthylphénidate permet cliniquement d'améliorer les performances. Ainsi le méthylphénidate, comme les amphétamines induit une vigilance accrue, une amélioration de l'attention et une diminution de la fatigue. Mais l'inhibition comportementale explorée par *Andrzejewski* et ses collaborateurs (2014) n'est pas améliorée dans ce modèle.

Enfin, d'après une méta-analyse se basant sur 18 études portant sur l'efficacité du méthylphénidate chez les adultes (*Castells et coll, 2011*), environ 70% des patients sous méthylphénidate constatent une amélioration des symptômes du TDAH (*Greenhill et coll, 2002*). Les patients sont moins distraits et impulsifs et ont une durée d'attention plus longue. En ce qui concerne les enfants atteints de TDAH, une étude a récemment été faite sur l'efficacité et l'innocuité du comprimé à libération prolongée de méthylphénidate à croquer (*Wigal et coll, 2017*). D'après les auteurs de cette étude, l'utilisation du méthylphénidate permet une diminution des symptômes du TDAH par rapport au placebo et entraine une amélioration des résultats scolaires mais aussi une amélioration des relations sociales avec les autres enfants et les membres de leur famille. Et le méthylphénidate permet d'agir sur la triade de symptômes du TDAH.

Hodgkins et ses collaborateurs (2012) ont comparé l'efficacité du méthylphénidate par rapport aux amphétamines. Dans cette analyse plusieurs essais cliniques randomisés et contrôlés indiquent que le méthylphénidate et les amphétamines ont cliniquement une efficacité similaire. Mais même si l'efficacité médicamenteuse est proche, les mécanismes d'action de ces 2 molécules sont différents.

2. Différences entre le méthylphénidate et les amphétamines.

D'après la revue de *Faraone* (2018), Le méthylphénidate possède une structure amphétaminique, mais ce dernier n'a pas l'effet de libération massive de neuromédiateurs que peuvent avoir les amphétamines.

Le méthylphénidate agit comme un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Les amphétamines agissent aussi comme des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine, mais en plus elles induisent une libération des monoamines cytosoliques dans la fente synaptique. Les amphétamines induisent une libération de la dopamine et de la noradrénaline en inversant le flux des transporteurs DAT et NET via un ensemble divers de mécanismes, notamment passant par l'activation du transporteur vésiculaire des monoamines ou VMAT2. Le VMAT2 est une protéine membranaire qui

transporte la dopamine, la noradrénaline, et la sérotonine depuis le cytosol cellulaire jusqu'aux vésicules synaptiques (*Eiden et coll, 2011*). Dans un premier temps, les amphétamines entraînent la libération de dopamine provenant des vésicules synaptiques dans le cytosol via VMAT2. Par la suite, les monoamines cytosoliques sont libérées dans la fente synaptique. Cette libération des monoamines est possible car les amphétamines inversent le flux des transporteurs DAT et NET (Hodgkins et coll, 2012).

Le méthylphénidate procède “seulement” à un blocage de ces transporteurs, il n'inverse pas le flux de dopamine et de noradrénaline (Figure 13) et de plus, contrairement aux amphétamines, le méthylphénidate a une faible affinité pour le récepteur TAAR 1 (*Berry* 2007). Par ailleurs une étude de 2016 sur le cerveau des drosophiles montre que cette différence de mécanisme d'action entre le méthylphénidate et l'amphétamine a pour résultat que le méthylphénidate inhibe les effets de l'amphétamine sur les transporteurs de monoamine lorsqu'ils sont coadministrés (*Sulzer et coll, 2016*). D’après les auteurs, cette inhibition des effets des amphétamines par le méthylphénidate est liée au fait que les 2 molécules occupent les mêmes sites mais qu’elles n’entrainent pas la même réponse sur ces derniers.

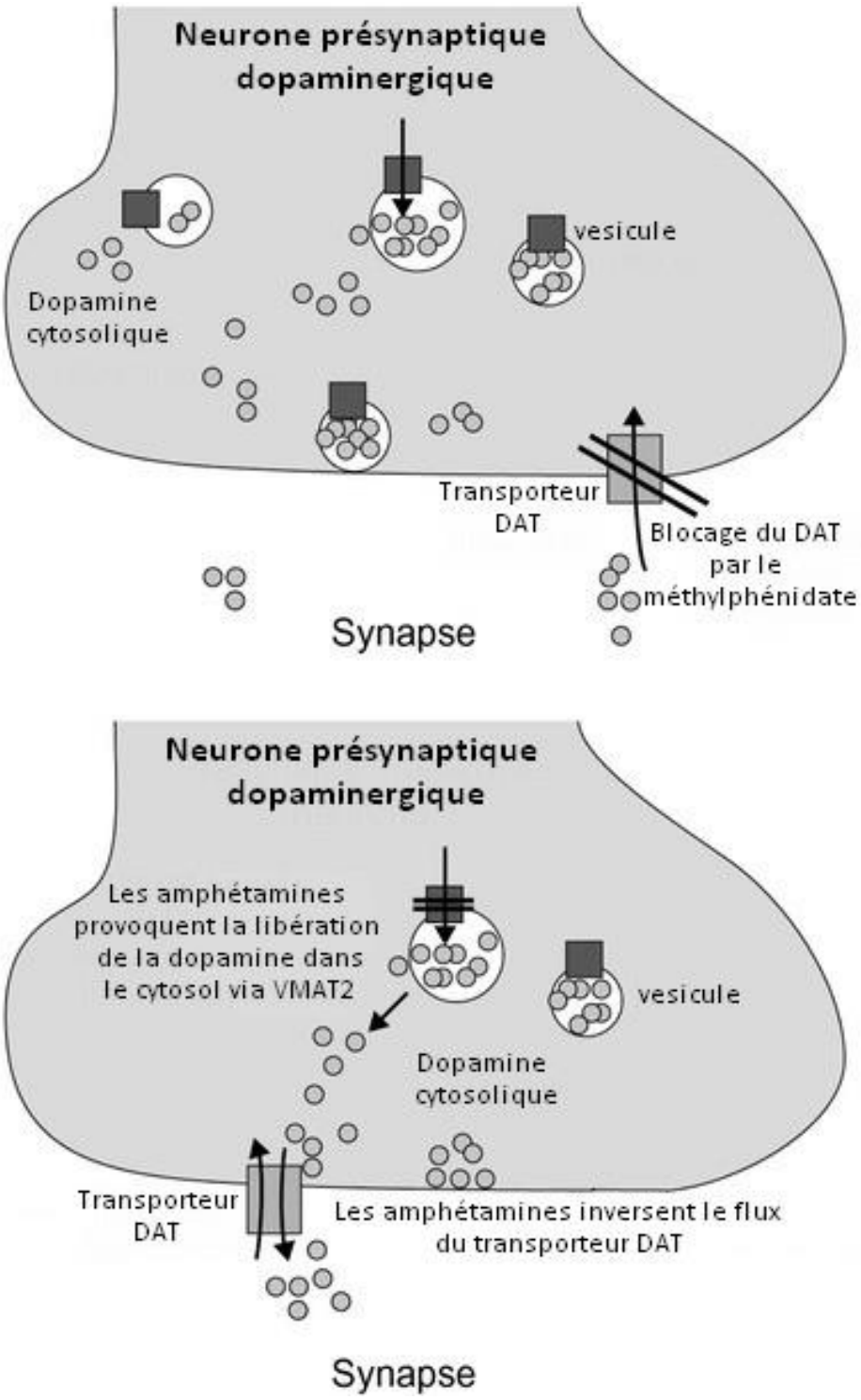


Figure 13 : Mécanisme d'action du méthylphénidate et des amphétamines (Hodgkins et coll, 2012).

En conclusion, le méthylphénidate et les amphétamines constituent les deux thérapies de première ligne contre le TDAH dans le monde. Le méthylphénidate augmente les niveaux extrasynaptiques de dopamine et de noradrénaline en bloquant leur recapture. Alors que les amphétamines inhibent non seulement la recapture de dopamine et de noradrénaline, mais

augmentent également la libération de ces neurotransmetteurs dans l'espace extraneuronal (Figure 13). L'efficacité des médicaments stimulants dans le traitement du TDAH a toujours été d'un grand intérêt théorique en pharmacologie comportementale. Initialement, l'effet calmant des stimulants sur les enfants hyperactifs était considéré comme paradoxal, cependant, l'accumulation de preuves concernant la physiopathologie du TDAH et de ses traitements permet de commencer à trouver des éléments de réponse à ce paradoxe. *Del Campo* (2011) suggère que les effets stimulants aideraient à la régulation des catécholamines, cette dernière suivrait une fonction hypothétique en U inversé, selon laquelle les niveaux optimaux de catécholamines déterminent les performances optimales.

.

II.2. Indication et prescription du méthylphénidate en France.

Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes (D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit STRATTERA).

Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV et doit se fonder sur l'anamnèse, en retraçant les antécédents médicaux, et sur une évaluation complète du patient. Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge. Une prise en charge éducative appropriée est indispensable, et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant devra se fonder sur une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant. Le méthylphénidate devra toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic.

Le rapport de 2017 de l'ANSM mentionne les données d'utilisation du méthylphénidate en France :

La prévalence des patients sous méthylphénidate a augmenté d'environ 4 000 patients par an, avec une augmentation de l'ordre de 20 % entre 2012 et 2014 en lien avec une augmentation du nombre de patient diagnostiqués.

Près de 75 % des utilisateurs sont de sexe masculin ; cela est cohérent avec la prévalence du TDAH. Comme nous l'avons vu 3 patients sur 4 atteints de TDAH sont de sexe masculin (*Rucklidge 2010).*

En termes d'incidence, parmi les 17 361 patients ayant initié un traitement en 2014, les enfants de 6 à 11 ans ont représenté environ la moitié des patients (47 %). Les pourcentages d'initiation de traitement dans les autres groupes ont été : adolescents (26 %), adultes de plus de 30 ans (19 %) et jeunes adultes de 18 à 29 ans (8 %). Les primo-prescriptions effectuées en 2014 ont été réalisées dans deux tiers des cas (69 %) par des médecins hospitaliers, conformément aux recommandations, et dans un tiers des cas (31 %) par des médecins libéraux parmi lesquels 47 % de médecins généralistes et 53 % de spécialistes.

Cela implique que le pharmacien doit rester vigilant et doit procéder à une première délivrance du méthylphénidate uniquement dans le cas où le patient dispose d'une ordonnance hospitalière sécurisée et établie par un spécialiste.

II.3. Les formes disponibles à l'officine en France.

L'efficacité dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité a été démontrée à partir d'une posologie de 0,3 mg/kg/j. La posologie maximale recommandée est de 1 mg/kg/j en 2 ou 3 prises. Le méthylphénidate est disponible sous forme de chlorhydrate de méthylphénidate à libération modifiée.

Les spécialités disponibles en France sont les suivantes :

Le *Medikinet* développé par le laboratoire allemand Medice

- 5 dosages sont disponibles : 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg.

Le *Quasym LP* développé par le laboratoire britannique Shire

- 3 dosages sont disponibles : 10 mg, 20 mg et 30 mg.

La *Ritaline* développé par le laboratoire suisse Novartis

- 4 dosages sont disponibles : 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg.

Le *concerta* développé par le laboratoire belge Janssen

- 3 dosages sont disponibles : 18 mg, 36 mg et 54 mg.

Le générique "*Méthylphénidate Mylan*" développé par le laboratoire américain Mylan

- 3 dosages sont disponibles : 18 mg, 36 mg et 54 mg

II.4. Pharmacocinétique du méthylphénidate.

1. Pharmacocinétique de la forme comprimé à libération immédiate.

D'après le résumé des caractéristiques du produit RITALINE 10 mg : après administration orale, le méthylphénidate est rapidement absorbé. Il subit un métabolisme de premier passage hépatique important ; la biodisponibilité systémique n'atteint alors qu'environ 30% (11 à 51%) de la dose initiale. Il est métabolisé par le foie en acide ritalinique par désestérification via la carboxylestérase.

La prise concomitante de nourriture n'a pas d'effet sur son absorption. La concentration plasmatique maximale est atteinte en moyenne au bout de 1 à 2 heures pour une dose de 10 mg de méthylphénidate à libération immédiate. La concentration plasmatique est très variable d'un individu à l'autre. Environ 90% de la dose est excrétée dans les urines et ce en 48 à 96 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique du méthylphénidate est de 2 heures et le méthylphénidate dispose d'une durée d'action de 1 à 4 heures. Deux à trois prises par jour sont nécessaires pour la forme à libération immédiate *(Kennerly et coll, 2016)*.

2. Pharmacocinétique des formes à Libération modifiée.

Au vu de la courte demi-vie du méthylphénidate, des formes à libération prolongée, présentant une demi-vie plus longue ont été développées afin de pouvoir limiter le nombre de prises dans la journée. Dans la plupart des cas, l'efficacité de ces formes persiste entre 8 et 12 heures, une prise quotidienne est alors suffisante.

Le chlorhydrate de méthylphénidate à libération modifiée présente un profil plasmatique avec deux phases de libération du principe actif :

- La première correspond à une pente initiale ascendante similaire à celle obtenue avec un comprimé à libération immédiate de chlorhydrate de méthylphénidate.
- La seconde est une augmentation de la concentration en principe actif qui se déclare environ trois heures plus tard.

Ces deux phases sont alors suivies d'une diminution progressive. Quand le médicament est pris par des adultes, le matin après le petit déjeuner, la fraction à libération immédiate de la gélule se dissout rapidement et entraîne un pic initial de concentration plasmatique.

Après passage dans l'estomac et l'intestin grêle, la fraction à libération modifiée de la gélule libère le méthylphénidate, ce qui entraîne l'apparition d'une phase en plateau de 3 à 4 heures au cours de laquelle les concentrations ne descendent pas en dessous de 75 % du pic de concentration plasmatique. La quantité de méthylphénidate absorbée avec une prise journalière de méthylphénidate à libération modifiée est comparable à celle absorbée avec

des formulations classiques à libération immédiate administrées deux fois par jour. Le chlorhydrate de méthylphénidate à libération modifiée combine les avantages d'une action rapide et de l'apparition d'une phase en plateau sur une période prolongée (*Maldonado 2013*).

II.5. Condition d’administration du méthylphénidate.

Il est recommandé de débuter avec la dose la plus faible possible et d’adapter progressivement la posologie en fonction de chaque enfant.

L'efficacité du méthylphénidate dans les TDAH a été démontrée dès 0,3 mg/kg/jour. En règle générale, la posologie habituelle du méthylphénidate se situe entre 0,5mg/kg et 1,5mg/kg. La posologie quotidienne maximale recommandée de méthylphénidate est de 60 mg/j. La mise en place du traitement se fait par administration progressive, par paliers d’un demi comprimé matin et midi chaque semaine, avec une surveillance du résultat clinique. Les doses seront augmentées progressivement selon la tolérance et la symptomatologie.

Pour les formes à libération immédiate, la HAS recommande 2 prises quotidiennes : matin et midi de préférence, mais en pratique, il semble que la dose quotidienne soit plutôt fractionnée en 3 prises, la 3ème se faisant à la sortie de l’école, ce qui permet à l’enfant de faire ses devoirs à la maison dans un climat familial plus serein. En début de prise en charge, les patients sont donc préférentiellement traités par les formes à libération immédiate.

Par la suite, on privilégiera les formes retard ou à libération prolongée si le traitement est bien toléré et se montre suffisamment efficace. On évite l'administration de méthylphénidate à libération prolongée l'après-midi ou le soir en raison du risque d'insomnie.

