



**HAL**  
open science

# Place des micronutriments dans la prise en charge du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez l'enfant

Camille Roptin

## ► To cite this version:

Camille Roptin. Place des micronutriments dans la prise en charge du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez l'enfant. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03615665

**HAL Id: dumas-03615665**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03615665v1>**

Submitted on 21 Mar 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# THESE

**Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

**Place des micronutriments dans la prise en charge du Trouble du Déficit de l'Attention  
avec ou sans Hyperactivité chez l'enfant**

**Présentée par  
Camille Roptin**

**Soutenue publiquement le 22 octobre 2021  
devant le jury composé de**

Mme. Anne-Sophie VOISIN-CHIRET	Professeur des Universités à Caen	Président du jury et Directeur de thèse
Mme. Marianne LEGER	Maitre de conférence des Universités	Membre du jury
Mme. Mélanie QUETTIER	Pharmacien d'officine à La Haye-du-Puits	Membre du jury

**Thèse dirigée par Mme Anne-Sophie Voisin-Chiret**



## LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

**Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

Professeur Michel BOULOUARD

### **Assesseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

### **Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

### **Directrice administrative adjointe**

Madame Emmanuelle BOURDON

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

<b>BOULOUARD Michel</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b> .....	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b> .....	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b> .....	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b> .....	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b> .....	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GIARD Jean-Christophe</b> .....	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b> .....	Pharmacie galénique
<b>ROCHAIS Christophe</b> .....	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b> .....	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b> .....	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b> .....	Chimie médicinale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

<b>ANDRE Véronique – HDR</b> .....	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b> .....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
<b>DHALLUIN Anne</b> .....	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale
<b>GROO Anne-Claire</b> .....	Pharmacie galénique

<b>KIEFFER Charline</b> .....	Chimie médicinale
<b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier) – <b>HDR</b> .....	Biologie clinique
<b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b> .....	Chimie bio-inorganique
<b>LEBAILLY Pierre</b> – <b>HDR</b> .....	Santé publique
<b>LECHEVREL Mathilde</b> – <b>HDR</b> .....	Toxicologie
<b>LEGER Marianne</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>LEPAILLEUR Alban</b> – <b>HDR</b> .....	Modélisation moléculaire
<b>N'DIAYE Monique</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
<b>PAIZANIS Eleni</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>POTTIER Ivannah</b> .....	Chimie et toxicologie analytiques
<b>PREVOST Virginie</b> – <b>HDR</b> .....	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
<b>QUINTIN Jérôme</b> .....	Pharmacognosie
<b>RIOULT Jean-Philippe</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>SAINT-LORANT Guillaume</b> (Praticien hospitalier).....	Pharmacie clinique
<b>SINCE Marc</b> .....	Chimie analytique
<b>VILLEDIEU Marie</b> – <b>HDR</b> .....	Biologie et thérapies innovantes des cancers

#### **PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)**

**PRICOT Sophie**..... Anglais

#### **PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)**

**SEDILLO Patrick**..... Pharmacie officinale

**SEGONZAC Virginie**..... Pharmacie officinale

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

**JOURDAN Jean-Pierre**

**Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

## Remerciements

Je souhaiterais tout d'abord commencer par remercier ma famille, sans qui ces études de pharmacie n'auraient pas été possibles. Mes parents, Laurence et Michel, ma sœur, Justine, ainsi que mes grands-parents, mes oncles, et mes tantes. Merci pour votre soutien sans faille, pour vos encouragements tout au long de ces études difficiles, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir aidé à passer chaque étape.

Ensuite, j'aimerais remercier Mme Voisin-Chiret. Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse, ainsi que d'être présidente de mon jury. Merci pour votre accompagnement, pour vos conseils, qui m'ont permis d'aller au bout de ces études, de cette thèse.

Merci à Mélanie, d'abord pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, mais aussi pour toutes les choses que tu m'auras permis d'apprendre, durant tous ces étés à la pharmacie Vigot-Xenidis-L'Honneur. J'en profite d'ailleurs pour remercier Mr Vigot, Mr Xenidis, et Mr L'Honneur, grâce à qui j'ai pu découvrir le métier de pharmacien. Merci de m'avoir accompagnée lors des stages, puis de m'avoir intégrée dans votre équipe au cours des différents étés, de ma deuxième à ma sixième année. Merci à toute l'équipe, pour votre gentillesse, votre patience, vos conseils. Vous m'avez appris à aimer le métier de pharmacien, à me sentir à l'aise avec les personnes en face de moi, à gagner confiance !

Merci ensuite à Mme Léger, de m'avoir également fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à tous les professeurs, les maîtres de conférences, ainsi qu'aux intervenants externes de l'université, pour m'avoir permis d'acquérir les notions essentielles, de grandir, de commencer ce métier avec une base solide.

Merci Monsieur et Madame Jouenne de m'avoir accueillie au sein de la pharmacie Clémenceau lors de mon stage de 6<sup>ème</sup> année, ainsi qu'à votre équipe. Malgré le contexte rendu très particulier par cette épidémie de Covid-19, vous m'avez permis d'acquérir les connaissances nécessaires à mon envol, et je vous en remercie.

Merci à mes copines d'enfance, qui m'auront également accompagné tout au long de ses études, merci pour votre soutien, pour le sourire que vous m'avez permis de retrouver de nombreuses fois.

C'est aussi l'occasion de remercier mes amis de la fac de pharmacie. Ces six années, bien que difficiles, m'auront permis de rencontrer de très belles personnes, de créer de belles amitiés. Clara, Chloé, et Claire, avec qui nous avons formé dès la deuxième année le groupe des 4C,

mais aussi Albert, Anne-Laure, Antoine, Benjamin, Gwendoline, et Quentin. Ces années sont passées plus vite grâce à vous. Je remercie tout particulièrement Claire, ma binôme durant toutes ces années, ainsi que Albert et Gwen, avec qui nous avons formé la team officine !

Enfin, merci à Stitch, pour tous ces câlins m'ayant encouragé lors de ces derniers mois !

## Sommaire

Introduction .....	4
I. Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.....	5
1) Historique .....	5
2) Définition .....	7
3) Épidémiologie .....	8
4) Physiopathologie .....	11
a) L'origine neurobiologique.....	11
b) Des facteurs génétiques .....	14
c) Des facteurs environnementaux .....	17
5) Clinique et diagnostic.....	33
6) Conséquences .....	38
i. Conséquences sociales .....	38
ii. Conséquences scolaires .....	38
iii. Conséquences familiales .....	40
iv. Conséquences personnelles .....	40
II. Une prise en charge psychosociale et pharmacologique.....	42
1) Démarche diagnostique .....	42
a) L'entretien clinique .....	43
b) Examens complémentaires .....	44
c) Échelles d'évaluation du comportement .....	47
2) Prise en charge psychologique .....	49
a) Thérapies cognitivo-comportementales .....	49
b) Neurofeedback.....	51
3) Prise en charge sociale .....	53
4) Prise en charge éducative .....	54
5) Accompagnement familial .....	59
6) Approche pharmacologique : le méthylphénidate.....	61
a) Structure chimique .....	61



b)	Mécanisme d'action .....	61
c)	Indications .....	64
d)	Modalités de prescription .....	64
e)	Pharmacocinétique .....	65
f)	Précautions d'emploi.....	67
g)	Effets indésirables .....	68
h)	Contre-indications .....	68
i)	Interactions médicamenteuses.....	70
j)	Posologie .....	71
k)	Mésusage .....	72
7)	Efficacité des différentes prises en charge .....	75
III.	Nouvelles perspectives de prise en charge ? .....	78
1)	Les micronutriments.....	79
a)	Le fer .....	79
b)	Le zinc .....	83
c)	Le magnésium .....	86
d)	Vitamine D .....	88
e)	Les acides gras polyinsaturés .....	91
f)	L'iode .....	95
g)	Sélénium.....	98
h)	Cuivre .....	98
2)	Les compléments alimentaires à l'officine.....	99
a.	Les compléments alimentaires chez l'enfant TDAH .....	99
b.	Les compléments alimentaires chez la femme enceinte.....	106
IV.	Cas cliniques .....	114
V.	Conclusion.....	118
	Bibliographie .....	120
	Annexes .....	137
	VU, LE PRESIDENT DU JURY .....	143

## Liste des abréviations

ADHD : Attention Deficit/Hyperactivity Disorder

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGPI : Acide Gras Poly-insaturés

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANC : Apport Nutritionnel Conseillé

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARN : Acide ribonucléique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BNM : Besoin Nutritionnel Moyen

CADDRA : Canadian ADHD Ressource Alliance

CFTMEA : Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent

CIM : Classification Internationale des Maladies

COX : cyclooxygénases

CNV : Copy Number Variants

CSPI : Center for Science in Public Interest

DHA : acide docosahexaénoïque

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder

EFSA : Agence Européenne de Sécurité des Aliments

EPA : acide eicosapentaénoïque

FDA : Food and Drug Administration

GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique

INCA : Étude individuelle ationale des consommations alimentaires

IMAO : Inhibiteur de la Mono-Amine Oxydase

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LOX : Lipoxygénases

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

MAO : Mono-Amine Oxydase

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAI : Projet d'Accueil Individualisé

PAP : Plan d'Accompagnement Personnalisé

PPRE : Programme Personnalisé de Réussite Éducative

PPS : Programme Personnalisé de Scolarisation

RNP : Recommandations Nutritionnelles pour la Population

SNC : Système Nerveux Central

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TDC : Trouble Développementale de la Coordination

TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

UI : Unité Internationale

VNR : Valeur Nutritionnelle de Référence

## Liste des Figures

Figure 1 : Affiche Journée Nationale de Sensibilisation au TDAH.....	4
Figure 2: Impact du système dopaminergique sur l'attention.....	12
Figure 3 : Critères diagnostiques du DSM-5 pour le TDA/H .....	35
Figure 4 : Classification Internationale des Maladies - CIM-10.....	36
Figure 5 : Test de Stroop .....	45
Figure 6 : Wisconsin Sorting Card Test .....	46
Figure 7: Méthylphénidate .....	61
Figure 8 : Amphétamine.....	61
Figure 9 : Mode d'action du méthylphénidate en comparaison aux amphétamines, exemple de l'impact au niveau de la transmission noradrénergique .....	62
Figure 10 : Mode d'action détaillé des amphétamines au niveau synaptique.....	63
Figure 11 : Concentration plasmatique de différents médicaments traitant le TDAH.....	65
Figure 12 : Pediakid® Omega 3.....	100
Figure 13 : Pediakid® Nervosité.....	102
Figure 14 : Azinc® Gommages Vitaminées .....	103
Figure 15 : Azinc® Vitalité Junior.....	103
Figure 16 : Biane® Enfant Mélisse Passiflore .....	104
Figure 17 : Composition d'une capsule de Gestarelle® .....	107
Figure 18 : Dielen Grossesse® .....	111

## Liste des Tableaux

Tableau 1 : Composition nutritionnelle du Pediakid® Oméga 3 et pourcentage des recommandations nutritionnelles journalières atteint par cette supplémentation .....	101
Tableau 2 : Composition nutritionnelle du Pediakid® Nervosité et pourcentage des recommandations nutritionnelles journalières atteint par cette supplémentation .....	102
Tableau 3 : Composition nutritionnelle Biane® Enfant Mélisse Passiflore et pourcentage des recommandations nutritionnelles journalières atteint par cette supplémentation .....	104
Tableau 4: Composition nutritionnelle d'une capsule de Gestarelle® .....	108
Tableau 5 : Composition nutritionnelle du Feminabiane Conception® .....	109
Tableau 6 : Composition nutritionnelle d'une capsule de Gynefam SupraGrossesse® .....	110
Tableau 7 : Composition nutritionnelle du Dielen Grossesse® .....	111

## Introduction

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (**TDAH**) est un trouble psychiatrique très commun, faisant pourtant l'objet de nombreuses controverses. Nous développerons ici les caractéristiques de ce trouble, son histoire, sa prise en charge, ainsi que les nouvelles perspectives à venir.

J'ai choisi de limiter le sujet aux **enfants** et **adolescents**, les symptômes tendant à se développer dans la petite enfance, en général avant l'âge de 5 ans. Concernant les nourrissons, il est plus compliqué de diagnostiquer un TDAH chez ces derniers, bien que les symptômes puissent apparaître avant l'âge de 2 ans, et comme nous le verrons plus tard, le trouble du déficit de l'attention tend à s'améliorer à l'âge adulte.

Les prises en charge étant différentes selon les pays, nous développerons ici l'**approche française**.

Une **journée nationale de sensibilisation** au TDAH a été organisée pour la première fois, et a eu lieu cette année le 12 juin 2021. Le TDAH concerne en France environ 2 millions de personnes, adultes et enfants confondus, et reste pourtant encore un trouble peu connu. Cette journée, ayant pour origine un **projet inter-associatif**, fut l'occasion de faire mieux connaître et reconnaître le trouble, dont l'existence reste encore parfois niée.

Parmi les associations ayant participé à la mise en œuvre de cette journée, nous pouvons citer :

- TDAH – Pour une égalité des chances
- TypiK'AtypiK
- La neurodiversité-France
- Lol'Occasion d'En Parler
- Cartables Allégés
- La maison ArbodyS
- PedaGoJ

Différentes actions furent menées à l'occasion de celle-ci, avec des événements ayant été organisés entre le 8 et le 12 juin.(1)

Nous pouvons retrouver ci-joint l'affiche créée pour l'occasion (Figure 1 : Affiche Journée Nationale de Sensibilisation au TDAH).(1)



Figure 1 : Affiche Journée Nationale de Sensibilisation au TDAH

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

## 1) Historique

La **notion** et les **termes** employés pour décrire le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ont progressivement **évolué** au cours des années.(2)

Le terme « déficit de l'attention » n'est apparu pour la première fois qu'en **1980**, dans le **DSM III**, soit la troisième édition du « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder », et ce sous l'influence des travaux de Virginie **Douglas** plaçant le **Déficit de l'Attention** comme **pilier** du trouble, et l'hyperactivité comme un symptôme de ce dernier.

Le trouble était cependant connu et décrit au niveau international dès le début du XIXe siècle.

En effet, d'abord **Hoffmann** en 1845 puis le neurologue français **Bourneville** en 1897 décrivent tous deux des cas d'**instabilité**, voire d'**agitation motrice** chez certains enfants.

Suite à ces descriptions, on parlera d'abord « **d'Instabilité Psycho-Motrice** ».

L'origine du trouble, biologique ou psychologique, faisait déjà débat à cette époque, tandis que l'agitation et l'instabilité psychique figuraient déjà comme piliers du trouble.

Les termes « **minimal brain dysfunction** », puis « **Brain damage syndrome** » furent ensuite employés, notamment suite aux études de Still en 1902, qui cherche à démontrer l'origine organique de l'hyperactivité.

L'épidémie d'encéphalite de Von Economo qui toucha l'Europe dans les années 1920 est venue renforcer cette théorie organique, avec l'apparition de comportements hyperkinétiques chez les enfants ayant été touché par l'encéphalite et ayant survécu. Aucune lésion cérébrale n'a cependant pu être mise en évidence chez ces enfants.

C'est dans les **années 1950** qu'a commencé à se développer l'**approche psychanalytique** en France, époque à laquelle la pédopsychiatrie a connu un essor suite aux traumatismes apportés par les grandes guerres. On parle alors de « **troubles affectivo-caractériels** ».

En France, la notion d'**hyperkynésie** apparut seulement à partir de **1968** : c'est **N. Dopchie** qui l'employa pour la première fois, dans un article publié dans la revue Psychiatrie de l'Enfant. Une étude comparative réalisée par G. Micouin et J.C. Boucris montra que cette terminologie utilisée dans les pays anglo-saxons rejoignait le terme français d'instabilité.

En effet, la notion d'instabilité est née d'une approche psychologique globale, englobant l'enfant mais aussi l'adulte, alors que l'hyperkinésie a pour origine la neurologie infantile, et

les termes employés sont donc plus adaptés à l'enfant. C'est pourquoi cette notion est venue remplacer celle d'instabilité.

L'**hyperkinésie** figura ensuite pour la première fois dans le **DSM II** publié en **1974** suite aux travaux de **Braddley** et **Laufer**. L'hyperactivité était alors considérée comme étant le symptôme principal du syndrome, et la terminologie « **Réaction hyperkinétique de l'enfance et de l'adolescence** » est alors utilisée.

Comme dit précédemment, c'est dans le DSMIII qu'est apparue pour la première fois la notion de « déficit de l'attention », et qu'ont alors été établis les premiers critères diagnostiques.

Il est ainsi accordé le même poids aux deux critères, soient le déficit de l'attention et l'hyperkinésie, et les sous-types du TDAH sont pour la première fois mis en avant.

Les travaux sur la place des **psychostimulants** dans la prise en charge du TDAH se sont alors multipliés à cette époque, bien que le courant psychanalytique français ne reconnaisse pas encore ce trouble comme une pathologie spécifique.

Il n'y a pas que dans la définition du TDAH que les divergences entre les pays existent. En effet, des **divergences** au niveau de la **classification** et de la prise en charge du TDAH ont également longtemps existé, notamment entre l'Europe et l'Amérique du Nord.

Le recensement des cas a lui aussi évolué et diffère selon les pays. Il a été marqué aux États-Unis ainsi qu'au Royaume-Uni par une forte augmentation des cas recensés et donc traités à partir des années 80.

Dans les années 90, Brown réalisa une étude et décrivit un problème d'adaptation de l'activité motrice aux exigences externes des enfants atteints de TDAH, en plus de l'hyperactivité et de l'impulsivité déjà décrites. Barkley ajouta des difficultés à appréhender les notions de temps, de chronologie, d'où des difficultés à planifier chez ces enfants.

L'origine du TDAH pose elle encore question, et des recherches neurobiologiques au cours des années ont donné lieu à diverses théories neurocognitives, bien qu'une étude du NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) tenue en 2009 montre que le TDAH reste un trouble du comportement, non lié à une maladie neurologique. Nous étudierons plus loin les hypothèses quant à son origine.

## 2) Définition

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité est un trouble fréquemment rencontré chez les enfants et les adolescents.(2)

Il est désigné sous le sigle **TDAH**, provenant de l'anglais ADHD, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder et apparu officiellement pour la première fois dans le **DSM-IV**.

Nous allons ici décomposer ce sigle afin d'étudier son sens :

- **T : Trouble**, c'est un syndrome, soit un ensemble de symptômes, et non pas une maladie à proprement parler.
- **DA : Déficit de l'Attention**, l'inattention étant la base, le pilier du syndrome.
- **H : Hyperactivité**, symptôme le plus visible quand il est présent, l'hyperactivité n'est aujourd'hui plus la base du syndrome, et n'est pas toujours présente. Elle est associée à l'impulsivité, qui ne figure pas dans la dénomination du syndrome.

Le DSM-IV définit également le TDAH comme étant un **trouble neuro-développemental**, qui apparaît le plus souvent durant l'enfance, et dont les origines restent floues et semblent poly-factorielles.

Trois dimensions cliniques peuvent donc caractériser ce trouble :

- **L'inattention**
- **L'hyperactivité**
- **L'impulsivité**

En fonction de leur sévérité, le TDAH sera divisé en **trois sous-types** :

- Une forme associant les trois symptômes,
- Une forme où l'inattention prédomine,
- Une forme où l'hyperactivité-l'impulsivité prédominent.



### 3) Épidémiologie

Dans le monde, le TDAH aurait un taux de **prévalence** d'environ **5,29%** chez les enfants et adolescents, avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 5,01 et 5,56%, selon un article écrit par **Alice Charach** au Canada en avril **2020**(3) et publié par l'Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants. Les **garçons** sont **plus concernés** que les filles, et le taux de prévalence est également plus élevé chez les enfants de moins de 12 ans que chez les adolescents. Cet article se base sur les résultats d'une revue systématique de 2007 étudiant la prévalence mondiale du TDAH(4).

Cependant, selon **TDAH France**, la **prévalence** dans le **monde** serait estimée **entre 2 et 18%**. Ces fortes variations pourraient être expliquées par des différences méthodologiques entre les études menées dans les différents pays, ainsi que par des critères diagnostiques différents, et c'est ce que la revue présentée juste avant a cherché à montrer.

En contournant ces différences méthodologiques, il a été conclu que seule persistait une différence entre l'Amérique du Nord et l'Europe avec les pays africains et ceux du Moyen-Orient. Le taux de prévalence est en effet plus élevé en Europe et en Amérique du Nord en comparaison avec ces pays. Cependant, ces résultats ne peuvent être confirmés tant que des études supplémentaires n'ont pas été menées, notamment en Afrique et au Moyen-Orient.

En **France**, une étude épidémiologique a été réalisée sur un échantillon sélectionné en décembre 2008. Cet échantillon se voulait représentatif de la population générale, notamment de la population pédiatrique. Le but de cette étude était d'évaluer à la fois la prévalence du TDAH mais aussi celle des troubles du sommeil, fréquemment associés au TDAH.

Ainsi, en France, ce serait **3,5 à 5,6% des enfants scolarisés** qui seraient concernés par le TDAH(5). Il touche en moyenne **un enfant par classe**, ce qui le place comme le trouble le plus fréquent en psychopathologie infantile(6). Il a également été conclu une prévalence significativement plus élevée des troubles du sommeil chez les enfants souffrant de TDAH : des différences significatives furent ainsi observées concernant les difficultés d'endormissement, les impatiences dans les membres inférieurs et les réveils nocturnes.

Le **diagnostic** se fait le plus souvent à l'école primaire, avec une **moyenne d'âge de 9-10 ans** lors du diagnostic par un spécialiste. Les enseignants sont bien placés pour noter des difficultés notamment au niveau comportemental, au niveau social, et au niveau de l'apprentissage, et ce dès l'arrivée en maternelle. Cela ne signifie pas que le TDAH ne se déclare pas avant, mais le diagnostic avant cet âge reste difficile.

Des **questionnaires validés**, tels que le **Kiddie-SADS**, outil diagnostique utilisé au niveau international basé sur le DSM-V (Annexe 1 : Questionnaire du Kiddie-SADS pour le diagnostic du TDAH)(7), et, à l'époque, sur le **DSM IV**, ont été utilisés pour évaluer cette prévalence. Le diagnostic de TDAH était alors posé lorsque les symptômes étaient clairement identifiés, et qu'ils étaient présents depuis au minimum 6 mois, avec une incidence sur le fonctionnement des enfants. 1012 foyers furent inclus dans cette étude, au sein desquels on recensait au moins un enfant âgé de 6 à 12 ans.

Parmi les enfants reconnus comme souffrant de TDAH, 36,5% recevaient déjà un traitement médicamenteux. Ce facteur fut pris en compte dans l'estimation de la prévalence.

Il a également été conclu lors de cette étude que lorsqu'un enfant présentait un TDAH, il y avait alors un risque plus élevé pour un parent d'être également atteint.

Parmi les **comorbidités**, les **troubles des conduites** et les **troubles oppositionnels** avec provocation ont été retrouvés comme étant plus fréquents chez les enfants avec TDAH, en comparaison aux enfants ne souffrant pas de ce trouble.

Chez les garçons, le trouble oppositionnel avec provocation était plus fréquemment retrouvé, alors que le trouble des conduites était lui retrouvé à la même fréquence tant chez les filles que chez les garçons.

Par ailleurs, une corrélation fut retrouvée entre le trouble des conduites et la densité de la population, ce dernier augmentant avec la densité. Ceci ne fut pas retrouvé pour la présence de TDAH ou de trouble oppositionnel.

Au niveau académique, les enfants diagnostiqués TDAH présentent généralement plus de problèmes. Cela peut se constater au niveau des capacités d'apprentissage, du redoublement, ou encore avec des résultats inférieurs à la moyenne, en comparaison aux enfants non atteints par ce trouble, comme nous le détaillerons plus loin au niveau des conséquences scolaires.

La dominante « trouble de l'attention » a été retrouvée chez 46% des sujets diagnostiqués TDAH(2). 36% présentaient une dominante « hyperactivité-impulsivité ». La composante mixte était alors retrouvée chez 18% des enfants diagnostiqués.

Cependant, les taux de prévalence en France peuvent aussi varier selon les méthodes diagnostiques utilisées. Les critères utilisés dans le **CIM-10** restent en effet plus sévères que ceux du **DSM-IV** utilisé ici, que nous étudierons plus loin. Ainsi, les taux de prévalence dans la population générale peuvent varier de 0,4% à 16,6% en utilisant le DSM-IV, alors qu'ils sont

en moyenne de 0,4 à 4,2% en utilisant le CIM-10. En utilisant les deux critères sur de mêmes enfants, les taux varient d'un facteur voisin de 10.

Au niveau européen, l'âge moyen de diagnostic est, comme en France, approximativement de 9 ans.

Parmi les comorbidités associées, les plus fréquentes étaient également : des troubles du comportement, de l'apprentissage, un comportement oppositionnel, agressif, ou encore de l'anxiété chez ces enfants.

#### 4) Physiopathologie

Aujourd'hui, l'origine du TDAH pose donc encore question, et aucun lien direct n'a pu être établi entre le trouble et un facteur particulier. Le TDAH pourrait être lié à une multitude de causes plus qu'à une cause unique, et de nombreuses études ont porté sur de possibles **facteurs génétiques, environnementaux et neurologiques**.

Comme l'explique le neuropsychiatre Olivier Revol, exerçant dans le service de psychopathologie du développement de l'enfant et de l'adolescent au CHU de Lyon, le TDAH pourrait donc être le résultat d'une conjonction de ces différents facteurs.(8)

Or, ce sont les hypothèses concernant l'origine du TDAH qui conditionnent sa prise en charge et sa représentation sociale.

##### a) L'origine neurobiologique

Le modèle anglo-saxon prône l'origine neurobiologique du TDAH. En effet, après avoir observé des enfants souffrant d'anomalie frontale, il en a été déduit que le comportement de ces enfants était similaire à celui des enfants atteints de TDAH, c'est-à-dire qu'ils manifestaient des signes d'impulsivité.

Les **zones impliquées** dans le TDAH seraient ainsi principalement les **régions frontales et préfrontales**, l'**aire tegmentale ventrale**, les **ganglions de la base** et le **locus coeruleux**.(2) Des recherches sur les animaux ainsi que l'observation de patients atteints de lésions corticales ont montré l'importance du cortex préfrontal notamment dans le contrôle de l'attention et du comportement. Le lobe frontal contrôle lui l'impulsion et l'inhibition.

Des niveaux optimaux de noradrénaline et de dopamine sont nécessaires au niveau préfrontal afin que l'attention et le comportement ne soient pas perturbés. Un déséquilibre existerait dans le cadre du TDAH(9), responsable d'un mauvais traitement de l'information dans cette région.

Cependant, aucune étude ne confirme à ce jour l'origine neurobiologique du TDAH. Sa probable origine biologique reste basée sur sa forte héritabilité, mais nécessite d'être confirmée.

##### *L'origine dopaminergique*

La **dopamine** est un **neurotransmetteur** notamment impliqué dans l'**attention**, la **motivation**, la **mémoire**, le **sommeil**, mais aussi dans le **contrôle moteur** et le **plaisir**.

Le **transporteur DAT-1** permet la recapture de la dopamine présente dans la fente synaptique, et les **récepteurs présynaptiques D2 et D3** exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération de dopamine par le neurone présynaptique. La fixation de la dopamine sur les récepteurs post-

synaptiques permet un contrôle de l'attention notamment (Figure 2: Impact du système dopaminergique sur l'attention(10)). En l'absence de potentiel d'action, une faible quantité de dopamine est libérée dans la fente synaptique, régulée par les récepteurs présynaptiques, et c'est l'arrivée d'un stimuli qui permet la libération de dopamine en quantité plus importante. Pour obtenir une **attention adéquate**, c'est une quantité modérée de dopamine qui doit venir se fixer sur les récepteurs post-synaptiques, ni trop faible ni trop importante.