En cas d’absence d’amélioration après 1 mois, le traitement doit être interrompu. De plus, en cas de traitement prolongé chez un enfant ou un adolescent atteint de TDAH, il est recommandé d’interrompre régulièrement le traitement (au moins une fois par an) pour réévaluer son utilité. L’amélioration peut se maintenir à l'arrêt du traitement, qu'il soit temporaire ou définitif. Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et pour lesquels le traitement a montré un bénéfice, il peut être approprié de poursuivre ce traitement à l'âge adulte.

II.6. Effets indésirables du méthylphénidate.

La prise de méthylphénidate peut exposer à la survenue d'effets indésirables plus ou moins graves. Et certains de ces effets indésirables nécessitent une surveillance particulière, notamment lors d'une utilisation à long terme (neuropsychiatrique, cardiovasculaire, retentissement staturo-pondéral).

D'après le site drugs.com, les effets indésirables du méthylphénidate les plus à risque sont séparés en 4 grandes catégories :

- Les effets indésirables neuropsychiatriques.
- Les effets indésirables cardiovasculaires et cérébraux-vasculaires.
- Les effets indésirables sur la croissance et le poids.
- Le risque d'abus et de dépendance.

1. Effets indésirables neuropsychiatriques.

Une étude de *Trenque* et ses collaborateurs se basant sur les données de la pharmacovigilance française à évalué que les effets neuropsychiatriques constituaient les événements indésirables les plus fréquemment signalés (41%) sur un total de 181 cas. Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par méthylphénidate d'après les RCP du concerta LP 18 mg :

- Une insomnie (10%)
- Des changements de l'humeur ou l'apparition de troubles de l'humeur comme une dépression (10%).
- Une diminution voire une perte de l'appétit (10%).
- Des pensées suicidaires (1%)
- Des signes de psychose comme des hallucination visuelles ou auditives (1%).
- Des discours et mouvements incontrôlables du corps qui correspondent à des tics ou à un syndrome de Gilles de La Tourette (1%).
- Des signes de manie qui se caractérise par la sensation de se sentir inhabituellement excité, hyperactif et désinhibé. Une irritabilité excessive ou une sensation d'énergie débordante sont des signes de manie (0,1%).
- Une tentative de suicide (0,1%).
- L'apparition de pensées intrusives qui ont pour caractéristiques d'être des pensées indésirables et régulières. Ce type de symptômes est classiquement retrouvé dans le trouble obsessionnel compulsif (Fréquence indéterminée)

- Le méthylphénidate peut abaisser le seuil épileptogène et provoquer des crises d'épilepsie dans 0,01% des cas. Pour cette raison, il doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'épilepsie. En cas d'augmentation de la fréquence des convulsions ou d'apparition récente de convulsions, le traitement par méthylphénidate doit être arrêté.

Pour prévenir l'apparition de ces effets indésirables, le méthylphénidate nécessite un suivi psychiatrique régulier ; il s'agit d'un suivi mensuel en accord avec les conditions de délivrance du méthylphénidate dont, la durée maximale de prescription est de 28 jours.

2. Risque d'abus et de dépendance.

D'après le rapport de l'ANSM de Juillet 2013 sur le Méthylphénidate concernant ses données d'utilisation et sa sécurité d'emploi en France, les enquêtes d'addictovigilance ont rapporté un risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus. Il convient de définir ces 3 termes :

- Le mésusage est une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'AMM ou de l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques.
- L'usage détourné d'un médicament est l'utilisation d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives, délictuelles ou criminelles comme la soumission chimique.
- L'abus est un usage excessif intentionnel de médicaments accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

Une utilisation chronique abusive de méthylphénidate peut entraîner une accoutumance marquée et une dépendance psychique associées à des troubles comportementaux d'intensité variable. Des épisodes psychotiques caractérisés peuvent survenir. Aussi, avant de décider de débuter un traitement par méthylphénidate, la présence de facteurs de risque de mésusage, d'usage détourné ou d'abus doit être prise en compte. Ces risques doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement. Sur la base du suivi d'addictovigilance, la Commission Nationale des stupéfiants et des psychotropes du 16 juin 2011 a relevé les points suivants :

Le nombre des cas d'usage détourné en France était de 21 entre 2000 et 2005 et de 83 entre 2006 et 2011 recensés par le biais des notifications spontanées. Cet usage détourné concerne une population de plus en plus jeune, notamment les étudiants dans un but de performance intellectuelle. L'enquête d'addictovigilance montre que les sujets âgés de 19 à 29 ans sont majoritaires et représentent 28 % des cas, suivi des sujets adolescents dans 20 % des cas. L'usage détourné concerne essentiellement des sujets de sexe masculin.

L'étude de *Trenque* et ses collaborateurs (2014) fait aussi remarquer qu'il y a une utilisation hors AMM importante du méthylphénidate. En effet parmi les 38 adultes, 32 (88%) utilisaient le méthylphénidate pour une autre indication que le TDAH. Dans la majorité des cas adultes, le méthylphénidate était prescrit pour la dépression et cette pratique était associée à de graves effets indésirables liés à une utilisation toxicomaniaque du médicament dont la prévalence est estimée entre 5% à 10% des élèves du secondaire et 5% à 35% des étudiants (*Clemow* 2017). Dans l'ensemble (adultes et enfants), une utilisation hors AMM a été détectée dans 43% des cas (78/181).

3. Effets indésirables cardiovasculaires et cérébro-vasculaires.

D'après l'étude de *Trenque* et ses collaborateurs, le traitement par méthylphénidate peut favoriser des modifications de la fréquence cardiaque (arythmie, palpitations, tachycardie) et de la pression artérielle systolique et diastolique de plus de 10 mmHg au repos. Environ 14% des effets indésirables graves rapportés dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sont des affections cardiaques ou vasculaires. Il s'agit essentiellement de tachycardies, de palpitations et d'extrasystoles ventriculaires. L'augmentation faible de la fréquence cardiaque moyenne et de la pression artérielle est communément rapportée avec le méthylphénidate, les amphétamines et l'atomoxétine. D'après les RCP du concerta LP 18 mg les effets indésirables cardiovasculaires suivants ont été observés chez les patients traités par méthylphénidate :

- Des palpitations (10%)

- L'infarctus du myocarde a été observé chez l'adulte (0,01%). Il est important de noter que des cas de mort subite ont été rapportés chez des enfants et des adultes présentant une anomalie cardiaque structurelle préexistante. Et en raison du risque d'effets secondaires mortels, il est conseillé d'éviter le méthylphénidate chez les patients présentant une anomalie cardiaque structurelle, une cardiomyopathie ou des arythmies.
- Les accidents vasculaires cérébraux (0,01%), pouvant entrainer des paralysies temporaires ou des troubles des mouvements et de la vision ainsi que des difficultés d'élocution.
- Des évanouissements inexpliqués associés à des douleurs dans la poitrine et une respiration courte qui peuvent être les signes de problèmes cardiaques (Fréquence indéterminée).
- Des maladies des valves cardiaques ont été signalées avec le méthylphénidate, y compris chez les enfants (Fréquence indéterminée). D'après la revue prescrire (2015) le risque semble faible, et des études épidémiologiques sont nécessaires pour estimer l'incidence.

D’après les recommandations de 2013 de L’ANSM, le méthylphénidate ne doit pas être utilisé en cas de :

- Troubles cardiovasculaires préexistants, tels qu’hypertension sévère, insuffisance cardiaque, artériopathie occlusive, angine de poitrine, cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique, cardiomyopathie, infarctus du myocarde, arythmies et canalopathies pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital.
- Troubles cérébro-vasculaires préexistants, anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, y compris vascularite ou accident vasculaire cérébral.

Avant de débuter un traitement par méthylphénidate : Une évaluation de l’état cardiovasculaire et des antécédents du patient à la recherche d’une cardiopathie, d’anomalies vasculaires ou de troubles cérébro-vasculaires, y compris des antécédents familiaux de mort subite cardiaque ou inexpliquée ou d'arythmie maligne, est nécessaire pour identifier toute contre-indication.

Pendant le traitement par méthylphénidate une surveillance est nécessaire :

- L'état cardiovasculaire du patient doit être particulièrement surveillé. La pression artérielle ainsi que le pouls doivent être enregistrés sur une courbe percentile à chaque adaptation posologique, puis au minimum tous les 6 mois, en particulier lorsqu’une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque est susceptible d'entraîner la décompensation d'une pathologie sous-jacente.
- Un examen cardiaque par un spécialiste devra être rapidement réalisé chez les patients présentant des symptômes tels que palpitations, douleurs thoraciques à l'effort, syncope inexpliquée, dyspnée ou tout autre symptôme évocateur d'une pathologie cardiaque.

En cas de facteurs de risque de troubles cérébro-vasculaires, tels qu’antécédents de maladie cardiovasculaire, médicaments associés augmentant la pression artérielle, la recherche de signes et symptômes neurologiques est recommandée lors de chaque visite et au minimum tous les 6 mois.

4. Effets indésirables sur la croissance et le poids.

Les RCP du concerta LP 18 mg indiquent que lorsque le méthylphénidate est utilisé pendant plus d'un an, le méthylphénidate peut provoquer un retard de croissance chez certains enfants. Cet effet survient chez moins d'un enfant sur 10, mais d'après les recommandations du CADDRA (2018), à ce jour, il existe des incertitudes sur un éventuel impact sur la taille et le poids à l'âge adulte et sur la cause réelle de ce retard : le traitement médicamenteux ou le TDAH lui-même.

5. Autres effets indésirables.

D'après les RCP du concerta LP 18 mg d'autres effets types d'effets indésirables peuvent apparaitre :

- Des maux de tête (10%).
- Une nervosité (10%).
- Des signes d'allergies tels que des démangeaisons cutanées ou un gonflement de la face, des lèvres, de la langue ou de tout autres parties du corps (1%).
- Une desquamation cutanée avec l'apparition de plaques rouge-violacées (0,01%).
- Des spasmes musculaires affectant les yeux, la tête, le cou ou tout autre partie du corps (0,01%).
- Un priapisme, ou une augmentation du nombre d'érections (Fréquence indéterminée).

II.7. Modalité de délivrance.

D'après le site Meddispar, réalisé par le Conseil national de l'ordre des pharmaciens, le méthylphénidate est un médicament qui peut être sujet à des situations d'abus concernant sa consommation, c'est pour cela que les conditions de prescription et de délivrance de ce médicament sont restreintes.

Le méthylphénidate est soumis à des conditions de prescription et de délivrance particulières.

La prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes hospitaliers et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (ou aux centres du sommeil pour la Ritaline® 10 mg).

Les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin. Lors d'un renouvellement, le méthylphénidate ne peut être délivré par le pharmacien que sur présentation simultanée de l'ordonnance de renouvellement et de l'original de la prescription initiale annuelle hospitalière datant de moins d'un an.

Le méthylphénidate suit le régime des stupéfiants, en conséquence :

- La prescription des médicaments en contenant est limitée à 28 jours et doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée.
- La posologie, la durée de traitement et les quantités prescrites doivent être indiquées en toutes lettres.
- La délivrance est exécutée dans sa totalité uniquement si elle est présentée dans les 3 jours suivant sa date d'établissement. Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir.
- Le renouvellement de la délivrance de la même prescription est strictement interdit.
- Une copie de chaque ordonnance doit être archivée par le pharmacien pendant 3 ans après exécution et apposition des mentions obligatoires sur l'ordonnance.

De plus, le méthylphénidate fait partie de la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1er avril 2008 pris en application de l'article L162-4-2 du code de la sécurité sociale. Aussi, pour prétendre à la prise en charge par l'Assurance Maladie, le médecin doit inscrire sur l'ordonnance le nom du pharmacien désigné par le patient, qui sera chargé de la délivrance.

L'objectif de cet article est d'améliorer le bon usage en renforçant l'encadrement de la prescription et de la délivrance de traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'usage détourné ou d'abus.

Ainsi, si les services du contrôle médical de l'Assurance maladie constatent une de ces dérives, la prise en charge sera subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, qu'il exerce en ville ou en établissement, et le médecin conseil de la caisse d'Assurance Maladie (article L.324-1 du code de la sécurité sociale).

Ce protocole devra être signé par le patient. Enfin, depuis le 12 avril 2012, les préparations magistrales, officinales et hospitalières de méthylphénidate ne sont plus autorisées que dans les indications thérapeutiques prévues par l'AMM des spécialités en contenant, aux seules fins d'adaptation galénique et/ou posologique spécifique à l'enfant de moins de 12 ans, aux adultes souffrant de troubles de la déglutition ou aux adultes dénutris.

Partie III Prise en Charge à l'officine.

III.1. Dépistage, aide au diagnostic, orientation des patients.

Le pharmacien a l'avantage d'avoir un métier où il rencontre de nombreux patients, et d'être facilement accessible. Le pharmacien n'a ni vocation à consulter les patients ni à poser un diagnostic mais au décours d'une ordonnance ou d'une situation particulière, il peut questionner les parents. C'est le cas s'il est confronté à une ordonnance concernant un enfant, par exemple une ordonnance homéopathique pour un enfant trop agité ou des problèmes de sommeil. Il peut également repérer, dans son officine, les enfants qui accompagnent leurs parents et dont le comportement lui paraît anormal : turbulence, agressivité, désobéissance.... Dans ces situations, le pharmacien peut aborder le sujet avec les parents, en toute discrétion ; et lors de la discussion, les parents peuvent être amenés à se confier. Il pourra alors orienter la conversation au sujet des difficultés qu'ils peuvent rencontrer. A ce titre, le pharmacien peut devenir un premier interlocuteur et conseiller, le cas échéant, les parents à consulter un pédopsychiatre. II peut ainsi accélérer la prise en charge et limiter le risque que les symptômes du TDAH entravent l'apprentissage scolaire et que le TDAH persiste à l'âge adulte.

Dans son discours, le pharmacien ne doit pas effrayer les parents, ni remettre en cause la façon dont ils s'occupent de leur enfant. Nous avons vu, au travers de cette thèse que la composante biologique est importante dans cette pathologie et le pharmacien peut s'appuyer sur cet élément pour faire adhérer le parent à son discours. Attention toutefois à ne pas être trop complexe dans les explications. Ce discours a aussi pour but de déculpabiliser les parents, car ces derniers sont souvent dans une situation difficile et les pressions sociales et familiales les incitent à croire que l'agitation de leur enfant est la résultante de leur éducation.

Le pharmacien doit réussir à faire comprendre aux parents que le diagnostic éventuel, posé par le médecin n'est pas un problème, au contraire, c'est le début d'une solution permettant d'améliorer la qualité de vie de l'enfant mais aussi celle des parents.

Bien entendu, les symptômes d'inattention et d'hyperactivité doivent être présents. La présence et la fréquence de ces symptômes et des situations de crises sont essentielles pour poser le diagnostic de TDAH. Les crises dans le TDAH sont en général provoquées par un sentiment de frustration ressentie chez l'enfant. Lorsqu'il est confronté au stress, à la peur, à la colère, l'enfant peut éclater en sanglots et se mettre à hurler. Dans le TDAH il est fréquent que l'enfant ait une faible estime de lui-même liée à de nombreux échecs en partie provoquer par la pathologie, comme des mauvaises notes successives. Ces crises peuvent se manifester de manière violente et la plupart du temps il est difficile d'y faire face correctement pour les parents si le diagnostic n'a pas été posé.

Les symptômes et les situations de crises sont à évaluer par le médecin, mais le pharmacien peut aider les parents, en posant différentes questions simples qui s'inspirent des recommandations de 2018 du CADDRA et des critères du DSM-V :

- L'enfant a t'il plusieurs « crises » par jour ou par semaine ?

Ces « crises » correspondent à des comportements d'opposition et/ou d'agitation de l'enfant, en référence aux critères A2 du DSM-V.