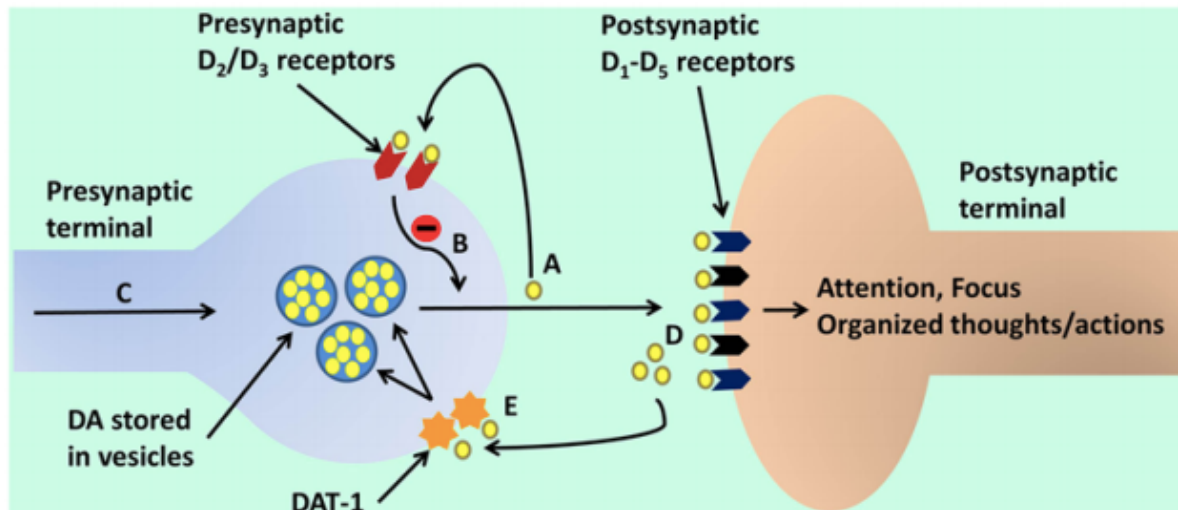


Figure 2: Impact du système dopaminergique sur l'attention(10) A : dopamine ; B : récepteurs pré-synaptiques dopaminergiques D2/D3 exerçant un rétrocontrôle négatif ; C : terminaison pré-synaptique ; D : récepteurs post-synaptiques dopaminergiques D1-D5 ; E : transporteur dopaminergique DAT-1

De nombreuses études se sont donc penchées sur l'implication du **système dopaminergique** dans l'origine du TDAH, étant donné l'effet des traitements psychostimulants sur les symptômes cardinaux et notamment sur l'inattention. Le **méthylphénidate**, un **psychostimulant** inhibant la recapture neuronale de la dopamine et augmentant donc la quantité de dopamine dans la fente synaptique, facilitant la transmission dopaminergique, est particulièrement efficace pour pallier le déficit d'attention chez les enfants.

Une des hypothèses stipule par ailleurs que la quantité de dopamine présente dans la fente synaptique serait trop faible chez les enfants TDAH, ce qui pourrait être à l'origine d'une mauvaise attention.(10)

Ces constats ont conduit les chercheurs à émettre l'hypothèse qu'un déficit en dopamine pouvait être à l'origine du TDAH. Une étude menée par Gonon F. en 2009 montre cependant que cette hypothèse doit être remise en question, étant donné que le méthylphénidate ne permet pas une meilleure attention seulement chez les enfants TDAH, mais aussi chez les sujets sans déficit préalable d'attention(11).

Du fait de cette hypothèse, de nombreux chercheurs ont cherché à faire le parallèle avec la maladie de **Parkinson**, celle-ci étant une **maladie neurodégénérative** liée à une destruction des neurones dopaminergiques situés dans la substance noire du cerveau, avec donc diminution de la transmission dopaminergique. Cette neurodégénérescence peut être objectivée grâce à l'imagerie médicale, avec une diminution du nombre de transporteurs de la dopamine au niveau du noyau caudé. Dans le cas du TDAH, l'imagerie médicale n'a pas permis de mettre en évidence de telles anomalies.

La L-DOPA, utilisée comme traitement de la maladie de Parkinson, ne présente d'ailleurs pas d'effet sur les symptômes du TDAH, notamment sur l'attention, selon une étude menée en 2002 cherchant à évaluer les effets du méthylphénidate, de la desipramine et de la L-DOPA sur l'attention et l'opposition chez les enfants TDAH.

L'origine du TDAH ne serait donc pas seulement dopaminergique.(12) Cependant, il est rappelé dans cette étude que le méthylphénidate et la L-DOPA n'interagissent pas de la même manière sur le système dopaminergique. En effet, alors que le méthylphénidate inhibe la recapture de la dopamine dans la fente synaptique, la L-DOPA permet une augmentation présynaptique de la dopamine.

#### *L'origine noradrénergique*

Les chercheurs se sont aussi penchés sur l'**origine noradrénergique** du trouble. La **noradrénaline**, dont le précurseur est la dopamine, joue un rôle important notamment dans la réponse au **stress**, à l'**effort**, en permettant de maintenir un niveau d'**alerte** et de **vigilance** indispensable.

Le méthylphénidate exerce son mécanisme d'action en inhibant, en plus d'inhiber la recapture de la dopamine dans la fente synaptique, celle de la noradrénaline.

La **desipramine** a donc été utilisée afin d'étudier l'influence du système noradrénergique dans le TDAH. En effet, celle-ci inhibe la recapture de la noradrénaline dans la fente synaptique, sans avoir d'impact direct sur le système dopaminergique. Le but était ainsi d'étudier l'effet d'une inhibition de la recapture de la noradrénaline sur les symptômes du TDAH, en comparaison aux effets de la L-DOPA, du méthylphénidate et d'un placebo.

Le but ultime ici était donc d'étudier si l'effet du méthylphénidate était plutôt lié à son inhibition de la recapture noradrénergique ou dopaminergique, et donc d'étudier lequel de ces deux systèmes était impliqué dans le TDAH.

Les résultats de l'étude n'ont cependant pas permis de conclure à un effet purement noradrénergique ni purement dopaminergique.

En effet, la desipramine n'a pas permis d'améliorer l'attention, et, comme vu précédemment, les résultats obtenus avec la L-DOPA n'ont pas été non plus concluants. Cependant, la desipramine a permis d'obtenir des résultats positifs sur l'inhibition, avec une amélioration.(12)

Au niveau cortical, ce sont les terminaisons noradrénergiques qui sont majoritaires en comparaison aux terminaisons dopaminergiques. En vue de ces résultats et du fait de la régulation par la noradrénaline par le biais de son transporteur des taux extracellulaires de dopamine dans les régions pauvres en terminaisons dopaminergiques, l'action des psychostimulants pourrait être obtenue par une augmentation des taux circulants de noradrénaline au niveau cortical.

Cependant, ces études ne permettent pas de conclure qu'un déficit en noradrénaline soit à l'origine du trouble. Comme vu précédemment, les psychostimulants restent efficaces chez les sujets sains, et aucune preuve de l'origine noradrénergique n'a pu être identifiée en imagerie médicale.

En 2014, suite à des études chez la souris, l'importance d'une nouvelle structure dans le TDAH émerge : celle du colliculus supérieur, localisé au niveau du cerveau moyen. Cette structure serait impliquée dans le contrôle de l'attention chez les souris, ainsi que dans l'orientation spatiale et visuelle. En cas d'anomalie à ce niveau, on y retrouve un excès de noradrénaline, avec des conséquences sur l'inhibition induisant un excès d'impulsivité.(13)

### *L'origine sérotoninergique*

La **desipramine** inhibant également la recapture de la sérotonine, la piste d'un effet positif obtenu sur l'inhibition pourrait aussi être lié à une augmentation de la sérotonine dans la fente synaptique. La **sérotonine** joue un rôle majeur au niveau cérébral, en tant que **neurotransmetteur** et en tant qu'**hormone**, présente en quantité importante dans les régions cérébrales impliquées dans la **cognition sociale** et la **prise de décision**. De plus, comme nous le verrons plus tard, le gène HTR1B codant pour un récepteur de la sérotonine a également montré un intérêt dans la susceptibilité génétique au TDAH.

#### ***b) Des facteurs génétiques***

Afin d'étudier l'origine génétique ou environnementale du trouble, des études de comportement, notamment des « études sur les jumeaux » ont été réalisées. Celles-ci sont basées sur l'observation de familles avec jumeaux monozygotes, partageant près de 100% de

leur génotype, en comparaison avec des jumeaux dizygotes, qui peuvent ne partager que 50% de leur génotype en moyenne. Ces études permettent ainsi d'évaluer le rôle respectif de l'environnement et de la génétique.

Selon une méta-analyse publiée en 2011 et retraçant les résultats de 20 études réalisées sur des jumeaux dans différents pays, l'**héritabilité** serait en moyenne de **76%**, ce qui placerait le TDAH parmi les pathologies psychiatriques les plus héréditaires.<sup>(14)</sup> Autrement dit, le risque de développer un TDAH pour un jumeau lorsque son jumeau homozygote est atteint est de 76%. De même, le risque est également plus important pour un enfant de parent TDAH.

Cependant, des études moléculaires menées en parallèle ont montré que l'**architecture génétique** du TDAH reste **complexe**. Ces études ont permis d'identifier des **gènes candidats** possiblement impliqués dans le trouble. Ces gènes seraient responsables d'une **vulnérabilité génétique** augmentant l'incidence et la persistance du TDAH.

Le Docteur Nigel M. Williams et le Professeur Anita Thapar affirment dans leur étude publiée par The Lancet que le TDAH n'est pas uniquement le résultat d'une construction sociale. Cette étude a en effet permis de mettre en évidence la présence de **copy number variants**, ou **CNV**, en proportion plus importante chez les enfants atteints de TDAH que chez les enfants du groupe témoin. Ces CNV, qui sont des délétions ou duplications de séquences d'ADN, sont déjà mises en cause dans d'autres pathologies affectant le développement neurologique, dont les symptômes sont proches de ceux du TDAH. Par exemple, un excès de duplications affectant le chromosome 16 est mis en cause, mais ce chromosome est déjà impliqué dans la schizophrénie, et des similitudes avec les variations génétiques impliquées dans l'autisme ont également été retrouvées.<sup>(15)</sup>

Suite à cette étude, le Professeur Cohen, exerçant à Paris dans le service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, a publié en collaboration avec le Professeur François Gonon un article à ce sujet.