- A partir de quand ce comportement est-il apparu ? Et est-ce que la récurrence de ce comportement s'étale sur plus de 6 mois ?

Cette question fait référence aux critères du DSM-V ; en effet pour parler de TDAH les symptômes doivent être présents depuis au moins 6 mois.

- Y'a-t-il un contexte familial particulier ou une situation particulière qui pourrait expliquer un changement d'attitude de l'enfant ?

Le but de cette question est d'éviter les faux positifs, par exemple : une séparation ou une situation familiale conflictuelle, une incompatibilité de caractères entre l'enfant et son enseignant ou des conflits avec des amis peuvent provoquer des situations qui peuvent faire songer à un TDAH. Parfois, des problèmes auditifs expliquent l'inattention.

- Ces « crises » se répètent-elles dans plusieurs endroits, avec plusieurs intervenants ?

  La notion de lieu est importante ; en effet un enfant peut être agité à la maison mais pas à l'école et inversement. Le fait que l'enfant ait ce genre de comportement dans au moins 2 environnements différents avec des circonstances différentes, répond aux critères C du DSM-V.

- Ce comportement a-t-il des conséquences pour l'enfant et son environnement ?

  Des exemples faciles à repérer comme un enfant qui bouge et court presque constamment, qui parle sans arrêt en interrompant les autres, ou encore des troubles du sommeil persistants sont des signes d'hyperactivité. A l'inverse, une fatigue chronique ainsi que des difficultés à terminer des tâches répétitives associées, à des difficultés à s'organiser sont des signes d'inattention. Ces signes sont généralement présents en classe et à la maison et sont présents depuis plusieurs mois, voire plusieurs années et peuvent alerter le pharmacien.

- Ce comportement affecte t'il l'estime de soi, et les résultats scolaires de l'enfant ?

  Pour parler de TDAH, on doit clairement mettre en évidence une altération des relations sociales, scolaires ou professionnelles et de la qualité de vie. Cela correspond aux critères D du DSM-V

Bien entendu, toutes ces questions sont à mettre en relation avec les critères du DSM-V et ont pour but de donner une vision d'ensemble de la situation pour que le pharmacien puisse adapter ses conseils. Le pharmacien ne doit pas effrayer les parents et ne pas poser de lui-même un diagnostic de TDAH. Ce sera au pédopsychiatre de poser le diagnostic et d'éliminer les situations qui peuvent provoquer des symptômes proches du TDAH. Dans la situation où

le pharmacien pense avoir repérer un enfant atteint de TDAH, il doit rappeler l'importance de la consultation, et les avantages de la prise en charge, et si le diagnostic de TDAH est posé l'un des rôles du pharmacien est d'aider les parents à mieux comprendre la pathologie et leur donner les clefs pour trouver des informations fiables sur le TDAH.

III.2. Aider les patients à trouver des informations sur le TDAH.

1. L'association HyperSupers TDAH.

L'association des parents d'enfants atteints du TDAH "HyperSupers TDAH " est la plus connue en France ; elle organise des rencontres avec les familles, et les accompagne dans la démarche d'obtention de diagnostic. Cette association permet d'apporter un soutien à la famille et informe cette dernière des problèmes scolaires couramment rencontrés ainsi que des soucis dans la vie quotidienne, professionnelle, ou en famille. Le but de cette association est de renforcer les connaissances sur le TDAH, son dépistage et sa prise en charge à travers une action pédagogique auprès des pouvoirs publics, du monde éducatif et des médias. Lorsque le diagnostic est posé et que le traitement est mis en place, le pharmacien peut proposer la brochure de L'ANSM (voir annexe 2).

2. Le site TDAH.CA.

On peut aussi recommander aux parents, le site TDAH.CA. Ce site a été réalisé par des enseignants, des intervenants scolaires, des psychologues, des parents et des pédopsychiatres. Il regroupe, de nombreuses informations sur le diagnostic du TDAH, ainsi que sur sa prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse.

3. La méthode Barkley.

On peut aussi recommander aux parents une formation parentale.

La méthode Barkley est actuellement la méthode de formation parentale la plus connue en France. Il est possible de suivre cette formation dans différents CHU en France et actuellement, ces prestations ne donnent pas lieu à un remboursement par la sécurité sociale (voir annexe 3).

Les formations parentales sont des programmes destinés à aider les parents et à mettre en place des stratégies d'encadrement des enfants atteints de TDAH. En effet, la manière dont les parents interagissent avec leur enfant peut accentuer ou prévenir les comportements

inadaptés. Ces formations permettent de travailler avec les parents sur des capacités d'éducation et de fournir des conseils adaptés aux comportements problématiques de leur enfant. Des interactions positives « parent-enfant » favorisent le bien-être familial et celui de l'enfant, alors que des pratiques éducatives inadaptées entraînent le maintien et l'aggravation des comportements antisociaux. Les programmes d'entraînement aux habiletés parentales ont été développés afin d'aider les parents à rétablir des interactions positives avec leur enfant, à adopter des pratiques éducatives adaptées afin de gérer les problèmes de comportement de l'enfant, mais aussi de diminuer le stress qu'ils peuvent éprouver.

Les principaux thèmes de ces programmes sont :

- L'apprentissage théorique des comportements positifs adaptés.
- L'apprentissage de la manière la plus efficace pour formuler une demande à l'enfant hyperactif.
- Le travail et la collaboration qui doivent avoir lieu avec l'établissement scolaire.
- Apprendre à identifier et à prévenir les situations à problèmes.
- L'apprentissage de la meilleure manière de gérer l'enfant hyperactif dans les lieux publics comme les supermarchés ou les restaurants.
- La prévention et l'anticipation d'éventuels problèmes futurs.

De plus, des exercices à pratiquer au domicile peuvent être proposés aux parents afin qu'ils puissent s'entraîner à mettre en place à la maison les procédures préconisées en séance. Par exemple, les parents peuvent demander régulièrement à l'enfant de ranger ses jouets et lui promettre une récompense en retour. Lors de ces séances des documents reprenant les points essentiels peuvent aussi être remis aux parents comme aide-mémoire. Enfin, des enregistrements vidéo ou des jeux de rôles sont proposés comme support au programme de formation.

Ces formations peuvent être proposées au format individuel : cela permet d'ajuster le contenu et le rythme aux problématiques des parents, mais également de leur porter davantage d'attention que dans une situation de groupe. Cela peut aussi favoriser l'engagement des parents dans la démarche thérapeutique. Le format en groupe est plus rentable financièrement et en termes de temps, et il offre une opportunité de soutien social, les parents pouvant échanger avec d'autres parents rencontrant les mêmes difficultés. Ils peuvent ainsi profiter des expériences des autres parents, notamment lorsqu'ils se trouvent confrontés à des comportements inattendus ou nouveaux. La plupart de ces formations ont été menées en milieu hospitalier, mais ces séances peuvent aussi avoir lieu dans des endroits plus proches du domicile comme à l'école par exemple, rendant l'intervention plus facilement accessible et améliorant le taux de participation.

III.3. La prise en charge des parents d'enfant atteint de TDAH.

Prendre en charge un enfant atteint de TDAH est difficile. Pour aider les parents, il est important que le pharmacien rappelle que le TDAH a une composante biologique. Le comprendre et l'intégrer aide les parents à se libérer d'un sentiment de culpabilité qui est peut-être étouffant. Pour aider au mieux ces derniers, le pharmacien doit connaître quelles sont les situations familiales qui accentuent les symptômes du TDAH chez l'enfant.

1. Les situations familiales qui influencent le devenir des enfants atteints d'un TDAH.

D'après les recommandations de la HAS et du CADDRA, 4 paramètres peuvent avoir une influence sur le devenir des enfants présentant un TDAH :

- Psychopathologie parentale.
- Le climat familial.
- Le statut socio-économique.
- La cognition parentale.

a. Psychopathologie parentale.

Il a été démontré que les parents d'enfants présentant un TDAH, et particulièrement les mères, sont plus sujets à l'anxiété, aux troubles de l'humeur et à la dépression.

En effet, la littérature fait état d'un lien significatif entre la dépression maternelle et les pratiques éducatives négatives, incohérentes, et les conflits conjugaux (*Sfelinioti et coll, 2017*). Par ailleurs, il est fréquent d'observer un TDAH chez au moins un des parents d'enfants touchés. Or les parents atteints de TDAH éprouvent des difficultés à adhérer au programme de formation sur le TDAH.

b. Le climat familial.

Le climat conjugal influe incontestablement sur la prise en charge des enfants présentant des troubles du comportement, et particulièrement dans le cadre du TDAH (Mikami et coll, 2010). Dans une méta-analyse de *Park* et ses collaborateurs (2017) reprenant 32 études sur ce sujet, a révélé que les symptômes du TDAH étaient présents chez au moins un enfant dans 2,9% des familles avec une attitude parentale décrite comme sévère, 3,2%, pour les familles décrites comme laxistes et 0,5% pour les familles décrites avec une attitude parentale positive. Les médecins se doivent de prendre cette variable en considération et d'ajuster leurs futures interventions, par exemple, en proposant parallèlement des entretiens individuels avec les parents puis l'enfant.

c. Le statut socio-économique et la cognition parentale.

Le statut économique n'aurait pas d'influence démontrée sur la prise en charge de l'enfant et ce serait plutôt le niveau d'éducation qui aurait une influence sur la portée des traitements proposés : les familles les plus éduquées tireraient davantage profit d'une intervention comportementale car elles intègreraient plus facilement les concepts proposés.

Une étude de *Flouri* et ses collaborateurs (2017) montrent que les enfants atteints de TDAH sont plus souvent désavantagés sur le plan socio-économique, comparés aux enfants non atteints. Dans cette étude, les chercheurs ont exploré si les difficultés sur le plan émotionnel et comportemental rencontrées par les enfants atteints de TDAH peuvent être expliquées par leur situation socio-économique plus défavorisée. Cette étude a utilisé les données de 180 enfants atteints de TDAH. Cette étude avait 2 objectifs : tout d'abord, examiner le rôle du désavantage socio-économique et son lien avec des problèmes émotionnels et comportementaux chez les enfants atteints de TDAH à 3, 5, 7 et 11 ans. Le deuxième objectif était d'explorer les rôles de l'environnement familial et de la parentalité, par exemple : la qualité du soutien émotionnel, la qualité de la relation parent-enfant et la discipline parentale. En utilisant des modèles de courbes de croissance, les chercheurs ont constaté que le désavantage socio-économique était associé à des problèmes émotionnels et comportementaux, mais que ni l'environnement familial ni la discipline parentale n'atténuaient cette association. Les chercheurs ont aussi constaté qu'une moins bonne qualité de la relation parent-enfant était associée à des problèmes de comportement. D'après *Flouri* et ses collaborateurs (2017), il semble que les facteurs socio-économiques et la psychopathologie de l'enfant atteint de TDAH soient 2 évènements indépendants. Mais si l'effet du désavantage socio-économique ne s'avère pas être directement responsable de la maladie, il entraine des problèmes émotionnels et comportementaux qui peuvent aggraver les symptômes du TDAH.

2. Les thérapies familiales

Lorsque les parents estiment que leur enfant est entièrement responsable de ses comportements perturbateurs, il est plus probable qu'ils y répondent de façon négative. Ce sentiment de non-contrôle et d'incompétence représente l'un des facteurs prédicteurs le plus important de détresse psychologique chez les parents. Lorsque cette situation se présente, il est judicieux de proposer aux parents une thérapie familiale (*Bjornstad et coll, 2005*).

L'éducation parentale par le biais de la thérapie familiale permet d'améliorer la dynamique familiale en réduisant les attitudes éducatives inadaptées. Cette thérapie enseigne, aux parents, des stratégies éducatives adaptées pour faire face aux situations difficiles rencontrées avec leur enfant. Ces apprentissages améliorent les interactions familiales et l'enfant se trouve davantage valorisé. Ces thérapies peuvent être pratiquées par un psychologue ou un psychiatre. La prise en charge par la sécurité sociale n'est possible que si le praticien est un psychiatre.

Un des piliers de la thérapeutique du TDAH est d'apprendre aux parents à gérer les difficultés chroniques de l'enfant, sans les aggraver, tout en maintenant un cadre bien délimité. L'objectif de ces thérapies est d'apporter des changements au fonctionnement familial. Il existe actuellement 3 modèles de thérapie familiale qui coexistent entre elles :

- La thérapie familiale structurale
- La thérapie familiale stratégique
- La thérapie brève

a. La thérapie familiale structurale.

L'objectif de cette thérapie est de rétablir l'organisation familiale sur un modèle de hiérarchie intergénérationnelle.

b. La thérapie familiale stratégique.

Cette thérapie est basée sur l'observation de schémas de communication dysfonctionnels au sein de la famille.

c. La thérapie dite "brève".

C'est une thérapie centrée sur la solution des conflits familiaux : elle intervient lorsque le problème n'est pas évident pour le membre de la famille, et a pour but de faire émerger une solution qui est déjà présente au sein de la famille.

III.4. Conseils du pharmacien à l'officine lors de la délivrance du méthylphénidate.

Au travers des chapitres précédents nous avons vu que le pharmacien peut sensibiliser et informer le public, promouvoir la prévention du TDAH.

L'un des autres rôles du pharmacien est de promouvoir le bon usage du médicament. Pour cela le pharmacien peut renforcer les connaissances des parents du patient qui concerne le méthylphénidate, et donner de nombreux conseils qui permettront une bonne utilisation de ce médicament et qui amélioreront la qualité de vie de l'enfant.

1. Conseils du Pharmacien concernant l'alimentation de l'enfant sous méthylphénidate.

Il existe une forte association entre le surpoids, l'obésité et des symptômes du TDAH chez les enfants, les adolescents et les adultes comme le montre l'étude de *Ben Amor* et ses collaborateurs (2019). Cette étude suggère que les comportements d'inattention et impulsivité qui caractérisent le TDAH peut entrainer une suralimentation et un régime alimentaire anormal, notamment par une inobservance d'un régime à 3 repas et par la consommation d'aliments riche en matières grasses, en sucres et sodium et souvent moins riche en acide gras oméga3, et en fibres. Cette surconsommation d'aliments contribuant à l'obésité chez les patients atteints de TDAH est parfois considérée comme une forme d'automédication ou de toxicomanie. Dans le cadre d'un enfant atteint de TDAH :

- On rappellera aux parents que le TDAH augmente le risque d'obésité.
- On rappellera aussi que le surpoids ou l'obésité ne protège pas de la dénutrition.
- Enfin on conseillera fortement à ces derniers de surveiller la courbe de croissance de l'enfant.

Cette surveillance de la courbe de croissance est d'autant plus importante quand on sait que le traitement par méthylphénidate a pour effets indésirables d'être anorexigène, c'est à dire de diminuer la sensation de faim. Il faut bien expliquer aux patients que cette effet indésirable anorexigène ne contribue pas à soigner une obésité. Au contraire cet effet ne contribue qu'à augmenter le risque de dénutrition et augmente la probabilité d'entretenir un régime alimentaire anormal (*Yao et coll, 2019*).

Cet effet anorexigène du méthylphénidate a pour conséquence de diminuer la sensation de faim et a l'inverse, en fin de dose, un effet rebond peut survenir et augmenter l'appétit. On peut ajouter qu'au vu de la pathologie de l'enfant, ce dernier peut avoir des difficultés à rester longtemps à table, en particulier lorsque que l'effet du méthylphénidate diminue.

Pour pallier cet effet, le pharmacien peut délivrer plusieurs conseils aux parents :

- Encourager l’enfant à bien manger pendant les repas du matin et du soir.
- Le soir s'il y a un rebond d'appétit, d’après le CADDRA, le dîner peut être réparti en plusieurs séances tout en gardant à l’esprit qu’il faut instaurer des règles chez ces enfants et qu’il ne faut pas rendre cette pratique systématique. Une autre solution peut-être de favoriser le goûter.
- Encourager la famille à manger ensemble dans un environnement calme en instaurant des règles strictes.
- Faire participer l'enfant dans le choix, l'achat et la préparation de ses aliments favoris.
- Encourager la consommation d'aliments riches en énergie, en particulier le matin, avant la prise du médicament, vu que l'enfant a un appétit plus grand et ce, même si cela signifie de le laisser manger des aliments qui sont classiquement moins réservés au petit déjeuner.
- Des suppléments alimentaires peuvent être prescrits. (ex: Delical®, Fresubin®…). Dans ce cas, il faudra rappeler aux parents que ces compléments alimentaires doivent être considérés comme des médicaments et non comme des substituts de repas : ils doivent être pris en dehors des repas car un des effets de ce traitement est de favoriser la sensation de faim et ainsi d’améliorer la prise alimentaire aux heures classiques. La bouche sèche peut être un effet secondaire du complément : il faudra anticiper le problème avec les parents, pour éviter une mauvaise observance du traitement par l’enfant. Les parents proposeront régulièrement des boissons à leur enfant.
- Éventuellement conseiller l’intervention d’un nutritionniste. Cela peut être nécessaire afin d'optimiser la consommation d'aliments nutritifs dans les cas de troubles de croissance.
- Cette diminution de l’appétit s’accompagne d’un ralentissement de la vitesse de croissance durant les deux premières années de traitement. Cet effet est dépendant de la dose du traitement et est réversible à l’arrêt du médicament.

En conclusion il convient donc de surveiller le poids et la croissance de l’enfant étant donné que le TDAH est un facteur de risque d’obésité et que le traitement psychostimulant peut entrainer une baisse de l’appétit. Concernant la taille, les études sont rassurantes et se rejoignent dans leurs conclusions sur ce sujet pour affirmer que ce ralentissement est compensé par la suite et ne laisse la plupart du temps aucun impact, parfois il serait responsable de la perte de quelques millimètres sur la taille définitive (*Bou Khalil et coll*, 2017).

2. Conseil du Pharmacien en micronutrition.

Le conseil en nutrition à l'officine est une bonne façon d'aider les parents qui se sentent généralement impuissants face à la pathologie de leur enfant. D'après les recommandations de 2018 du CADDRA (Canadian ADHD Resource Alliance) l'approche nutritionnelle fait maintenant partie des meilleures pistes de prise en charge du TDAH en complément d'un traitement psychostimulant. Les recommandations du CADDRA ont mis en avant les aliments ayant potentiellement un impact positif chez les enfants atteints d'un TDAH.

Les nutriments concernés sont les oméga 3 (*Chang et coll, 2018*), le Fer (*Khan et coll, 2017*) et la vitamine D3 (*Gan J et coll, 2019*). Le CADDRA propose donc que le médecin analyse l'alimentation de l'enfant s'il existe des inquiétudes ou des plaintes des parents à ce sujet, et que celui-ci propose des stratégies nécessaires à une alimentation saine.

On peut recommander aux parents d'augmenter l'apport en fer chez leur enfant au vu des résultats des études exposées par les recommandations de 2018 du CADDRA.

Apport nutritionnel recommandé (ANR) en fer en fonction de l'âge :

- 0 à 6 mois : 0,27 mg.
- 7 à 12 mois : 11mg.
- 4 à 8 ans : 10 mg.
- 9 à 13 ans : 8mg.
- 14 à 18 ans : 11mg.
- 19 à 50 ans : 8mg.
- Plus de 51 ans : 8mg.

Le Fer est un nutriment souvent prescrit aux enfants hyperactifs. D'après un essai sur des enfants non anémiques mais présentant de faibles niveaux de ferritine sérique versus placebo, la prise de fer quotidienne pendant 3 mois a permis une diminution significative des symptômes du TDAH. (*Konofal et coll, 2008*)

Concernant la vitamine D3, l'apport nutritionnel recommandé par la FNB (Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine) en fonction de l'âge est de :

- 0 à 1 an 400 : UI
- 1 an à 70 ans : 600 UI
- Plus de 70 ans : 800 UI

D'autre part, on peut conseiller la prise d'acides gras ω3 qui ont montré leur bénéfice en diminuant légèrement les symptômes de TDAH. L'organisme ne fabrique pas d'acide gras ω3, la seule source de ces acides gras essentiels est donc l'alimentation. Les oméga-3 se trouvent dans les poissons gras comme le maquereau, le saumon, la truite, le thon, le hareng, la morue, mais aussi dans certaines huiles comme les huiles de lin, de noix, de colza et dans certaines graines comme les graines de chia et les graines de lin.

3. Prise en charge des céphalées des enfants sous méthylphénidate.

Les maux de tête sont l'un des effets indésirables le plus fréquent des traitements stimulants.

Il est important que le pharmacien informe les parents sur cet effet indésirable, en informant les parents, en amont, on évitera, aux parents, une inquiétude inutile et on tentera de prévenir la non-observance du traitement par l'enfant.

Le pharmacien devra donc informer les parents que ces maux de tête sont fréquents avec la prise du méthylphénidate, ils sont bénins et surtout ils sont transitoires, ils durent 1 à 3 semaines après initiation du traitement.

Pendant ce laps de temps, un traitement symptomatique par le Paracétamol peut être proposé.

4. Prise en charge du risque de dépendance des patients atteints de TDAH

D'après les recommandations du CADDRA, les patients atteints de TDAH ont un risque deux fois plus élevé de développer une toxicomanie et une dépendance, y compris via la consommation quotidienne d'alcool, de tabac et d'autres drogues. Par ailleurs, il est aussi vrai que les patients qui présentent des problèmes d'abus et de dépendance et qui consomment activement des substances psychoactives vont aussi développer des symptômes d'inattention qui rappellent ceux du TDAH. Pour cette raison, le CADDRA recommande aux médecins de ne pas poser un diagnostic de TDAH d'emblée en présence d'une toxicomanie active ou de dépendance, même si l'historique dans l'enfance est positif. Le CADDRA recommande de traiter les deux troubles séparément.

Au comptoir, le pharmacien peut être confronté à des situations ou des parents en charge d'un adolescent atteint du TDAH se posent des questions par rapport à une éventuelle toxicomanie. Dans ce cas, le CADDRA recommande de poser indirectement la question a l'adolescent, en lui demandant dans un premier temps si ses amis consomment des drogues ou de l'alcool. Une réponse positive suggère que l'adolescent est un sujet à risque élevé. Il est alors important que les parents restent vigilants par rapport à une possible toxicomanie et, en cas de suspicion, il est essentiel d'en informer le ou les professionnels de santé en charge de l'adolescent pour que ces derniers puissent prendre en compte cet aspect dans le suivi du patient.

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre consacré aux effets indésirables, le méthylphénidate est lui-même un stupéfiant et peut faire l'objet d'un usage détourné qui concerne une population de plus en plus jeune et inclut les sujets atteints de TDAH, et les sujets non atteints, notamment les étudiants, dans un but de performance intellectuelle. Le pharmacien, dans sa pratique, a déjà des modalités de prise en charge spécifique des substances stupéfiantes et des patients toxicomanes : le méthylphénidate est un traitement dont la prescription est limitée à 28 jours et dont le chevauchement entre deux prescriptions est interdit. En plus de ces dispositions, le pharmacien peut être amené à en ajouter de nouvelles sur avis du médecin, une délivrance hebdomadaire voire quotidienne peut s'avérer nécessaire dans certains cas. De plus, il existe un système français d'évaluation de la pharmacodépendance permettant de signaler les cas d'abus de substance, de pharmacodépendance et de détournement de substances stupéfiantes. Une déclaration est possible sur le site : signalement-sante.gouv.fr.

5. Prise en charge de l'anxiété causée par le méthylphénidate.

Le méthylphénidate peut accroître l'anxiété à court terme, il est donc important d'augmenter les doses très progressivement mais aussi de prévenir le patient ou les parents, que cette anxiété est transitoire.

Si l'anxiété devient trop intense, le traitement spécifique du TDAH sera réduit voire interrompu et l'anxiété sera traitée spécifiquement jusqu'à ce que les symptômes soient tolérables. Ensuite, les médicaments pour le TDAH pourront être réintroduits.

6. Prise en charge des troubles du sommeil.

Les études montrent que 25% à 50% des enfants et plus de la moitié des adultes atteints de TDAH souffrent de troubles du sommeil (*Snitselaar et coll, 2017*). En effet le TDAH est très souvent associé à un trouble du sommeil spécifique : Le Syndrome du Délai de Phase du Sommeil (DSPS). Le DSPS est un trouble du rythme circadien dans lequel les patients se couchent tard et ont tendance à dormir plus longtemps le matin. En général, le patient se plaint de difficultés d'endormissement et résiste au coucher car il n'a pas sommeil. Les patients atteints le TDAH sont aussi à risque élevé pour d'autres désordres du sommeil incluant l'apnée du sommeil. Il est donc très judicieux, pour le pharmacien d'interroger le patient ou les parents sur d'éventuels troubles du sommeil, d'autant plus que le méthylphénidate, par son action stimulante, peut accroître les difficultés d'endormissement.

Les traitements stimulants peuvent aller jusqu'à provoquer des insomnies. Une solution pourra être d'administrer le médicament le plus tôt possible le matin. Il faut s'assurer que le patient ne subit pas d'effet « rebond » au moment où il essaye de s'endormir. On pourra aussi réduire la dernière dose de la journée ou avoir recours à une forme à libération prolongée.

Stratégies pour améliorer le réveil et le sommeil :

Dans le cadre d'un DSPS, il faudra expliquer au patient que s'il continue à dormir tard dans la matinée, cela retardera son rythme circadien, il faut donc changer cette habitude.

Pour favoriser le réveil, d'après les recommandations de la CADDRA on peut par exemple :

- Réchauffer la pièce le matin, permettant ainsi d'éviter le contraste entre une pièce froide et un lit chaud. Cette manœuvre a pour but de favoriser l'éveil et il faut réchauffer la pièce uniquement dans la matinée : en effet une température de 16-19° est recommandée en général ; s'il fait trop chaud, l'endormissement est difficile.
- Boire une boisson gazéifiée non sucrée dès le réveil (l'effet pétillant peut aider à réveiller la personne)
- L'activité physique dans la journée favorise l'endormissement si elle n'intervient pas dans les deux heures précédant le sommeil.

En dehors du DSPS, une bonne hygiène du sommeil est primordiale d'après les recommandations de l'institut national du sommeil et de la vigilance (INSV). Pour optimiser l'hygiène du sommeil on peut :

- Maintenir un environnement tranquille et confortable.
- Maintenir une régularité quant aux heures d'endormissement et de réveil.
- Les activités au lit doivent se limiter au sommeil :
- Il faut éviter l'exposition aux écrans telle que : regarder la télévision, jouer à des jeux informatiques, ou bavarder sur son téléphone ou sur Internet ; cela perturbe l'endormissement.
- D'autres activités, comme manger, ou faire des devoirs sont à éviter.
- Il est préférable que l'individu participe à des activités qui le fatigueront mentalement (comme la lecture).

En ce qui concerne les traitements médicamenteux pour les troubles du sommeil chez les enfants atteints de TDAH, la mélatonine qui ne nécessite pas de prescription a été testée dans des essais randomisés pour l'insomnie chez les enfants atteints de TDAH. Plusieurs essais ont démontré son efficacité, en association ou non à la mise place de techniques d'hygiène du sommeil *Masi et coll, 2019*). En France, la dose maximale autorisée de mélatonine en l'absence de prescription médicale est de 1,9 mg. Au Canada, des doses de 3 à 6 mg sont utilisées chez les enfants. La mélatonine doit être administrée 30 minutes au minimum avant le coucher. Actuellement, elle constitue un traitement sûr et efficace contre l'insomnie initialement associée au TDAH.

Conclusion

Nous avons vu au travers de cette thèse que le TDAH est une pathologie très complexe à diagnostiquer, notamment avec ses nombreuses comorbidités qui peuvent rendre le diagnostic encore plus difficile à établir.

Notre analyse nous a aussi permis de voir que même si le méthylphénidate dispose d'une structure amphétaminique, ce traitement a un mécanisme d'action bien distinct des amphétamines. Ce médicament dispose d'un rapport bénéfice-risque très intéressant avec un service médical rendu (SMR) important, d'après l'avis de la commission de transparence du 3 octobre 2012.

Mais surtout, il est indéniable que le pharmacien d'officine a un rôle primordial dans la délivrance de ce médicament stupéfiant. Le pharmacien d'officine peut jouer un rôle très important dans l'orientation des patients vers les médecins spécialistes et ainsi permettre un diagnostic précoce qui favorisera une meilleure prise en charge du patient. De plus, le pharmacien est qualifié pour donner de nombreux conseils qui amélioreront la qualité de vie des patients. Ces conseils sont variés et peuvent se rapporter à l'alimentation et plus spécifiquement à la micronutrition. Les conseils du pharmacien peuvent aussi concerner les effets indésirables du méthylphénidate. Les conseils relatifs aux céphalées, aux troubles du sommeil ou encore à la diminution de l'appétit liée à la prise de méthylphénidate permettent de favoriser une bonne observance ainsi que le bien-être de ces patients. Le pharmacien est aussi un rempart contre l'abus, son rôle est aussi de repérer les ordonnances falsifiées ainsi que les situations de dépendance. Dans ces cas, le pharmacien doit alerter le médecin. Enfin le pharmacien peut être d'une aide précieuse pour aider les patients à trouver des informations fiables concernant le TDAH.

Pour clore cette thèse, il est intéressant de savoir que la prise en charge médicamenteuse du TDAH est en constante évolution. En effet, un nouveau traitement pour le TDAH, le mazindol a été présenté dans une étude de Wigal et ses collaborateurs (2017). Les résultats de cette étude en double-aveugle sont encourageants. Le mazindol est une molécule déjà bien connue : c'est un inhibiteur de capture de noradrénaline et de dopamine, il dispose d'une ATU pour la narcolepsie et a été utilisé autrefois comme médicament anorexigène et dans la prise en charge de l'obésité. Pour connaitre son intérêt dans la prise en charge du TDAH, il est nécessaire d'attendre les résultats d'études comparant l'effet du mazindol à celui du méthylphénidate et des autres psychostimulants. Mais au travers de leur étude, *Wigal* et ses collaborateurs (2017) soulignent que le mazindol, en plus d'être un inhibiteur de capture de noradrénaline et de dopamine, agirait aussi en tant qu'agoniste partiel des récepteurs 2 des orexines selon des expériences réalisées in vitro. Les auteurs supposent que cette action sur le système des orexines est probablement à l'origine de l'efficacité thérapeutique. Ce système agit au niveau hypothalamique sur l'alternance veille sommeil, et a aussi une action sur l'appétit. Même si le mazindol n'agit pas directement sur le système des orexines, cette molécule pourrait être le point de départ d'une nouvelle voie de recherche permettant d'éclairer les relations entre le sommeil, l'éveil, l'appétit, les addictions et le TDAH.