Dans ce dernier, ils montrent que les résultats publiés dans l'étude précédente sont à prendre avec beaucoup de précaution. En effet, ils critiquent d'abord le fait que parmi les enfants ayant participé à l'étude et souffrant de TDAH, certains souffraient par ailleurs d'un retard mental, alors que la déficience intellectuelle n'entre pas dans la définition du TDAH. De plus, comme vu juste avant, près de la moitié des CNV identifiés chez ces enfants seraient déjà impliqués dans l'autisme ou la schizophrénie, et des études menées ultérieurement ne permettent pas d'appuyer l'implication des CNV dans le TDAH. Ces deux professeurs rappellent également qu'une héritabilité élevée n'est pas nécessairement synonyme d'une cause génétique.



Comme vu précédemment, le **système dopaminergique** a lui aussi fait l'objet de nombreuses études quant à son implication dans l'origine du TDAH. Parmi les gènes candidats possiblement impliqués, et ce dès les années 1990, des modifications des gènes codant pour les récepteurs de la dopamine, **DRD4** (Dopamine D4 Receptor Gene) et **DRD5** ont notamment montré une forte corrélation avec le trouble(14). La méta-analyse menée par Faraone et al. a montré une association significative entre un polymorphisme touchant le gène DRD4 et le TDAH : une répétition en tandem de l'exon III du gène serait impliquée.

Le gène du transporteur de la dopamine(16), **DAT1**, a lui aussi fait l'objet d'un intérêt particulier. En effet et comme vu précédemment, les traitements utilisés dans le cadre du TDAH, dont le méthylphénydate, visent à réduire l'activité du transporteur de la dopamine. Ce gène serait particulièrement corrélé au sous-type hyperactivité-impulsivité, et, il serait également impliqué dans la sévérité du trouble. De plus récentes études viennent conforter cette idée, dont la méta-analyse réalisée par le Pr Grunblatt de l'université de Zurich et son équipe en 2019(17). Dans cette méta-analyse, la version longue du gène est identifiée comme un facteur de risque de développer un TDAH, mais des études supplémentaires nécessitent d'être menées pour confirmer cela.

D'autres gènes, comme **HTR1B** codant pour un récepteur de la sérotonine, ou encore **SNAP-25**, ont montré leur intérêt dans l'étiologie du TDAH.

Par ailleurs, le gène codant pour la **monoamine oxydase A**, impliquée dans le catabolisme des monoamines dont la sérotonine ainsi que dans la neurotransmission, semble également être impliqué dans l'étiologie du TDAH et pourrait être influencé par l'exposition aux facteurs chimiques et aux expériences traumatiques, impliquant une **vulnérabilité génétique**. C'est ce que nous révèle une méta-analyse de 2020, étudiant le lien entre des facteurs de stress chimiques et non-chimiques et le TDAH. Déjà potentiellement impliquée dans la dépression, les changements d'humeur, l'impulsivité et les comportements agressifs, le rôle potentiel de ce gène dans le TDAH reste flou pour le moment, bien que les études montrent un lien significatif entre les caractéristiques de celui-ci et le TDAH. Une répétition en tandem à nombre variable située dans la région promotrice du gène serait impliquée, notamment la version impliquant une faible activité.

Cependant, le niveau d'implication de chacun de ces gènes semble minime, ce qui conforterait l'idée que la **vulnérabilité génétique** du TDAH serait due à plusieurs gènes ayant chacun une implication relativement faible. Ainsi, la présence de ces gènes n'implique pas nécessairement un TDAH.

### ***c) Des facteurs environnementaux***

De nombreuses études suggèrent que le TDAH est lié à une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. En identifiant ces facteurs environnementaux, cela ouvrirait la porte à de nouvelles possibilités en matière de prévention et de traitement. De plus, les stress environnementaux sont reconnus comme étant un facteur d'altération de la santé mentale.

#### *Facteurs sociaux-environnementaux*

L'**environnement social** dans lequel se construit l'enfant va avoir une influence sur sa santé mentale. Plusieurs études montrent qu'il existe un lien entre des **indicateurs dits « d'adversité »** et le risque d'apparition de symptômes TDAH, de troubles oppositionnels ou de troubles de la conduite. Parmi ces indicateurs d'adversité figurent une classe sociale basse, le placement en foyer, la criminalité paternelle, les troubles mentaux parentaux, les disputes familiales, ainsi que l'appartenance à une famille nombreuse. La compilation de ces différents facteurs d'adversité augmente le risque de développer des symptômes. Ces variables défavorables retrouvées dans l'environnement familial sont alors décrites comme étant des **facteurs de risque du TDAH** ainsi que des comorbidités associées, psychiatriques, cognitives, psychosociales, telles que la dépression, l'anxiété, ... (18)

Cependant, ces facteurs d'adversité familiaux peuvent également être le reflet de l'impact qu'un enfant TDAH peut avoir au niveau familial, et ainsi être plus une conséquence qu'une cause. En effet, l'éducation d'un enfant TDAH est souvent un facteur de stress et peut venir perturber la dynamique familiale, comme nous le verrons plus loin. (2)(19) Le risque de toxicomanie, de dépression, et d'anxiété chez les parents est augmenté.

#### *Exposition fœtale au tabac*

Parmi ces facteurs environnementaux, l'impact du **tabagisme** au cours de la **grossesse** a notamment été étudié. Les études ont ainsi permis de révéler un **risque plus important** de développer un trouble du déficit de l'attention en cas d'exposition prénatale à la cigarette (20). Selon des études menées chez les animaux, cela pourrait s'expliquer par une modulation du système dopaminergique et sérotoninergique, avec un nombre plus important de récepteurs nicotiques chez le nouveau-né.

D'autres études ont par ailleurs montré un lien entre l'exposition à la cigarette au cours de la grossesse et un faible poids de naissance, une naissance prématurée, et un risque plus élevé de mort-nés, le tabac étant un facteur d'ischémie chronique.

Une étude cas-contrôle de 2002 a révélé que les enfants TDAH étaient **2,1 fois plus susceptibles** d'avoir été exposés à la cigarette pendant la vie fœtale (21).

Le lien entre le TDAH et le tabagisme en cours de grossesse a cependant été remis en cause avec l'avancée des études de génétique ayant pour but de différencier les effets liés aux causes prénatales et à la génétique.

Plus récemment, de nouvelles études ont tout de même montré un **lien causal** entre le tabagisme au cours de la grossesse et notamment la forme hyperactive du TDAH(22). Cependant, cela dépendrait du degré d'exposition à la nicotine, une **exposition au-delà du premier trimestre** de grossesse aurait notamment de plus importantes conséquences qu'une exposition seulement au cours du premier trimestre. Ces études mériteraient d'être poursuivies sur de plus grands échantillons pour confirmer ce lien.

En 2019, une nouvelle étude analysant les taux de cotinine dans le plasma maternel au cours du troisième trimestre de grossesse a été réalisée, cette dernière étant le métabolite prédominant de la nicotine, permettant d'estimer l'exposition fœtale au tabac. Cette étude est venue confirmer que le tabagisme actif au cours de la grossesse (confirmé par les taux plasmatiques de cotinine) contribue à un risque plus élevé de développer des difficultés et des symptômes d'hyperactivité/d'inattention chez les enfants en âge d'être scolarisés. Le tabagisme passif viendrait également augmenter ce risque, cependant, il n'y a pas d'association significative.(23)

De plus, certaines substances identifiées dans la fumée de **cigarette** auraient un **impact** sur l'entrée d'iode dans les cellules thyroïdiennes, et donc sur la production d'**hormones thyroïdiennes**. Nous verrons un peu plus loin que ces hormones auront une grande importance dans le développement fœtal.(24)

#### *Exposition fœtale à l'alcool*

Des études menées notamment chez le singe ont montré des problèmes d'attention et de développement neuro-moteur après une exposition prénatale à l'éthanol. Ces études avancent l'hypothèse que l'éthanol serait responsable d'une accélération de la migration des cellules nerveuses, et il est montré qu'il pourrait interférer avec la production d'hormones neuroendocrines, en lien avec certains problèmes comportementaux retrouvés dans l'enfance.

Chez l'humain, l'**alcool** est reconnu comme étant un **facteur tératogène** induisant un risque plus élevé de malformations congénitales.

Le lien entre l'exposition prénatale à l'alcool et le TDAH a été moins étudié que celui concernant le tabagisme. Cependant, selon l'étude cas-contrôle de 2002 vue précédemment, les enfants TDAH seraient **2,5 fois plus susceptibles** d'avoir été exposés à l'alcool in utero, en comparaison aux enfants témoins.(21)

De plus, l'hyperactivité, l'agitation motrice, ou encore l'inattention font partie des symptômes retrouvés dans les troubles causés par l'alcoolisation fœtale, notamment en cas de **syndrome d'alcoolisation fœtale**, dont l'incidence s'élèverait en France à 1,3 pour mille naissances vivantes par an(25).

Les études concernant l'exposition à l'alcool, la caféine, et le stress au cours de la grossesse n'ont quant à elles pas permis de conclure à une relation significative avec le risque de développer un TDAH.

#### *Naissance prématurée et faible poids de naissance*

La **naissance prématurée** et le **faible poids de naissance** semblent être des **facteurs prédisposants au TDAH**, avec un risque plus important de développer un TDAH dans l'enfance. Cette corrélation semble être proportionnelle : plus la naissance est prématurée ou plus le poids de naissance est bas, et plus le risque d'observer un TDAH chez l'enfant est grand.

Une récente méta-analyse de 2017 vient confirmer les résultats déjà retrouvés lors de précédentes études, et apporte un niveau de preuve supplémentaire à ces constats(26).

L'origine de cette probable implication pose encore question, avec comme hypothèse une dérégulation du système hypothalamo-hypophysaire, ainsi qu'une inflammation néo-natale, pouvant être à l'origine de problèmes structuraux au niveau cérébral.

#### *Les métaux*

Le **plomb** fait partie des substances étudiées pouvant avoir un lien avec le TDAH. L'exposition au plomb, notamment prénatale, serait ainsi responsable d'une augmentation des cas de TDAH et de ses sous-types chez les enfants, une corrélation existant entre les taux sanguins en plomb et l'existence d'un TDAH. Ainsi, l'exposition au plomb semble être un **facteur de risque** de TDAH. L'explication serait liée à une dérégulation des circuits de neurotransmission induite par le plomb, notamment au niveau des circuits dopaminergiques(27).

Cependant, une méta-analyse publiée en 2020 montre que les résultats de différentes études, toutes basées sur les concentrations sanguines en plomb, font l'objet d'une hétérogénéité considérable et nécessiteraient d'être approfondis par de nouvelles études.(28) Ainsi, cette implication reste plus à l'état d'hypothèse que d'affirmation pour le moment.

Par mesure de précaution, et le plomb pouvant être responsable d'autres troubles en cas d'exposition importante chez l'enfant tels que le **saturnisme**, il est conseillé de limiter les sources potentielles de plomb dans l'environnement de l'enfant et de la femme enceinte, ce

dernier pouvant être retrouvé dans d'anciennes peintures, d'anciennes canalisations, mais aussi dans certains jouets ...

L'implication du **mercure** et du **manganèse** fut également étudiée dans cette méta-analyse. Cependant, les études sur lesquelles elle se base ne sont pas assez nombreuses pour pouvoir conclure.

### *Exposition aux plastifiants*

Les plastifiants à base de **phtalates** ou de **bisphénol A** sont eux aussi incriminés.

Les **phtalates** sont des plastifiants couramment utilisés, que l'on peut retrouver dans les emballages, les films plastiques, les revêtements ... Ils sont utilisés pour plastifier les matières plastiques telles que le polychlorure de vinyle (PVC), et les rendre ainsi plus souples. Ils étaient également retrouvés dans de nombreux objets de puériculture et de jouets avant que la réglementation ne les limite. En effet, certains phtalates sont désormais classés dans la catégorie des substances présumées toxiques pour la reproduction humaine, et leur implication dans le TDAH est à l'étude.

Le **bisphénol A** a également fait l'objet de nombreuses controverses ces derniers temps, et est désormais reconnu comme étant un **perturbateur endocrinien**. Son rôle dans le TDAH serait lié à son **interaction avec le système dopaminergique**. En effet, d'après des études réalisées chez le rat, l'exposition au bisphénol A diminuerait de moitié l'expression du gène du récepteur D4 de la dopamine et interagirait également avec l'expression du transporteur de la dopamine, gène potentiellement impliqués dans le TDAH comme vu précédemment(29).

Tout comme pour les études sur le plomb, les résultats de ces études font l'objet d'une hétérogénéité considérable mais laissent penser que l'exposition à ces plastifiants augmenterait le risque de TDAH chez les enfants.

### *Exposition aux contaminants organiques*

Parmi ces contaminants organiques, les **pesticides** tels que les organophosphates ou les pyréthriinoïdes, et le trichlorophénol attirent particulièrement l'attention. La méta-analyse de 2020 vue précédemment fait également le point sur les connaissances actuelles les concernant (28). Cependant, les études à ce sujet restant peu nombreuses, il n'est pas possible de conclure en la présence ou non d'un lien entre ces contaminants organiques et le TDAH.

### *Exposition aux colorants et conservateurs alimentaires*

En Angleterre, c'est d'abord une étude randomisée en double-contrôle publiée en 2007 dans la revue The Lancet qui conclue que les additifs alimentaires contribuent à l'hyperactivité chez

les enfants TDAH(30). En 2008, le CSPI (Center for Science in Public Interest), organisation scientifique américaine, demande à la Food and Drug Administration (FDA), de nouvelles restrictions concernant la présence de ces additifs au sein de l'alimentation.

En 2009, des recommandations écossaises se basant sur des études contrôlées montrent également un lien entre certains colorants et conservateurs alimentaires, tels que la tartrazine et le benzoate de sodium, et les symptômes d'hyperactivité chez les enfants, qu'ils soient diagnostiqués TDAH ou non. Ces dernières concluent donc qu'un régime restrictif pourrait aider certains enfants diagnostiqués TDAH.(31)

Cependant, la **relation** entre notamment ces **colorants** alimentaires et le **TDAH** fait l'objet de nombreuses **controvertes**. Une méta-analyse réalisée en 2011 a cherché à faire le point sur les études menées à ce sujet. Les résultats de cette dernière vont en faveur d'un lien significatif, estimant que 8% des enfants TDAH pourraient avoir des symptômes liés aux additifs(32). Cependant, les preuves de cette relation sont trop faibles pour justifier de nouvelles recommandations et nécessitent d'être approfondies, bien que des effets positifs sur l'hyperactivité soient obtenus après l'application d'un régime restrictif chez certains enfants TDAH.

Il est cependant plus aisé d'éviter les colorants alimentaires, superficiels, que les conservateurs tels que le benzoate de sodium, dont il est plus problématique de se passer dans un but de conservation des aliments.(30) L'impact des additifs alimentaires et des régimes restrictifs ne sera cependant pas notre sujet ici.

### *Statut en fer*

Le **fer** est un **oligo-élément** essentiel à l'homéostasie de l'organisme, entrant notamment dans la composition de l'hémoglobine des globules rouges, et jouant un **rôle** dans la **régulation** de l'**activité dopaminergique**, étant un co-facteur de la tyrosine hydroxylase. Celle-ci permet le passage de la tyrosine à la L-DOPA, précurseur de la dopamine. Une carence en fer influence le fonctionnement moteur, cognitif, émotionnel et social de l'enfant.(33)

Le lien entre une déficience en fer et l'apparition d'un TDAH chez l'enfant a été étudié, cependant, les résultats restent inconstants.

Une méta-analyse réalisée en 2017 regroupe des études s'intéressant à la fois aux taux plasmatiques en fer mais aussi en ferritine. La **ferritine** est une protéine de stockage du fer, pouvant être impactée en cas d'inflammation ainsi que par les apports alimentaires, mais restant

un bon indicateur des réserves tissulaires en fer. Le fer sérique correspond lui au fer circulant, lié à la transferrine, et sera notamment diminué en cas d'anémie ferriprive.

Cette méta-analyse ne retrouve pas de lien significatif entre la déficience en fer sérique et le TDAH. Cependant, le taux en ferritine sérique était significativement plus bas chez les enfants TDAH que chez les enfants contrôles. De plus, en comparant des images obtenues par IRM, certains chercheurs ont pu montrer que la concentration en fer au niveau du striatum et du thalamus était inférieure chez les enfants TDAH par rapport aux enfants du groupe contrôle.(33)

Cette absence de lien significatif entre une déficience en fer et le TDAH pourrait s'expliquer par l'exclusion des enfants souffrant d'anémie sévère des différentes études incluses dans cette méta-analyse. De plus, d'autres facteurs nécessitent d'être pris en compte, comme par exemple l'apport alimentaire. Des études de plus grande ampleur et prenant en compte ces facteurs nécessiteraient d'être menées pour pouvoir conclure en un lien significatif.

Plusieurs hypothèses mettent en lumière le lien probable entre cette déficience en fer et le TDAH. Le **GABA**, acide  $\gamma$ -aminobutyrique, principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central et dont le déséquilibre avec les neurotransmetteurs excitateurs pourrait être incriminé dans la physiopathologie du TDAH, influence les taux en fer dans le cerveau. De plus, une carence en fer entraîne une diminution du nombre de récepteurs dopaminergiques dans le striatum, et influence l'activité dopaminergique comme nous l'avons vu.

Une méta-analyse menée en 2018(34) est ensuite venue argumenter en faveur de ces résultats. Cette méta-analyse retrouverait également un taux en fer sérique significativement plus bas chez les enfants TDAH que chez les enfants contrôles, après avoir écarté une étude potentiellement confusionnelle. De plus, elle montre que les enfants souffrant d'une déficience en fer sont plus susceptibles de développer un trouble du déficit de l'attention, et ont tendance à avoir des symptômes plus sévères que les enfants n'ayant pas de déficience.

Cependant, cette méta-analyse montre encore des limites, dans le sens où le lien entre le méthylphénidate et le taux de ferritine nécessite d'être exploré, afin de s'assurer que la prise de méthylphénidate ne modifie pas l'absorption orale du fer par une diminution de l'appétit.

En plus de jouer un rôle dans le neurodéveloppement de l'enfant en post-natal, le fer jouera également un rôle important dans le **neurodéveloppement fœtal** : il participera notamment à la neurogénèse et à la formation de myéline, et contribuera donc au développement neurocognitif de l'enfant.(35) La carence martiale au cours de la **grossesse** peut alors être un

facteur de mauvais développement cognitif chez l'enfant, comme l'a d'ailleurs montré une récente étude. Le lien direct avec le TDAH n'est cependant pas établi à ce jour.(36)

Il a été montré qu'un taux d'hémoglobine inférieur à 110 g/L au 1<sup>er</sup> trimestre et au début du 2<sup>e</sup> était associé à un risque plus important de mortalité périnatale, de naissance prématurée, et de faible poids à la naissance.(37) Ces deux derniers facteurs seraient des facteurs de risque du TDAH, comme nous l'avons vu un peu plus haut.

De plus, le fer favorise la croissance des globules rouges : c'est un constituant de l'hémoglobine, il sera le site de fixation de l'oxygène, et participe donc à son transport. En raison de la forte augmentation du volume sanguin maternel, cette croissance des globules rouges sera essentielle, et notamment pour transporter l'oxygène vers le fœtus.