Guide de CADDRA pour les traitements pharmacologiques du TDAH au Québec - 2018

Type de molécule et illustration des comprimés	Caractéristiques	Durée d'action [1]	Posologie de départ [2]	Stratégie d'augmentation selon la monographie	Stratégie d'augmentation selon CADDRA www.caddra.ca	Couverture RAMQ (code)
PSYCHOSTIMULANTS À BASE D'AMPHÉTAMINES						
Dexédrine® comprimés 5 mg **Dexédrine®** spansule 10, 15 mg 	Comprimé écrasable [3] Spansule non écrasable	~ 4 h ~ 6 - 8 h	comprimé = 2.5 à 5 mg BID spansule = 10 mg die am	↑ 2.5 - 5 mg par pallier de 7J Dose max./J : (die ou BID) Tous âges = 40 mg	↑ 2.5 - 5 mg par pallier de 7J Dose max./J : (die ou BID) Enfant et adolescent = 20 - 30 mg Adulte = 50 mg	Couvert Couvert
Adderall XR® capsules 5, 10, 15, 20, 25, 30 mg 	Granules saupoudrables	~ 12 h	5 - 10 mg die am	↑ 5 - 10 mg par pallier de 7J Dose max./J Enfant = 30 mg Adolescent et adulte = 20 - 30 mg	Enfant : ↑5 mg par pallier de 7J Dose max./J = 30 mg Adolescent et adulte : ↑5 mg par pallier de 7J Dose max./J = 50 mg	Médicament d'exception Enfant-ado : (SN103) Adulte (SN132)
Vyvanse® capsules 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70* mg 	Contenu de la capsule soluble dans l'eau, le jus orange et le yogourt	~ 13 - 14 h	20 - 30 mg die am	↑ à la discretion du médecin par pallier de 7J Dose max./J : Tous âges = 60 mg	↑ 10 mg par pallier de 7J Dose max./J : Enfant = 60 mg Adolescent et adulte = 70 mg	Médicament d'exception Enfant-ado : (SN103*) Adulte (SN132*)
PSYCHOSTIMULANTS À BASE DE MÉTHYLPHÉNIDATE						
Méthylphénidate courte action, comprimés 5 mg (générique) 10, 20 mg (Ritalin®) 	Comprimé écrasable [3]	~ 3 - 4 h	5 mg BID à TID adulte = considérer QID	↑ 5 - 10 mg par pallier de 7J Dose max./J : Tous âges = 60 mg	↑ 5 mg par pallier de 7J Dose max./J : Enfant et adolescent = 60 mg Adulte = 100 mg	Couvert
Biphentin® capsules 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80 mg 	Granules saupoudrables	~ 10 - 12 h	10 - 20 mg die am	↑ 10 mg par pallier de 7J Dose max./J : Enfant et adolescent = 60 mg Adulte = 80 mg	↑ 5 - 10 mg par pallier de 7J Dose max./J : Enfant = 60 mg Adolescent et adulte = 80 mg	Médicament d'exception Enfant-ado : (SN103) Adulte (SN132)
Concerta® comprimés à libération prolongée 18, 27, 36, 54 mg 	Comprimé (doit être avalé entier pour conserver le mécanisme de libération intact)	~ 12 h	18 mg die am	↑ 18 mg par pallier de 7J Dose max./J : Enfant = 54 mg Adolescent = 54 mg / Adulte = 72 mg	↑ 9 - 18 mg par pallier de 7J Dose max./J : Enfant = 72 mg Adolescent = 90 mg / Adulte = 108 mg	Médicament d'exception Enfant-ado : (SN103) Adulte (SN132)
Foquest® Capsules 25, 35, 45, 55, 70, 85, 100 mg 	Granules saupoudrables	~ 16 h	25 mg die am	↑ 10-15 mg par pallier de 5 J minimum Dose max/J : Adulte = 100 mg	↑ 10-15 mg par pallier de 5 J minimum Dose max/J : Adulte = 100 mg	Programme patient d'exception
NON PSYCHOSTIMULANT - INHIBITEUR SÉLECTIF DU RECAPTAGE DE LA NORADRÉNALINE						
Strattera[MD] (Atomoxetine) Capsules 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg 	Capsule (doit être avalée entière pour réduire les effets secondaire GI)	jusqu'à 24 h	Enfant et adolescent = 0.5 mg/kg/J Adulte = 40 mg Die X 7-14 J	Maintenir dose X 7 - 14 j avant d'ajuster : Enfant = 0.8 puis 1.2 mg/kg/J 70 kg ou Adulte = 60 puis 80 mg/J Dose max./J : 1.4 mg/kg/J ou 100 mg	Maintenir dose X 7 - 14 j avant d'ajuster : Enfant = 0.8 puis 1.2 mg/kg/J 70 kg ou Adulte = 60 puis 80 mg/J Dose max./J : 1.4 mg/kg/J ou 100 mg	Médicament d'exception Enfant-ado Patient d'exception Adulte
NON PSYCHOSTIMULANT - AGONISTE SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS ALPHA-2A ADRÉNERGIQUES						
Intuniv XR® (Guanfacine XR) Comprimés à libération prolongée 1, 2, 3, 4 mg 	Comprimé (doit être avalé entier pour conserver le mécanisme de libération intact)	jusqu'à 24 h	1 mg die am ou en soirée	Maintenir dose X minimum 7J avant d'ajuster par palier ne dépassant pas 1 mg/semaine Dose max./J : En monothérapie : 6-12 ans = 4 mg, 13-17 ans = 7 mg En traitement d'appoint avec un psychostimulant : 6-17 ans = 4 mg	Maintenir dose X minimum 7J avant d'ajuster par palier ne dépassant pas 1 mg/semaine Dose max./J : En monothérapie : 6-12 ans = 4 mg, 13-17 ans = 7 mg En traitement d'appoint avec un psychostimulant : 6-17 ans = 4 mg	Médicament d'exception Enfant-ado Patient d'exception Adulte

Note : La taille réelle des comprimés et capsules n'est pas celle illustrée. Pour les informations spécifiques concernant l'introduction, l'ajustement et le changement de la médication pour le TDAH, les cliniciens sont invités à consulter le guide de pratique canadien en TDAH (www.caddra.ca). [1] La pharmacocinétique et la réponse pharmacodynamique varie d'un individu à l'autre. Le clinicien doit utiliser son jugement clinique pour évaluer la durée de l'effet cas par cas sans se fier uniquement sur les valeurs rapportées de durée de l'effet ou de courbes pharmacocinétiques. [2] Ces doses de départ sont tirées des monographies de produit. CADDRA recommande de débuter en général avec la plus petite posologie disponible. [3] Risque d'abus augmenté. * Vyvanse 70 mg est un dosage hors indication pour le traitement du TDAH au Canada. Au Québec, la RAMQ n'autorise PAS le remboursement de la capsule de 70 mg, alors que les autres posologies disponibles sont couvertes selon les critères du programme médicament d'exception. ***Document développé par Annick Vincent MD (www.attentiondeficit-info.com) et l'équipe de Direction des communications et de la philanthropie, Université Laval, avec la collaboration spéciale de CADDRA.***

UNIVERSITÉ LAVAL

CADDRA CANADIAN ADHD RESOURCE ALLIANCE

Version : février 2018

Le traitement pharmacologique du TDAH doit être intégré dans une approche multimodale et doit inclure une évaluation médicale et un suivi. Les troubles associés et la coadministration d'autres médicaments doivent être pris en considération. Voici un bref résumé des contre-indications et des interactions médicamenteuses possibles.

CONTRE-INDICATIONS AUX PSYCHOSTIMULANTS*

- Traitement par inhibiteurs de la MAO et jusqu'à 14 jours après l'arrêt
- Maladie cardiovasculaire symptomatique
- Glaucome
- Athérosclérose avancée
- Hyperthyroïdie non traitée
- Hypersensibilité connue ou allergie aux produits
- Troubles psychiatriques graves tels que la manie ou la psychose
- Hypertension modérée à sévère

Contre-indications au chlorhydrate d'atomoxétine (Strattera)

- Traitement par inhibiteurs de la MAOI et jusqu'à 14 jours après l'arrêt
- Glaucome à angle étroit
- Hyperthyroïdie non contrôlée
- Phéochromocytome
- Hypertension modérée à sévère
- Maladie cardiovasculaire symptomatique
- Troubles cardiovasculaires sévères
- Athérosclérose avancée
- Hypersensibilité connue ou allergie aux produits

Contre-indications à la Guanfacine XR (Intuniv XR)

- Hypersensibilité connue ou allergie aux produits
- Des précautions sont recommandées pour les patients ayant des antécédents de bradycardie, maladies cardiovasculaires, bloc cardiaque, hypotension et syncope.

* Contre-indications à la Guanfacine XR et au chlorhydrate d'atomoxétine : voir chapitre 5, Lignes directrices canadiennes pour le TDAH, quatrième édition. 2018, www.caddra.ca

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES POSSIBLES

Psychostimulants

- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase sont contre-indiqués.
- ISRS et IRSN - possible augmentation du risque de syndrome sérotoninergique.
- ATC – les amphétamines et la méthylphénidate peuvent interagir avec les ATC par différents mécanismes.
- Antipsychotiques (par exemple la chlorpromazine et la fluphénazine) - peuvent réduire l'effet des amphétamines.
- Antiépileptiques – la méthylphénidate peut augmenter le niveau de la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital.
- Warfarine – la méthylphénidate peut augmenter les effets de la warfarine.

Atomoxetine (Strattera)

- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase sont contre-indiqués.
- Les inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple la paroxétine, la ¬fluoxétine et la quinidine) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de l'atomoxétine.
- Décongestionnants (par exemple la pseudoéphédrine) - possible augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.
- Médicaments prolongeant l'intervalle QT (par exemple la quétiapine et la quinidine) –peuvent augmenter l'intervalle QT, considérer d'autres alternatives.

Guanfacine XR (Intuniv XR)

- Médicaments prolongeant l'intervalle QT (par exemple la quétiapine et la quinidine) – puisque la Guanfacine XR peut provoquer une diminution de la fréquence cardiaque, l'utilisation concomitante de médicaments prolongeant l'intervalle QT n'est pas recommandée.
- Bêta-bloquants - peuvent augmenter le risque de rebond de l'effet hypertenseur si la Guanfacine XR est arrêtée brusquement.
- Antiépileptiques - la Guanfacine XR peut augmenter les concentrations d'acide valproïque. La carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de la Guanfacine XR par induction du CYP3A4.
- Inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 (par exemple la rifampicine, le fluconazole et le ritonavir) – les inducteurs peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de la Guanfacine XR. Les inhibiteurs peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la Guanfacine XR.

Pour plus de renseignements, voir chapitre 5, Lignes directrices canadiennes pour le TDAH, quatrième édition. 2018, www.caddra.ca

Comment CADDRA peut aider votre pratique?

- **Les Lignes directrices canadiennes sur le TDAH** : Rédigées et révisées par une équipe multidisciplinaire d'experts médicaux, les Lignes directrices fournissent des informations pratiques pour les professionnels de la santé pour dépister, évaluer et traiter le TDAH chez les enfants, les adolescents et les adultes.
- **Trousse d'évaluation du TDAH** : Il s'agit d'un guide étape par étape pour l'évaluation et de l'information sur le diagnostic différentiel et les troubles comorbides, incluant tous les formulaires et la documentation nécessaire.
- **Le portail d'enseignement en ligne CADDRA** : www.adhdlearning.caddra.ca est une bibliothèque virtuelle de ressources : présentations filmées, podcasts, affiches et documents sur le TDAH.
- **Programmes d'éducation et de formation** : Programmes éducatifs y compris de la formation sur le TDAH et les troubles comorbides, de même que le TDAH chez les enfants, les adolescents et les adultes.
- **Avantages de devenir membre** : adhérer à un réseau de professionnels de la santé travaillant dans le domaine du TDAH, recevoir des infolettres, des mises à jour et des notifications, obtenir un rabais de 20% sur les frais de notre conférence annuelle, avoir un accès privilégié à notre portail ADHD Learning et recevoir une copie imprimée des Lignes directrices canadiennes sur le TDAH en français ou en anglais.
- **Lors de nos conférences annuelles**, vous avez l'opportunité d'entendre les plus grands experts internationaux dans le domaine du TDAH sur des sujets d'actualité, de participer à des ateliers pratiques et interactifs sur le TDAH et de prendre part à des séances de réseautage.

www.caddra.ca



Pour plus d'information sur le diagnostic du TDAH et les traitements, les cliniciens sont invités à consulter les Lignes directrices canadiennes sur le TDAH, 4e édition, www.caddra.ca.

Ce document a été développé par Dre Annick Vincent (www.attentiondeficit-info.com) et la Direction des communications et de la philanthropie, Université Laval, avec la collaboration de CADDRA.

UNIVERSITÉ LAVAL

CADDRA
CANADIAN ADHD RESOURCE ALLIANCE

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

VOUS et … le traitement du trouble déficit de l'attention/ hyperactivité (TDAH) par méthylphénidate

Ce qu'il faut savoir avant de commencer le traitement

Votre médecin vient de proposer le méthylphénidate pour votre enfant. Ce médicament est indiqué chez l'enfant de 6 ans et plus dans la prise en charge du Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH), en complément des mesures éducatives, psychologiques et sociales appropriées déjà proposées ou mises en place.

Le TDAH regroupe différents symptômes tels que le déficit de l'attention, l'hyperactivité motrice et l'impulsivité. Ils entraînent une gêne fonctionnelle chez l'enfant à l'école, lors des activités de loisir ou à la maison.

Le traitement par méthylphénidate a ainsi pour objectif d'améliorer la concentration de votre enfant et d'agir sur ses capacités attentionnelles.

Comme tous les médicaments, le méthylphénidate peut être responsable d'effets indésirables et nécessite une surveillance stricte au cours du traitement (présentée ci-après).

Aussi, avant de commencer le traitement, il est important de discuter avec votre médecin des antécédents médicaux de votre enfant ainsi que des risques associés au traitement décrits dans cette plaquette. Une attention particulière doit notamment être portée sur certains risques potentiellement graves.

RISQUES POUR LA SANTÉ MENTALE OU LE COMPORTEMENT (RISQUES NEUROPSYCHIATRIQUES)

> Avant le traitement, signalez à votre médecin :

- toute autre maladie pour laquelle votre enfant serait déjà pris en charge ;
- tout trouble de la santé mentale, du comportement, de l'humeur ou de l'appétit, chez votre enfant et dans sa famille.

> Pendant le traitement, signalez rapidement à votre médecin la survenue ou l'aggravation :

- de tics moteurs : contractions répétées, difficiles à contrôler de certaines parties du corps ;
- de tics verbaux : répétition de sons et de mots ;
- d'une agressivité ou d'un comportement hostile ;
- d'une agitation, d'une anxiété ou d'une tension nerveuse ;
- d'un manque d'appétit ou d'un refus de se nourrir ;
- d'hallucinations (voir, entendre ou sentir des choses qui ne sont pas réelles) ou d'illusions (perceptions déformées de sensations réelles) ;
- de signes de type paranoïaque (méfiance, susceptibilité exagérée, jugement faux, interprétation hâtive) ;
- de signes évoquant une dépression (grande tristesse, désespoir, impression d'inutilité, culpabilité) ;
- de sautes d'humeur ou de modification de l'humeur (notamment des symptômes correspondant à une surexcitation physique et psychique).

Prévenez immédiatement votre médecin en cas d'idées ou de comportement suicidaires.

RISQUES DE RETARD DE CROISSANCE ET DE DIMINUTION DE PRISE DE POIDS

Le méthylphénidate pourrait ralentir la croissance et la prise de poids. Il est donc nécessaire de surveiller le poids et la taille avant le début du traitement puis au moins tous les 6 mois.

Médicaments concernés à base de méthylphénidate : Ritaline, Concerta, Quasym, Medikinet.

RISQUES POUR LES VAISSEAUX DU CŒUR ET DU CERVEAU (RISQUES CARDIOVASCULAIRES ET CÉRÉBROVASCULAIRES)

> Avant le traitement, signalez à votre médecin :

- si votre enfant est suivi par un cardiologue ;
- tout problème cardiaque chez votre enfant mais aussi dans sa famille (crise cardiaque, insuffisance cardiaque, affection cardiaque à la naissance…), ainsi que l'existence de mort subite inexpliquée ;
- toute affection des vaisseaux sanguins du cerveau (accident vasculaire cérébral, anévrisme cérébral, inflammation des vaisseaux, vascularite…).