La carence martiale n'est cependant pas toujours synonyme d'anémie. En effet, dans une étude menée sur des femmes enceintes non-anémiques au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, 42% d'entre elles présentaient une déficience en fer. Cet état est transitoire, et pourra évoluer vers une anémie si la carence n'est pas corrigée.(38)

Hors, la carence martiale est la cause la plus fréquente d'anémie chez la femme enceinte. Nous étudierons en dernière partie l'effet d'une supplémentation.

### *Statut en zinc*

Le zinc est un **co-facteur** impliqué dans le **métabolisme** des neurotransmetteurs, des acides gras essentiels, de la mélatonine, et des prostaglandines. La **mélatonine** aura un rôle important dans la régulation du métabolisme de la dopamine, et aura la capacité de se lier et de réguler le transporteur de la dopamine. 15% du zinc corporel est retrouvé dans les vésicules synaptiques, d'où son rôle essentiel dans le développement cérébral et dans la modulation de la transmission synaptique.

Il joue un rôle important dans la cicatrisation, l'immunité, et le renouvellement des cellules. Il est également impliqué dans l'activité de plus de 200 enzymes, elles-mêmes impliquées dans la synthèse protéique et dans la protection contre les radicaux libres.

Plusieurs études cas-contrôle ont montré une **déficience en zinc** chez les **patients TDAH**, ainsi qu'un effet bénéfique d'une supplémentation en zinc dans sa prise en charge, que nous étudierons plus loin. Or, ces études, dont la plupart ont été réalisées en Turquie ou en Iran, nécessitent d'être complétées par de plus récentes études, une déficience en zinc endémique étant de plus suspectée dans ces pays(39).



Différentes méta-analyses sont depuis en faveur d'un **lien significatif** entre le diagnostic de **TDAH** et de **faibles niveaux de zinc**.(40) Les enfants TDAH auraient ainsi des taux sanguins en zinc inférieurs à ceux des enfants contrôle. De faibles taux en zinc seraient associés aux symptômes du TDAH, tels que l'hyperactivité et l'inattention, et les enfants TDAH n'auraient pas seulement tendance à avoir des taux inférieurs en zinc en comparaison à leurs camarades, ils auraient également tendance à être carencés en zinc.(41)

Une méta-analyse publiée en 2020, incluant des études basées sur les taux sanguins et capillaires en zinc, étudie le lien entre le statut en zinc et le TDAH(42). Cette dernière conclut en l'absence de différence significative entre les taux sanguins/capillaires en zinc chez les enfants TDAH en comparaison aux enfants contrôle, ce qui vient en contradiction des méta-analyses menées jusqu'au préalable. En raison d'une relativement grande hétérogénéité parmi les études incluses, par ailleurs peu nombreuses et basées sur de petits échantillons, des études supplémentaires sont également attendues pour venir confirmer ce constat.

### *Statut en magnésium*

Le **magnésium**, en tant que **minéral** présent en quantité abondante au sein de l'organisme, est impliqué dans de nombreux processus physiologiques. Il rentre dans la régulation du métabolisme glucidique et lipidique au niveau cardiaque, musculaire, et nerveux. Il est également impliqué dans des réactions importantes pour la synthèse protéique, la production d'acides nucléiques, la genèse d'énergie cellulaire, la stabilité des membranes cellulaires, ainsi que dans la conversion des acides gras essentiels en acides gras polyinsaturés (oméga 3 et 6), qui, nous le verrons ensuite, ont possiblement un rôle dans la pathogénicité du TDAH.

En cas de **carence** en magnésium, on retrouve différents symptômes tels qu'une irritabilité, de la fatigue, de la nervosité, un manque de concentration, des changements d'humeur ... symptômes pouvant également être retrouvés chez les enfants souffrant de TDAH.

De récentes méta-analyses ont d'ailleurs montré que les **enfants TDAH** avaient des **taux en magnésium inférieurs** aux autres enfants, au niveau sanguin et au niveau capillaire.(43)(44)

Plusieurs hypothèses pouvant expliquer son rôle dans le TDAH existent, en plus de son implication dans la conversion des acides gras essentiels. Ainsi, le magnésium joue notamment un **rôle répressif** au niveau du **système nerveux central et périphérique**. Il participe également à l'élimination de l'ammoniaque au niveau cérébral, dont le rôle dans l'inattention fait l'objet d'études. Son **effet antioxydant** lui procure également un rôle intéressant, le lien entre le stress oxydatif et le TDAH étant également étudié.(45)

Le magnésium joue un rôle dans la **régulation de la neurotransmission**. En effet, il a un rôle dans l'activation de la **tyrosine hydroxylase**, qui a un effet limitant dans la synthèse de dopamine, et donc de noradrénaline. Il a également un effet de contrôle au niveau des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du glutamate, qui seraient en lien avec la mort cellulaire excitotoxique par apoptose. Il contrôle par le même biais la libération de noradrénaline NMDA-induite. Enfin, le magnésium interagit avec des récepteurs qui, nous l'avons vu, pourraient avoir un lien avec le TDAH, tels que les récepteurs dopaminergiques (D1 et D2), noradrénergiques et sérotoninergiques.(43)

L'implication du magnésium dans l'origine du TDAH ou dans la sévérité des symptômes nécessite cependant des investigations supplémentaires. Il faudra notamment être vigilant quant à l'impact sur le taux de magnésium de la réduction d'appétit pouvant survenir lors d'un traitement par méthylphénidate chez les enfants TDAH.

#### *Statut en Vitamine D*

La **vitamine D** intervient dans de nombreux processus physiologiques, en plus de son rôle majeur dans l'**homéostasie osseuse**, grâce à une meilleure résorption osseuse et une meilleure absorption intestinale de calcium. Ainsi, elle participe également au bon fonctionnement du système nerveux, immunitaire, endocrine, et cardiovasculaire, et serait impliquée dans certaines pathologies psychiatriques en cas de carence. Dans le cadre du TDAH, la supplémentation permettrait une amélioration des symptômes, comme nous le verrons plus bas.

Au niveau cérébral, les récepteurs sur lesquels se fixent la vitamine D sont nombreux, tout comme l'alpha-1-hydroxylase, enzyme permettant le passage de la forme inactive à la forme active, le calcitriol, cependant majoritairement présente au niveau rénal. Le passage de cette vitamine à travers la barrière hémato-encéphalique aide en partie à réguler la **croissance du système nerveux central**, et, en cas de carence, elle serait responsable d'un **déséquilibre** au niveau des **neurotransmetteurs**, notamment de la dopamine et de la sérotonine. En effet, sa fixation sur son récepteur nucléaire aurait un rôle dans la régulation de l'expression de la **tyrosine hydroxylase**(46), régulant la production de dopamine, ainsi que dans celle de la tryptophane hydroxylase, régulant la production de sérotonine.

Tout comme pour le magnésium, les **taux de vitamine D** chez les enfants **TDAH** seraient **significativement plus bas** que chez les enfants contrôles, avec des différences significatives(47)(48). De plus, les enfants carencés dès le plus jeune âge seraient plus à risque de développer un TDAH. Cependant, des preuves supplémentaires sont nécessaires pour valider ces informations, encore à l'état d'hypothèses.

Le **statut prénatal en vitamine D** sera également important pour le **développement cérébral**, et pourrait avoir une influence sur le risque de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention dans l'enfance. Ainsi, une concentration plus élevée en **calcifédiol** chez la **femme enceinte**, ou 25-hydroxycholécalférol, est associée à un risque moins important de développer des symptômes de TDAH chez l'enfant. Le calcifediol correspond au cholécalférol ayant subi une hydroxylation au niveau hépatique. Il subira ensuite une hydroxylation au niveau rénal pour donner le **calcitriol**. Ces hydroxylations sont nécessaires pour obtenir des métabolites actifs de la vitamine D. Le calcifediol permet d'apprécier les stocks en vitamine D de l'organisme, il est utilisé comme **marqueur**.

Les mécanismes pouvant expliquer ce lien entre les taux de vitamine D chez la femme enceinte et le TDAH ne sont pas encore clairs, mais pourraient être expliqués par les **effets antioxydants** et **anti-inflammatoires** de cette vitamine, qui participeront à protéger le fœtus contre les possibles agressions environnementales pouvant altérer son développement, telles que les infections ... comme nous le verrons juste après. Cette vitamine aura également un rôle important dans la différenciation cellulaire, l'expression génique de protéines mitochondriales, synaptiques ...

#### *Statut en acides gras polyinsaturés*

Les **acides gras polyinsaturés** (AGPI) jouent un rôle important dans le développement des membranes cellulaires, notamment nerveuses, et le fonctionnement du système nerveux central.

Parmi les AGPI, on peut citer deux **acides gras essentiels** : l'**acide linoléique** (oméga-6), et l'**acide alpha-linolénique** (oméga-3). Ces acides gras sont dits essentiels car ils ne pourront pas être synthétisés par l'organisme, ils devront donc être apportés par l'alimentation.(49)

A partir de ces acides gras, d'autres pourront être synthétisés, dont les eicosanoïdes comme l'**acide docosahexaénoïque** (DHA) ou l'**acide eicosapentaénoïque** (EPA), qui sont des oméga-3, ou encore l'**acide arachidonique**, un oméga-6.

Un équilibre sera important entre ces deux familles d'acides gras essentiels, et le rapport idéal oméga-6 sur oméga-3 sera de 5. Cependant, il est souvent de 10 à 15 dans les pays occidentaux.

Hors, les **oméga-6** vont avoir des effets bénéfiques au niveau cardiovasculaire, mais seulement lorsque ce rapport entre oméga-6 et 3 est inférieur ou égal à 5. Au-delà, ils auront davantage d'effets néfastes. De plus, ils favoriseraient la croissance tumorale en cas de concentration trop importante, et ont un effet dans les processus inflammatoires, l'acide arachidonique étant un précurseur dans la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes notamment.