> Pendant le traitement, signalez rapidement à votre médecin la survenue de :

- palpitations, douleurs dans la poitrine, perte de connaissance inexpliquée, difficultés à respirer ;
- maux de tête sévères, engourdissement, faiblesse ou paralysie d'un membre, altération de la coordination, de la vision, de la parole, du langage ou de la mémoire.

MÉSUSAGE (UTILISATION NON CORRECTE) ET DÉPENDANCE

Lorsque le méthylphénidate n'est pas utilisé dans le strict respect de la prescription du médecin, il peut entraîner un comportement anormal, des hallucinations, des idées délirantes, une dépendance (impossibilité de se passer de consommer ce médicament sous peine de souffrance physique et/ou psychique ou d'une altération du fonctionnement social) et une accoutumance (manque d'efficacité des doses usuelles à l'origine d'une augmentation progressive de celles-ci pour obtenir le même effet).

Prévenez votre médecin si vous observez de tels effets pendant le traitement.

Un suivi régulier du traitement par votre médecin permet de prévenir ces éventuels effets indésirables : il est nécessaire de surveiller la tension artérielle, la fréquence cardiaque (rythme des battements du cœur), la taille, le poids et de rapporter toute autre sensation inhabituelle ou changement d'humeur ou de comportement. Par ailleurs, la durée de traitement doit être limitée. Le médecin pourra arrêter le traitement au moins une fois par an pendant une courte période (par exemple : vacances scolaires) pour savoir si le médicament est encore nécessaire.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE PARTICULIÈRES DU MÉTHYLPHÉNIDATE

- Sa prescription initiale et ses renouvellements annuels doivent être faits à l'hôpital. Ils sont réservés aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie.
- Les renouvellements mensuels d'ordonnance peuvent, quant à eux, être effectués par tout médecin exerçant en ville ou à l'hôpital. La prescription s'effectue sur une ordonnance sécurisée et est limitée à 28 jours.
- **Vous devrez préciser à votre médecin le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance ; celui-ci devra l'inscrire sur l'ordonnance. Votre médecin devra indiquer la posologie, la durée de traitement et les quantités prescrites en toutes lettres sur l'ordonnance.**
- La délivrance est exécutée dans sa totalité par votre pharmacien, uniquement si elle est présentée **dans les 3 jours** suivant la date indiquée sur l'ordonnance. Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir. Lors des renouvellements mensuels de traitement, les deux ordonnances doivent être présentées au pharmacien (ordonnance initiale du spécialiste et ordonnance de renouvellement faite par tout médecin).

Déclaration des effets indésirables

Il est important de prévenir les professionnels de santé qui vous entourent si vous pensez que ce médicament est à l'origine d'un effet indésirable (réaction non voulue). Vous avez la possibilité de déclarer vous-même un effet indésirable en remplissant un formulaire disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (www.ansm.sante.fr) et en l'envoyant au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de votre région (dont les coordonnées sont indiquées au dos du formulaire de déclaration), mais il est fortement recommandé d'en parler préalablement à votre médecin ou votre pharmacien.

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

METHODE BARKLEY : où la suivre… en France ?

HOPITAUX

Département	Ville	Hôpital	Service	Médecin	Téléphone	Site internet
30	Nimes	**CHU de Nîmes** Place du Pr R. Debré	Psychiatrie	**Dr Anne GRAMOND**	04 66 68 40 72	https://sites.google.com/site/tdahetalors/
33	Bordeaux	**Charles PERRENS**	Consultations spécialisées	**DR HAAS** **Dr Stéphanie BIOULAC** **Pr Manuel BOUVARD**	05.56.56.17.28	http://www.ch-perrens.fr/
34	Montpellier	**CHU Saint-Eloi** **191, avenue du doyen Gaston Giraud** 34295 Montpellier cedex	Service de Médecine Psychologique Enfants et Adolescents Saint Eloi	**Dr Nathalie FRANC**	04 67 33 72 49	http://www.chu-montpellier.fr/fr/a-propos-du-chru/offre-de-soins/departement/detail/psychiatrie-de-lenfant-et-de-ladolescent/?no_cache=1
34	Montpellier	**SMPEA PEYRE PLANTADE** **191, avenue du doyen Gaston Giraud** 34295 Montpellier cedex	Service de Médecine Psychologique Enfants et Adolescents La Colombière	**Pr BAGHDALI**	04 67 33 99 68	http://www.chu-montpellier.fr/fr/a-propos-du-chru/offre-de-soins/departement/detail/psychiatrie-de-lenfant-et-de-ladolescent/?no_cache=1
37	Tours	**Hôpital Clocheville** **49 Boulevard Béranger**		**Dr BODIER**, pédopsychiatre	02 47 47 47 47	http://www.chu-tours.fr/
38	Grenoble	**CHU Nord La Tronche**	Hôpital Couple/enfant Service Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent		04 76 76 54 19	http://www.chu-grenoble.fr/content/psychiatrie-de-lenfant-et-de-ladolescent-0
75	Paris 19	**CHU Robert Debré** 48 boulevard Sérurier	Psychiatrie comportementale de l'enfant et l'adolescent	**Dr MC SAIAG** **Dr Stephan RENOU**	01 40 03 22 63	http://robertdebre.aphp.fr/consultation/307/

EN LIBERAL

Département	Ville	Cabinet	Intervenants	Téléphone	Site internet
67	Obernai	**Cabinet SCHERRER** 8, rue du Général Leclerc	Neuropsychologue	06 33 20 97 36	http://www.cabinet-scherrer.fr/http://www.cabinet-scherrer.fr/trouble-deficitaire-de-lattention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah/bonjour-tout-le-monde
69	Givors	**OSMOSE Formation** 14, rue Jacques Prévert 69700 GIVORS	Béatrice BAILLY ASUNI (neuropsychologue) Marie-Estelle VANDERBERGHE (orthophoniste)	07 78 81 88 37 06 10 72 21 29	http://osmoseformation.fr/programmes-dentrainement-aux-habilites-parentales/
90	Belfort	**Pascale CHRETIEN** 38 faubourg de Montbéliard	Neuropsychologue	03 84 98 19 09	http://www.neuropsychologue-belfort.com/informations.php#.VZAZLPntmko

En Belgique ?

Ville	Cabinet	Intervenants	Téléphone	Site internet
Mons	**Sébastien HENRARD**	Neuropsychologue	+32 (0) 493 55 42 21	Sebastien.henrard@umons.ac.be

Bibliographie

1.
Al-Amin M, Zinchenko A, Geyer T. Hippocampal subfield volume changes in subtypes of attention deficit hyperactivity disorder. Brain Res. 2018;1685:1-8.

2.

Alamo C, López-Muñoz F, Sánchez-García J. Mechanism of action of guanfacine: a postsynaptic differential approach to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (adhd). Actas Esp Psiquiatr. 2016;44(3):107-12.

3.

Albajara Sáenz A, Villemonteix T, Massat I. Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. Dev Med Child Neurol. 2019;61(4):399-405.

4.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). In 2013.

5.

American Society of Health-System Pharmacists' (ASHP). Monographie atomoxetine. In 2019 [cité 29 janv 2020]. Disponible sur: https://www.drugs.com/monograph/atomoxetine-hydrochloride.html

6.

Amiri S, Sadeghi-Bazargani H, Nazari S, Ranjbar F, Abdi S. Attention deficit/hyperactivity disorder and risk of injuries: A systematic review and meta-analysis. J Inj Violence Res. 2017;9(2):95-105.

7.

Andersen P, éditeur. The hippocampus book. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2007. 832 p.

8.

Andrzejewski ME, Spencer RC, Harris RL, Feit EC, McKee BL, Berridge CW. The effects of clinically relevant doses of amphetamine and methylphenidate on signal detection and DRL in rats. Neuropharmacology. 2014;79:634-41.

9.

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit STRATTERA 18 mg, gélule. In 2010 [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0175991.htm

10.

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit CATAPRESSAN 0,15 mg, comprimé sécable. In 2012 [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214543.htm

11.

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit QUASYM L.P. 20 mg, gélule à libération modifiée. In 2012 [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0209999.htm

12.

ANSM. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France.Rapport de Juillet 2013. In 2013. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8dd1277a3867155547b4dce58fc0db00.pdf

13.

ANSM. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France. In 2017 [cité 21 févr 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Methylphenidate-donnees-d-utilisation-et-de-securite-d-emploi-en-France-Point-d-Information

14.

Arns M, de Ridder S, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. Clin EEG Neurosci. 2009;40(3):180-9.

15.

Arnsten AF, Goldman-Rakic PS. Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. Arch Gen Psychiatry. 1998;55(4):362-8.

16.

Arnsten AFT. The use of α-2A adrenergic agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Expert Rev Neurother. 2010;10(10):1595-605.

17.

Auclair V, Harvey P-O, Lepage M. [Cognitive Behavioral Therapy and the Treatment of ADHD in Adults]. Sante Ment Que. 2016;41(1):291-311.

18.

Bacciagaluppi M. Arieti and Bowlby: convergence and direct influence. Am J Psychoanal. 2015;75(3):320-32.

19.

Balazs J, Kereszteny A. Attention-deficit/hyperactivity disorder and suicide: A systematic review. World J Psychiatry. 2017;7(1):44-59.

20.

Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? Neurochem Int. 2015;82:52-68.

21.

Bartl J, Palazzesi F, Parrinello M, Hommers L, Riederer P, Walitza S. The impact of methylphenidate and its enantiomers on dopamine synthesis and metabolism in vitro. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017;79(Pt B):281-8.

22.

Batty MJ, Palaniyappan L, Scerif G, Groom MJ, Liddle EB, Liddle PF. Morphological abnormalities in prefrontal surface area and thalamic volume in attention deficit/hyperactivity disorder. Psychiatry Res. 2015;233(2):225-32.

23.

Beaulieu J-M, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. Pharmacol Rev. 2011;63(1):182-217.

24.

Ben Amor L, Lachal J. [Impulsivity and obesity in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A clinical, neuropsychological and magnetic resonance spectroscopy exploratory study]. Encephale. 2019;

25.

Benarous X, Consoli A, Raffin M, Cohen D. Abus, maltraitance et négligence : (1) épidémiologie et retentissements psychiques, somatiques et sociaux. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence. 2014;62(5):299-312.

26.

Bergwerff CE, Luman M, Oosterlaan J. No objectively measured sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Sleep Res. 2016;25(5):534-40.

27.

Berry MD. The potential of trace amines and their receptors for treating neurological and psychiatric diseases. Rev Recent Clin Trials. 2007;2(1):3-19.

28.

Biederman J, Ball SW, Monuteaux MC, Surman CB, Johnson JL, Zeitlin S. Are girls with ADHD at risk for eating disorders? Results from a controlled, five-year prospective study. J Dev Behav Pediatr. 2007;28(4):302-7.

29.

Bjornstad G, Montgomery P. Family therapy for attention-deficit disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD005042.

30.

Blair HT, Schafe GE, Bauer EP, Rodrigues SM, LeDoux JE. Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning. Learn Mem. 2001;8(5):229-42.

31.

Blier P, Briley M. The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7(Suppl 1):15-20.

32.

Bou Khalil R, Fares N, Saliba Y, Tamraz J, Richa S. [The effect of methylphenidate on appetite and weight]. Encephale. 2017;43(6):577-81.

33.

Bowton E, Saunders C, Erreger K, Sakrikar D, Matthies HJ, Sen N. Dysregulation of dopamine transporters via dopamine D2 autoreceptors triggers anomalous dopamine efflux associated with attention-deficit hyperactivity disorder. J Neurosci. 2010;30(17):6048-57.

34.

Buoli M, Serati M, Cahn W. Alternative pharmacological strategies for adult ADHD treatment: a systematic review. Expert Review of Neurotherapeutics. 2016;16(2):131-44.

35.

Bursztejn C, Chanseau J-C, Geissmann C, Golse B, Houzel D. Ne bourrez pas les enfants de psychotropes ! Enfances & Psy. 2004;25(1):42.

36.

Bussing R, Fernandez M, Harwood M, Wei Hou null, Garvan CW, Eyberg SM. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: psychometric properties and normative ratings from a school district sample. Assessment. 2008;15(3):317-28.

37.

Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacology. 2002;27(5):699-711.

38.

Cachope R, Cheer JF. Local control of striatal dopamine release. Front Behav Neurosci. 2014;8:188.

39.

CADDRA. Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines, Fourth Edition, Toronto ON. In 2018.

40.

Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. Trends Cogn Sci (Regul Ed). 2012;16(1):17-26.

41.

Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. CNS Drugs. 2011;25(2):157-69.

42.

Castro DC, Bruchas MR. A Motivational and Neuropeptidergic Hub: Anatomical and Functional Diversity within the Nucleus Accumbens Shell. Neuron. 2019;102(3):529-52.

43.

Chang JP-C, Su K-P, Mondelli V, Pariante CM. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. Neuropsychopharmacol. 2018;43(3):534-45.

44.

Chiu S, Campbell K. Clonidine for the Treatment of Psychiatric Conditions and Symptoms: A Review of Clinical Effectiveness, Safety, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 [cité 26 juin 2020]. (CADTH Rapid Response Reports). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531717/

45.

Chou W-J, Liu T-L, Yang P, Yen C-F, Hu H-F. Bullying Victimization and Perpetration and Their Correlates in Adolescents Clinically Diagnosed With ADHD. J Atten Disord. 2018;22(1):25-34.

46.

Clemow DB. Misuse of Methylphenidate. Curr Top Behav Neurosci. 2017;34:99-124.

47.

Coccaro EF, Fanning JR, Phan KL, Lee R. Serotonin and impulsive aggression. CNS Spectr. 2015;20(3):295-302.

48.

Conners CK. Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD-IV Rating Scale) : use in assessment and treatment monitoring. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 7:24-30.

49.

Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. J Abnorm Child Psychol. 1998;26(4):257-68.

50.

Conseil national de l'ordre des pharmaciens. Meddispar :Médicaments à dispensation particulière à l'officine. METHYLPHENIDATE MYLAN PHARMA 36mg CPR LP FL/28. In [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHYLPHENIDATE-MYLAN-PHARMA-36-FL-28/(type)/name/(value)/methylphenidate/(cip)/3400928001535#nav-buttons

51.

Coogan AN, Baird AL, Popa-Wagner A, Thome J. Circadian rhythms and attention deficit hyperactivity disorder: The what, the when and the why. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016;67:74-81.

52.

Cortese S, Ferrin M, Brandeis D, Holtmann M, Aggensteiner P, Daley D. Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2016;55(6):444-55.

53.

Cortese S, Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren M-C, Darra F. Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. Sleep. 2005;28(8):1007-13.

54.

Dalsgaard S, stergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. Lancet. 2015;385(9983):2190-6.

55.

Das D, Cherbuin N, Anstey KJ, Abhayaratna W, Easteal S. Regional Brain Volumes and ADHD Symptoms in Middle-Aged Adults: The PATH Through Life Study. J Atten Disord. 2017;21(13):1073-86.

56.

Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2011;69(12):e145-157.

57.

Di Gennaro G, Grammaldo LG, Quarato PP, Esposito V, Mascia A, Sparano A. Severe amnesia following bilateral medial temporal lobe damage occurring on two distinct occasions. Neurol Sci. 2006;27(2):129-33.

58.

Ding Y-S, Naganawa M, Gallezot J-D, Nabulsi N, Lin S-F, Ropchan J. Clinical doses of atomoxetine significantly occupy both norepinephrine and serotonin transports: Implications on treatment of depression and ADHD. Neuroimage. 2014;86:164-71.

59.

Do-Monte FH, Quiñones-Laracuente K, Quirk GJ. A temporal shift in the circuits mediating retrieval of fear memory. Nature. 2015;519(7544):460-3.

60.

DuPaul GJ, Anastopoulos AD, Power TJ, Reid R, Ikeda MJ, McGoey KE. ADHD Rating Scale–IV--Home Version [Internet]. American Psychological Association; 2017 [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/t59101-000

61.

DuPaul GJ, Gormley MJ, Laracy SD. Comorbidity of LD and ADHD: implications of DSM-5 for assessment and treatment. J Learn Disabil. 2013;46(1):43-51.

62.

Eakin L, Minde K, Hechtman L, Ochs E, Krane E, Bouffard R. The marital and family functioning of adults with ADHD and their spouses. J Atten Disord. 2004;8(1):1-10.

63.

Efron D, Jarman F, Barker M. Methylphenidate versus dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind, crossover trial. Pediatrics. 1997;100(6):E6.

64.

Eiden LE, Weihe E. VMAT2: a dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse. Ann N Y Acad Sci. 2011;1216:86-98.

65.

Eilertsen EM, Gjerde LC, Reichborn-Kjennerud T, Ørstavik RE, Knudsen GP, Stoltenberg C. Maternal alcohol use during pregnancy and offspring attention-

deficit hyperactivity disorder (ADHD): a prospective sibling control study. Int J Epidemiol. 2017;46(5):1633-40.

66.

Elder TE. The importance of relative standards in ADHD diagnoses: evidence based on exact birth dates. J Health Econ. 2010;29(5):641-56.

67.

Emond V, Joyal C, Poissant H. [Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)]. Encephale. 2009;35(2):107-14.

68.

Enriquez-Geppert S, Smit D, Pimenta MG, Arns M. Neurofeedback as a Treatment Intervention in ADHD: Current Evidence and Practice. Curr Psychiatry Rep. 2019;21(6):46.

69.

European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit Intuniv 1 mg, comprimés à libération prolongée. In 2015 [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/intuniv-epar-product-information_fr.pdf

70.

Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. Neurosci Biobehav Rev. 2018;87:255-70.

71.

Fletcher PJ, Zeeb FD, Browne CJ, Higgins GA, Soko AD. Effects of 5-HT1A, 5-HT2A and 5-HT2C receptor agonists and antagonists on responding for a conditioned reinforcer and its enhancement by methylphenidate. Psychopharmacology (Berl). 2017;234(5):889-902.

72.

Flouri E, Midouhas E, Ruddy A, Moulton V. The role of socio-economic disadvantage in the development of comorbid emotional and conduct problems in children with ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2017;26(6):723-32.

73.

Foster JD, Adkins SD, Lever JR, Vaughan RA. Phorbol ester induced trafficking-independent regulation and enhanced phosphorylation of the dopamine transporter associated with membrane rafts and cholesterol. J Neurochem. 2008;105(5):1683-99.

74.

Frampton JE. Lisdexamfetamine Dimesylate: A Review in Paediatric ADHD. Drugs. 2018;78(10):1025-36.

75.

Freyberg Z, Sonders MS, Aguilar JI, Hiranita T, Karam CS, Flores J. Mechanisms of amphetamine action illuminated through optical monitoring of dopamine synaptic vesicles in Drosophila brain. Nat Commun. 2016;7:10652.

76.

Freyberger H, Freyberger HJ. Supportive psychotherapy. Psychother Psychosom. 1994;61(3-4):132-42.

77.

Gan J, Galer P, Ma D, Chen C, Xiong T. The Effect of Vitamin D Supplementation on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2019;29(9):670-87.

78.

Gentile JP, Atiq R. Psychotherapy for the patient with adult ADHD. Psychiatry (Edgmont). 2006;3(8):31-5.

79.

Goldman-Rakic PS. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci. 1996;351(1346):1445-53.

80.

Gonon F, Guilé J-M, Cohen D. Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : données récentes des neurosciences et de l'expérience nord-américaine. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence. 2010;58(5):273-81.

81.

Gonon F. The dopaminergic hypothesis of attention-deficit/hyperactivity disorder needs re-examining. Trends Neurosci. 2009;32(1):2-8.

82.

Grandy DK, Miller GM, Li J-X. « TAARgeting Addiction »--The Alamo Bears Witness to Another Revolution: An Overview of the Plenary Symposium of the 2015 Behavior, Biology and Chemistry Conference. Drug Alcohol Depend. 2016;159:9-16.

83.

Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002;41(2 Suppl):26S-49S.

84.

Gualtieri CT, Johnson LG. Antidepressant side effects in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2006;16(1-2):147-57.

85.

Guimarães AP, Schmitz M, Polanczyk GV, Zeni C, Genro J, Roman T. Further evidence for the association between attention deficit/hyperactivity disorder and the serotonin receptor 1B gene. J Neural Transm (Vienna). 2009;116(12):1675-80.

86.

Gustavson K, Ystrom E, Stoltenberg C, Susser E, Surén P, Magnus P. Smoking in Pregnancy and Child ADHD. Pediatrics. 2017;139(2).

87.

Haller J. The role of central and medial amygdala in normal and abnormal aggression: A review of classical approaches. Neurosci Biobehav Rev. 2018;85:34-43.

88.

Haute Autorité de Santé. STRATTERA : Avis de la Commission de la transparence. In [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/strattera_-_ct-_8904.pdf

89.

Haute Autorité de santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis du 3 octobre 2012. In 2012 [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-

sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/methylphenidate_reeval_annexe.pdf

90.

Haute Autorité de santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis du 17 mai 2017. In 2017 [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15974_INTUNIV_PIC_INS_Avis3_CT15974.pdf

91.

Haute Autorité de santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis du 12 decembre 2018. In 2018 [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15875_RITALINE_PIS_RI_Avis2_CT15875.pdf

92.

Haute Autorité de santé (HAS) CL. Haute Autorité de santé : Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. 2014;199.

93.

Hodgkins P, Shaw M, Coghill D, Hechtman L. Amfetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2012;21(9):477-92.

94.

Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. Lancet Psychiatry. 2017;4(4):310-9.

95.

Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, Shumskaya E, Mennes M, Zwiers MP. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. Am J Psychiatry. 2019;176(7):531-42.

96.

Houghton S, Alsalmi N, Tan C, Taylor M, Durkin K. Treating Comorbid Anxiety in Adolescents With ADHD Using a Cognitive Behavior Therapy Program Approach. J Atten Disord. 2017;21(13):1094-104.

97.

Ilario C, Alt A, Bader M, Sentissi O. TDA/H, trouble de l'enfance ou de l'âge adulte ? L'Encéphale. 2019;45(4):357-62.

98.

Institut National du Sommeil et de la Vigilance (INSV). Le Carnet n°1 « Sommeil, un carnet pour mieux comprendre ». In 2009 [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: https://institut-sommeil-vigilance.org/wp-content/uploads/2019/01/Carnet-1-carnet-pour-mieux-comprendre_HD-2018-chgt-adresse.pdf

99.

Iversen SD, Iversen LL. Dopamine: 50 years in perspective. Trends Neurosci. 2007;30(5):188-93.

100.

Jasper JR, Lesnick JD, Chang LK, Yamanishi SS, Chang TK, Hsu SA. Ligand efficacy and potency at recombinant alpha2 adrenergic receptors: agonist-mediated [35S]GTPgammaS binding. Biochem Pharmacol. 1998;55(7):1035-43.

101.

Johnstone SJ, Roodenrys SJ, Johnson K, Bonfield R, Bennett SJ. Game-based combined cognitive and neurofeedback training using Focus Pocus reduces symptom severity in children with diagnosed AD/HD and subclinical AD/HD. Int J Psychophysiol. 2017;116:32-44.

102.

Jucaite A, Fernell E, Halldin C, Forssberg H, Farde L. Reduced midbrain dopamine transporter binding in male adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: association between striatal dopamine markers and motor hyperactivity. Biol Psychiatry. 2005;57(3):229-38.

103.

Karlsson L, Tuominen L, Huotarinen A, Leppämäki S, Sihvola E, Helin S. Serotonin transporter in attention-deficit hyperactivity disorder--preliminary results from a positron emission tomography study. Psychiatry Res. 2013;212(2):164-5.

104.

Khan FH, Ahlberg CD, Chow CA, Shah DR, Koo BB. Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome. J Neurol. 2017;264(8):1634-41.

105.

Khoshbakht Y, Bidaki R, Salehi-Abargouei A. Vitamin D Status and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Adv Nutr. 2018;9(1):9-20.

106.

Koda K, Ago Y, Cong Y, Kita Y, Takuma K, Matsuda T. Effects of acute and chronic administration of atomoxetine and methylphenidate on extracellular levels of noradrenaline, dopamine and serotonin in the prefrontal cortex and striatum of mice. J Neurochem. 2010;114(1):259-70.

107.

Kofler MJ, Rapport MD, Bolden J, Sarver DE, Raiker JS, Alderson RM. Working memory deficits and social problems in children with ADHD. J Abnorm Child Psychol. 2011;39(6):805-17.

108.

Konofal E, Lecendreux M, Cortese S. Sleep and ADHD. Sleep Med. 2010;11(7):652-8.

109.

Konofal E, Lecendreux M, Deron J, Marchand M, Cortese S, Zaïm M. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. Pediatr Neurol. 2008;38(1):20-6.

110.

Kooij JJS, Burger H, Boonstra AM, Van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. Psychol Med. 2004;34(6):973-82.

111.

Kooij SJJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. BMC Psychiatry. 2010;10:67.

112.

Kopecková M, Paclt I, Petrásek J, Pacltová D, Malíková M, Zagatová V. Some ADHD polymorphisms (in genes DAT1, DRD2, DRD3, DBH, 5-HTT) in case-control study of 100 subjects 6-10 age. Neuro Endocrinol Lett. 2008;29(2):246-51.

113.

Krause J. SPECT and PET of the dopamine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder. Expert Rev Neurother. 2008;8(4):611-25.

114.

Lahey BB, Lee SS, Sibley MH, Applegate B, Molina BSG, Pelham WE. Predictors of adolescent outcomes among 4-6-year-old children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Abnorm Psychol. 2016;125(2):168-81.

115.

Lalumiere RT. Optogenetic dissection of amygdala functioning. Front Behav Neurosci. 2014;8:107.

116.

Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. Atten Defic Hyperact Disord. 2010;2(4):241-55.

117.

Lavigne B, Audebert-Mérilhou E, Buisson G, Kochman F, Clément JP, Olliac B. [Interpersonal therapy (IPT) in child psychiatry and adolescent]. Encephale. 2016;42(6):535-9.

118.

Lecendreux M, Konofal E, Faraone SV. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and associated features among children in France. J Atten Disord. 2011;15(6):516-24.

119.

Lemola S, Oser N, Urfer-Maurer N, Brand S, Holsboer-Trachsler E, Bechtel N. Effects of gestational age on brain volume and cognitive functions in generally healthy very preterm born children during school-age: A voxel-based morphometry study. PLoS ONE. 2017;12(8):e0183519.

120.

Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, Wells EM, Wallace GL, Clasen LS. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. Neuroimage. 2007;36(4):1065-73.

121.

Leo D, Sorrentino E, Volpicelli F, Eyman M, Greco D, Viggiano D. Altered midbrain dopaminergic neurotransmission during development in an animal model of ADHD. Neurosci Biobehav Rev. 2003;27(7):661-9.

122.

Lopez R, Micoulaud Franchi J-A, Chenini S, Gachet M, Jaussent I, Dauvilliers Y. Restless legs syndrome and iron deficiency in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Sleep. 2019;42(5).

123.

Luan R, Mu Z, Yue F, He S. Efficacy and Tolerability of Different Interventions in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Front Psychiatry. 2017;8:229.

124.

Ludolph AG, Kassubek J, Schmeck K, Glaser C, Wunderlich A, Buck AK. Dopaminergic dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), differences between pharmacologically treated and never treated young adults: a 3,4-dihdroxy-6-[18F]fluorophenyl-l-alanine PET study. Neuroimage. 2008;41(3):718-27.

125.

Lundahl A, Kidwell KM, Van Dyk TR, Nelson TD. A Meta-Analysis of the Effect of Experimental Sleep Restriction on Youth's Attention and Hyperactivity. Dev Neuropsychol. 2015;40(3):104-21.

126.

Lv X-Z, Shu Z, Zhang Y-W, Wu S-S, Zhan S-Y. Effectiveness and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. Transl Pediatr. 2012;1(1):47-53.

127.

Maldonado R. Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(8):1001-14.

128.

Marangoni C, De Chiara L, Faedda GL. Bipolar disorder and ADHD: comorbidity and diagnostic distinctions. Curr Psychiatry Rep. 2015;17(8):604.

129.

Markowitz JS, DeVane CL, Pestreich LK, Patrick KS, Muniz R. A comprehensive in vitro screening of d-, l-, and dl-threo-methylphenidate: an exploratory study. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2006;16(6):687-98.

130.

Masi G, Fantozzi P, Villafranca A, Tacchi A, Ricci F, Ruglioni L. Effects of melatonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with sleep disorders after methylphenidate treatment. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:663-7.

131.

Mayes SD, Waxmonsky JD, Calhoun SL, Bixler EO. Disruptive Mood Dysregulation Disorder Symptoms and Association with Oppositional Defiant and Other Disorders in a General Population Child Sample. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2016;26(2):101-6.

132.

McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. Nat Neurosci. 2009;12(3):342-8.

133.

McKee ML, Mortimer JE, Maricle DE, Neuhaus D, Konstam E, Senland A. Brown Attention-Deficit Disorder Scales. In: Goldstein S, Naglieri JA, éditeurs. Encyclopedia of Child Behavior and Development [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2011 [cité 25 nov 2019]. p. 302-3. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-79061-9_439

134.

Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. Annu Rev Neurosci. 2001;24:1161-92.

135.

Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(3):241-51.

136.

Mikami AY, Jack A, Emeh CC, Stephens HF. Parental influence on children with attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Relationships between parent behaviors and child peer status. J Abnorm Child Psychol. 2010;38(6):721-36.

137.

Millan MJ, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Cussac D, Audinot V, Milligan G. S18616, a highly potent, spiroimidazoline agonist at alpha(2)-adrenoceptors: I. Receptor profile, antinociceptive and hypothermic actions in comparison with dexmedetomidine and clonidine. J Pharmacol Exp Ther. 2000;295(3):1192-205.

138.

Miller GM. The emerging role of trace amine-associated receptor 1 in the functional regulation of monoamine transporters and dopaminergic activity. J Neurochem. 2011;116(2):164-76.

139.

Mogavero F, Jager A, Glennon JC. Clock genes, ADHD and aggression. Neurosci Biobehav Rev. 2018;91:51-68.

140.

Mokhtari M, Sistanizad M, Farasatinasab M. Antipyretic Effect of Clonidine in Intensive Care Unit Patients: A Nested Observational Study: Antipyretic Effect of Clonidine. The Journal of Clinical Pharmacology. 2017;57(1):48-51.

141.

Molitor SJ, Langberg JM, Evans SW. The written expression abilities of adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Research in Developmental Disabilities. 2016;51-52:49-59.

142.

Morón JA, Brockington A, Wise RA, Rocha BA, Hope BT. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. J Neurosci. 2002;22(2):389-95.

143.

Mossin MH, Aaby JB, Dalgård C, Lykkedegn S, Christesen HT, Bilenberg N. Inverse associations between cord vitamin D and attention deficit hyperactivity disorder symptoms: A child cohort study. Aust N Z J Psychiatry. 2017;51(7):703-10.

144.

Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, Frick G, Yan B, Pliszka S. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. CNS Drugs. 2017;31(11):999-1014.

145.

Norman LJ, Carlisi C, Lukito S, Hart H, Mataix-Cols D, Radua J. Structural and Functional Brain Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparative Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2016;73(8):815-25.

146.

O'Neill S, Rajendran K, Mahbubani SM, Halperin JM. Preschool Predictors of ADHD Symptoms and Impairment During Childhood and Adolescence. Curr Psychiatry Rep. 2017;19(12):95.

147.

on behalf of Lombardy ADHD Group, Reale L, Bartoli B, Cartabia M, Zanetti M, Costantino MA. Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2017;26(12):1443-57.

148.

Overtoom CCE, Verbaten MN, Kemner C, Kenemans JL, van Engeland H, Buitelaar JK. Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Behav Brain Res. 2003;145(1-2):7-15.

149.

Park JL, Hudec KL, Johnston C. Parental ADHD symptoms and parenting behaviors: A meta-analytic review. Clin Psychol Rev. 2017;56:25-39.

150.

Park S, Lee J-M, Kim J-W, Cho D-Y, Yun HJ, Han DH. Associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) methylation and clinical characteristics and cortical thickness in children with ADHD. Psychol Med. 2015;45(14):3009-17.

151.

Patrick KS, Straughn AB. Absorption Differences between Immediate-Release Dexmethylphenidate and dl-Methylphenidate. Drug Metab Dispos. 2016;44(3):418-21.

152.

Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. J Clin Psychol. nov 1995;51(6):768-74.

153.

Perapoch J, Vidal R, Gómez-Lumbreras A, Hermosilla E, Riera L, Cortés J. Prematurity and ADHD in Childhood: An Observational Register-Based Study in Catalonia. J Atten Disord. 2019;1087054719864631.

154.

Perugi G, Vannucchi G. The use of stimulants and atomoxetine in adults with comorbid ADHD and bipolar disorder. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(14):2193-204.

155.

Pham AV, Riviere A. Specific Learning Disorders and ADHD: Current Issues in Diagnosis Across Clinical and Educational Settings. Curr Psychiatry Rep. 2015;17(6):38.

156.

Pineda-Alhucema W, Aristizabal E, Escudero-Cabarcas J, Acosta-López JE, Vélez JI. Executive Function and Theory of Mind in Children with ADHD: a Systematic Review. Neuropsychol Rev. 2018;28(3):341-58.

157.

Plichta MM, Scheres A. Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature. Neurosci Biobehav Rev. 2014;38:125-34.

158.

Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry. 2007;164(6):942-8.

159.

Prayez F, Wodon I, Van Hyfte S, Linkowski P. [Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and child maltreatment: a review]. Rev Med Brux. 2012;33(2):75-86.

160.

Purper-Ouakil D, Lepagnol-Bestel A-M, Grosbellet E, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiologie du trouble déficit de l'attention/ hyperactivité. Med Sci (Paris). 2010;26(5):487-96.

161.

Qian X, Castellanos FX, Uddin LQ, Loo BRY, Liu S, Koh HL. Large-scale brain functional network topology disruptions underlie symptom heterogeneity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Neuroimage Clin. 2019;21:101600.

162.

Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry. 2003;8(1):98-102.

163.

Rachman S. The evolution of behaviour therapy and cognitive behaviour therapy. Behav Res Ther. 2015;64:1-8.

164.

Reimherr FW, Marchant BK, Gift TE, Steans TA. ADHD and Anxiety: Clinical Significance and Treatment Implications. Curr Psychiatry Rep. 2017;19(12):109.

165.

Revue Prescrire. Methylphenidate: pulmonary hypertension and heart valve disease. Prescrire Int. juin 2015;24(161):154-5.

166.

Rizzo R, Gulisano M, Pellico A, Calì PV, Curatolo P. Tourette syndrome and comorbid conditions: a spectrum of different severities and complexities. J Child Neurol. oct 2014;29(10):1383-9.

167.

Robison AJ, Nestler EJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. Nat Rev Neurosci. 2011;12(11):623-37.

168.

Rubia K. Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Its Clinical Translation. Front Hum Neurosci. 2018;12:100.

169.

Rucklidge JJ, Tannock R. Validity of the Brown ADD scales: an investigation in a predominantly inattentive ADHD adolescent sample with and without reading disabilities. J Atten Disord. 2002;5(3):155-64.

170.

Rucklidge JJ. Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiatr Clin North Am. 2010;33(2):357-73.

171.

Sanderud K, Murphy S, Elklit A. Child maltreatment and ADHD symptoms in a sample of young adults. Eur J Psychotraumatol. 2016;7:32061.

172.

Sara SJ. Locus Coeruleus in time with the making of memories. Curr Opin Neurobiol. 2015;35:87-94.

173.

Sauer J-M, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. Clin Pharmacokinet. 2005;44(6):571-90.

174.

Scahill L, Chappell PB, Kim YS, Schultz RT, Katsovich L, Shepherd E. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry. 2001;158(7):1067-74.

175.

Seo D, Patrick CJ, Kennealy PJ. Role of Serotonin and Dopamine System Interactions in the Neurobiology of Impulsive Aggression and its Comorbidity with other Clinical Disorders. Aggress Violent Behav. 2008;13(5):383-95.

176.

Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts S, Scheres A, Oosterlaan J. The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. Neurosci Biobehav Rev. 2003;27(7):583-92.

177.

Sfelinioti S, Livaditis M. Association of maternal depression with children's attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatriki. 2017;28(3):251-8.

178.

Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. Annu Rev Food Sci Technol. 2018;9:345-81.

179.

Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Ann Pharmacother. 2014;48(2):209-25.

180.

Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(49):19649-54.

181.

Sigurdardottir HL, Kranz GS, Rami-Mark C, James GM, Vanicek T, Gryglewski G. Association of norepinephrine transporter methylation with in vivo NET expression and hyperactivity-impulsivity symptoms in ADHD measured with PET. Mol Psychiatry. 2019;

182.

Silk TJ, Beare R, Malpas C, Adamson C, Vilgis V, Vance A. Cortical morphometry in attention deficit/hyperactivity disorder: Contribution of thickness and surface area to volume. Cortex. 2016;82:1-10.

183.

Snircova E, Marcincakova-Husarova V, Hrtanek I, Kulhan T, Ondrejka I, Nosalova G. Anxiety reduction on atomoxetine and methylphenidate medication in children with ADHD. Pediatr Int. 2016;58(6):476-81.

184.

Snitselaar MA, Smits MG, van der Heijden KB, Spijker J. Sleep and Circadian Rhythmicity in Adult ADHD and the Effect of Stimulants. J Atten Disord. 2017;21(1):14-26.

185.

Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with

attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2007;257(7):371-7.

186.

Spencer TJ, Biederman J, Madras BK, Faraone SV, Dougherty DD, Bonab AA. In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: a focus on the dopamine transporter. Biol Psychiatry. 2005;57(11):1293-300.

187.

Spies M, Knudsen GM, Lanzenberger R, Kasper S. The serotonin transporter in psychiatric disorders: insights from PET imaging. Lancet Psychiatry. 2015;2(8):743-55.

188.

Sprich SE, Safren SA, Finkelstein D, Remmert JE, Hammerness P. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for ADHD in medication-treated adolescents. J Child Psychol Psychiatry. 2016;57(11):1218-26.

189.

Steinberg L, Icenogle G, Shulman EP, Breiner K, Chein J, Bacchini D. Around the world, adolescence is a time of heightened sensation seeking and immature self-regulation. Dev Sci. 2018;21(2).

190.

Swanson JM. Role of executive function in ADHD. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 14:35-9.

191.

Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. Neuropsychol Rev. 2007;17(1):39-59.

192.

Swanson JM. School-Based Assessment and Interventions for ADD Students SNAP-IV. Irvine, CA: KC Publications. In 1992.

193.

Tajima-Pozo K, Yus M, Ruiz-Manrique G, Lewczuk A, Arrazola J, Montañes-Rada F. Amygdala Abnormalities in Adults With ADHD. J Atten Disord. 2018;22(7):671-8.

194.

Tamam L, Karakus G, Ozpoyraz N. Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2008;258(7):385-93.

195.

Tegelbeckers J, Kanowski M, Krauel K, Haynes J-D, Breitling C, Flechtner H-H. Orbitofrontal Signaling of Future Reward is Associated with Hyperactivity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Neurosci. 2018;38(30):6779-86.

196.

Tellegen A, NG Waller, GJ Boyle, B Matthews. Handbook of personality theory and testing: Vol. II. Personality measurement and assessment. 2008.

197.

Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, Langley K, van den Bree M. Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design. Biol Psychiatry. 2009;66(8):722-7.

198.

Trenque T, Herlem E, Abou Taam M, Drame M. Methylphenidate off-label use and safety. Springerplus. 2014;3:286.

199.

University of Utah. Ritalin and Cocaine The Connection and the Controversy. In 2019.

200.

Upadhyaya HP, Desaiah D, Schuh KJ, Bymaster FP, Kallman MJ, Clarke DO. A review of the abuse potential assessment of atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychopharmacology (Berl). 2013;226(2):189-200.

201.

Vasseur B, Dufour A, Houdas L, Goodwin H, Harries K, Emul NY. Comparison of the Systemic and Local Pharmacokinetics of Clonidine Mucoadhesive Buccal Tablets with Reference Clonidine Oral Tablets in Healthy Volunteers: An Open-Label Randomised Cross-Over Trial. Adv Ther. 2017;34(8):2022-32.

202.

Viggiano D, Vallone D, Sadile A. Dysfunctions in dopamine systems and ADHD: evidence from animals and modeling. Neural Plast. 2004;11(1-2):97-114.

203.

Volkow ND, Fowler JS, Wang G, Ding Y, Gatley SJ. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. J Atten Disord. 2002;6 Suppl 1:S31-43.

204.

Volkow ND, Wang G-J, Newcorn JH, Kollins SH, Wigal TL, Telang F. Motivation deficit in ADHD is associated with dysfunction of the dopamine reward pathway. Mol Psychiatry. 2011;16(11):1147-54.

205.

Volkow ND, Wang G-J, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. JAMA. 2009;302(10):1084-91.

206.

Volkow ND, Wang G-J, Newcorn J, Fowler JS, Telang F, Solanto MV. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naïve adults with ADHD. Neuroimage. 2007;34(3):1182-90.

207.

Volkow ND, Wang G-J, Newcorn J, Fowler JS, Telang F, Solanto MV. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naïve adults with ADHD. Neuroimage. 2007;34(3):1182-90.

208.

Volkow ND, Wang G-J, Newcorn J, Telang F, Solanto MV, Fowler JS. Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(8):932-40.

209.

Walton E, Pingault J-B, Cecil C a. M, Gaunt TR, Relton CL, Mill J. Epigenetic profiling of ADHD symptoms trajectories: a prospective, methylome-wide study. Mol Psychiatry. 2017;22(2):250-6.

210.

Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, Shu Y, Simen A, Duque A. Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. Cell. 2007;129(2):397-410.

211.

Wang Y, Huang L, Zhang L, Qu Y, Mu D. Iron Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Connor JR, éditeur. PLoS ONE. 2017;12(1):e0169145.

212.

Weiss M, Hechtman L, Adult ADHD Research Group. A randomized double-blind trial of paroxetine and/or dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. J Clin Psychiatry. 2006;67(4):611-9.

213.

Wigal SB, Childress A, Berry SA, Belden H, Walters F, Chappell P. Efficacy and Safety of a Chewable Methylphenidate Extended-Release Tablet in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017;27(8):690-9.

214.

Wigal TL, Newcorn JH, Handal N, Wigal SB, Mulligan I, Schmith V. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study to Determine the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of a Controlled Release (CR) Formulation of Mazindol in Adults with DSM-5 Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). CNS Drugs. 2018;32(3):289-301.

215.

Wigal T, Newcorn J, Handel N, Wigal SB, Mulligan I, Schmith V. 1.52 A Phase II Study to Determine the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Controlled Release (CR) Formulation of Mazindol in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2017;56(10):S169-70.

216.

Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2008;47(1):21-31.

217.

Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. Neurotherapeutics. 2012;9(3):490-9.

218.

Williamson D, Johnston C. Gender differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A narrative review. Clin Psychol Rev. 2015;40:15-27.

219.

Wu J, Xiao H, Sun H, Zou L, Zhu L-Q. Role of dopamine receptors in ADHD: a systematic meta-analysis. Mol Neurobiol. 2012;45(3):605-20.

220.

Yager LM, Garcia AF, Wunsch AM, Ferguson SM. The ins and outs of the striatum: role in drug addiction. Neuroscience. 2015;301:529-41.

221.

Yao S, Kuja-Halkola R, Martin J, Lu Y, Lichtenstein P, Norring C. Associations Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Various Eating Disorders: A Swedish Nationwide Population Study Using Multiple Genetically Informative Approaches. Biological Psychiatry. 2019;86(8):577-86.

222.

Young SN. How to increase serotonin in the human brain without drugs. J Psychiatry Neurosci. 2007;32(6):394-9.

223.

Yu G, Li G-F, Markowitz JS. Atomoxetine: A Review of Its Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Relative to Drug Disposition. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2016;26(4):314-26.

224.

Zangen A, Nakash R, Overstreet DH, Yadid G. Association between depressive behavior and absence of serotonin-dopamine interaction in the nucleus accumbens. Psychopharmacology (Berl). 2001;155(4):434-9.

225.

Zhang S, Faries DE, Vowles M, Michelson D. ADHD Rating Scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. Int J Methods Psychiatr Res. 2005;14(4):186-201.

226.

Zhu JL, Olsen J, Liew Z, Li J, Niclasen J, Obel C. Parental smoking during pregnancy and ADHD in children: the Danish national birth cohort. Pediatrics. 2014;134(2):e382-388.

227.

Ziobrowski H, Brewerton TD, Duncan AE. Associations between ADHD and eating disorders in relation to comorbid psychiatric disorders in a nationally representative sample. Psychiatry Research. 2018;260:53-9.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



HERAUD Igor

La prise en charge à l'officine du patient sous méthylphénidate

Th. D. Pharm., Rouen, 2020, 150 p.

RESUME

Le méthylphénidate est un psychostimulant principalement utilisé dans la prise en charge du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). La prévalence mondiale du TDAH est estimée à 5,29 %. Le méthylphénidate a d'ailleurs fait l'objet de nombreuses controverses qui partent du principe qu'au premier abord, il semble paradoxal d'utiliser des psychostimulants dans la prise en charge d'enfants hyperactifs.

Dans cette thèse un rappel sur la physiopathologie de la maladie sera fait. Par la suite nous examinerons le mécanisme d'action du méthylphénidate pour expliquer ses effets thérapeutiques lors de la prise en charge du patient atteint d'un TDAH. De plus nous verrons dans cette thèse que la structure du méthylphénidate est certes proche de celle des amphétamines, mais que les mécanismes d'action de ces deux molécules sont différents. L'objectif de cette thèse est aussi d'aider le pharmacien dans sa pratique et de le guider lors de la délivrance ; aussi nous essaierons de donner des pistes et des conseils à prodiguer.

MOTS CLES : méthylphénidate – TDAH – Psychiatrie – stupéfiant

---

JURY

Président :

Jean-Marie Vaugeois docteur en pharmacie et professeur de pharmacologie à Rouen.

Membres :

Nathalie Dourmap docteur en pharmacie et maître de conférences en pharmacologie à Rouen.

Sylvie Chretien docteur en Pharmacie à Bonsecours.

Laurent Duval docteur en Pharmacie à Franqueville-Saint-Pierre.

DATE DE SOUTENANCE : 16 novembre 2020