Au contraire, les **oméga-3** auront des effets bénéfiques au niveau cardiovasculaire, ils s'opposeraient à la croissance tumorale, auront des effets anti-inflammatoires, et ce sont majoritairement eux qui auront un rôle dans le développement cérébral. Le DHA est par ailleurs un composant majeur de la membrane phospholipidique cellulaire, concentré principalement au niveau du cortex cérébral et de la rétine.

L'**insuffisance d'apport** en acide gras polyinsaturés à longue chaîne aurait aussi un rôle à jouer dans le développement du **TDAH**. En effet, le TDAH est souvent associé à un régime alimentaire riche en aliments gras et en sucres raffinés, mais pauvre notamment en oméga-3.(47) Ces derniers seraient par ailleurs impliqués dans les troubles du spectre de l'autisme et dans la dépression.

Hors, ces AGPI influencent différents processus neuronaux, et auraient un rôle dans les **fonctions cognitives**, en modulant les **membranes neuronales**. En effet, étant particulièrement concentrés dans les cellules du SNC, des changements dans leur concentration au niveau de ces membranes neuronales pourraient altérer la **neurotransmission** monoaminergique. Par exemple, un déficit en DHA provoque une **instabilité** au niveau des membranes neuronales, avec un impact sur la transmission noradrénergique, dopaminergique, et sérotoninergique.(50) Les effets anti-inflammatoires et antioxydants apportés par les oméga-3 pourraient également expliquer leur implication dans le TDAH.(51)

Des études ont ainsi montré qu'une insuffisance d'apport en oméga-3, et donc qu'un **déséquilibre** dans le ratio oméga-6/oméga-3 affecterait les compétences neurocognitives et serait responsable de problèmes comportementaux, dont le TDAH.

La biosynthèse des dérivés anti-inflammatoires, vasodilatateurs, et antiagrégants de l'EPA nécessite l'action de deux enzymes principales : les COX (cyclooxygénases) et les LOX (lipoxygénases). Hors, ces enzymes sont également impliquées dans la biosynthèse des dérivés pro-inflammatoires de l'acide arachidonique. Ainsi, plus l'EPA est présent en quantité importante et moins les enzymes seront disponibles pour former ces dérivés pro-inflammatoires, avec un effet neuroprotecteur grâce à une modulation de l'inflammation au niveau des tissus cérébraux.(52)

De plus, des **taux significativement inférieurs en AGPI** sont retrouvés chez les enfants TDAH, en comparaison aux enfants contrôles, notamment en oméga-3. Les enfants TDAH ont donc des taux inférieurs en oméga-3, et une supplémentation pourrait être bénéfique, comme nous l'étudierons plus loin.(47) Le **ratio** oméga-6/oméga-3 est également significativement

**plus élevé** chez les enfants TDAH que chez les enfants contrôles. Ce ratio serait corrélé à la sévérité des symptômes.

Le statut en AGPI sera également important chez la femme enceinte.

Au cours de la grossesse, le placenta assure l'approvisionnement du fœtus en AGPIs, et leur accumulation au niveau cérébral aura principalement lieu au cours de cette période prénatale. Un **apport suffisant** sera donc important, particulièrement à partir de la deuxième moitié de grossesse. L'**acide docosahexaénoïque** sera donc essentiel, notamment au cours du dernier trimestre, afin d'assurer un **développement neurologique** optimal.

Différentes études ont d'ailleurs montré qu'un meilleur statut en DHA à la naissance est associé à un meilleur neurodéveloppement, à une diminution du risque de naissance prématurée, à un meilleur poids de naissance, ainsi qu'à une diminution des symptômes de TDAH dans l'enfance.(53) Un mauvais ratio oméga-6/oméga-3 étant associé à des effets néfastes sur le fonctionnement du système nerveux central, son équilibre sera ainsi également important chez la femme enceinte.

#### *Déficience en iode et fonction thyroïdienne*

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles au **développement du cerveau fœtal** au cours de la grossesse. La **thyroxine** (T4), mais surtout la **triiodothyronine** (T3), qui est la forme active, régulent l'expression de gènes impliqués dans la migration des cellules des crêtes neurales, ainsi que dans la différenciation, la myélinisation et la formation de synapses. Le fœtus n'est pas capable de synthétiser ses propres hormones thyroïdiennes avant la moitié de grossesse, et est dépendant avant cela des taux d'hormones maternelles mais aussi, en moindre mesure, jusqu'à la fin de la grossesse. Ainsi, avant la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse notamment, il est important d'avoir une fonction thyroïdienne appropriée chez la femme enceinte. Le fœtus deviendra totalement indépendant des hormones maternelles à terme.

De plus, la formation synaptique se poursuivant après la naissance, les taux néonataux en hormones thyroïdiennes auront également un impact sur le neurodéveloppement.

La **déficience en iode** chez la **femme enceinte** est un facteur de risque de TDAH chez l'enfant à naître, et les besoins en iode augmentent d'environ 50% chez cette dernière. Elle est donc plus susceptible d'être concernée par une carence en iode. Cette déficience induit en effet une hypothyroïdie, ayant des conséquences notamment en début de grossesse, du fait d'une réduction de la triiodothyronine (T3) disponible et nécessaire pour la croissance fœtale.

Ces résultats sont basés sur une étude prospective réalisée en Italie(54), et comparant les cas de TDAH chez les enfants de mères vivant dans deux zones différentes d'Italie : une zone déficiente en iode et une autre dite « témoin », où les taux en iode répondent aux besoins. Dans cette zone déficiente en iode, les cas de TDAH étaient plus fréquents que dans la zone témoin.

Des études expérimentales ont par ailleurs montré qu'une déficience en iode au cours de la grossesse pourrait avoir des conséquences irréversibles sur le bon développement du cortex cérébral, avec une migration neuronale anormale pouvant avoir pour conséquence des déficits cognitifs chez l'enfant à naître.(55)

Malgré ces résultats, la preuve d'une association entre une **hypothyroïdie maternelle** et l'apparition d'un TDAH chez l'enfant n'est pas claire, et les résultats des études restent mixtes, bien que l'association semble plus importante en cas d'hypothyroïdie lors de la première moitié de grossesse. Le rôle d'une **hyperthyroïdie maternelle** n'est lui non plus pas encore clair et nécessite des investigations futures.

La présence d'anticorps anti-thyroperoxydase en concentration élevée chez la femme enceinte, auto-anticorps retrouvés en cas de maladie inflammatoire de la thyroïde, serait aussi associée à un risque plus élevé de développer un TDAH chez l'enfant.

Concernant les taux néonataux en hormones thyroïdiennes, les études sont encore insuffisantes pour tirer une conclusion et davantage d'études nécessitent d'être menées pour clarifier le lien.

En conclusion, les preuves d'une association entre l'apparition de symptômes du TDAH chez l'enfant et la fonction thyroïdienne en cours de grossesse et la fonction thyroïdienne néonatale restent modérées, et de futures études nécessitent d'être menées pour clarifier ce lien(56).

### *Statut en Sélénium*

Le **sélénium** est un **oligo-élément** ayant un rôle **antioxydant**. Il rentre dans la composition des sélénoprotéines, comme par exemple la glutathion peroxydase, enzyme protégeant contre le stress oxydatif. En cas de carence en sélénium, il y a une augmentation du risque de développer des maladies chroniques dégénératives. De plus, le sélénium est présent en proportion importante au niveau cérébral.

Un statut adéquat en sélénium est considéré comme étant essentiel.

Chez les enfants TDAH, la consommation en sélénium serait inférieure à celle observée chez les enfants contrôle(57)(58). Ces résultats proviennent cependant d'études menées chez des enfants TDAH traités par méthylphénidate, qui tendrait à diminuer l'appétit, comme nous le verrons en deuxième partie. De même, le cerveau concentre une forte proportion du sélénium

présent dans le corps. Ainsi, de faibles changements dans la concentration en sélénium pourront avoir un impact au niveau cérébral.(59)

Cependant, après étude des taux de sélénium chez les enfants TDAH et chez les enfants contrôles, il n'y aurait pas de différence significative.(59) Les études concernant le rôle du sélénium dans le TDAH restent peu nombreuses à ce jour.

Le sélénium aurait un effet protecteur quant à l'action neurotoxique du manganèse à forte dose.(60)

### *Statut en cuivre*

Le **cuivre** est essentiel au niveau du système nerveux central afin d'assurer un bon fonctionnement et un bon développement. Cependant, le cuivre se révèle également être un **oligo-élément** ayant un **potentiel toxique** lorsqu'il est présent en grande quantité et pourrait être impliqué dans certaines maladies neurodégénératives.

Il est par ailleurs impliqué dans le **métabolisme des catécholamines**, d'où l'hypothèse d'un rôle potentiel dans l'étiologie du TDAH, et ce par le biais de la monoamine oxydase et de la bêta-hydroxylase. Il joue également un rôle dans la **défense anti-oxydante**, dans la **respiration cellulaire**, et donc dans la **neurotransmission**.

Le cuivre interviendra dans de nombreuses **réactions enzymatiques**, notamment celles mettant en jeu une oxydoréduction. Le cuivre libre aura un effet pro-oxydant, et c'est ce dernier qui sera responsable de sa potentielle toxicité. La dopamine sera sensible à cet effet oxydant, et son oxydation produit des métabolites neurotoxiques.(61) Le cuivre aurait ainsi un effet dévastateur au niveau des neurones dopaminergiques. Il serait en effet responsable d'une diminution des défenses anti-oxydantes et d'une promotion de l'apoptose. C'est ce qu'a montré une étude chez le rat, où des taux élevés en cuivre étaient associés à une plus faible concentration en dopamine.

Son effet potentiel sur la neurotransmission dopaminergique pose donc la question de sa potentielle responsabilité dans l'étiologie du TDAH lorsqu'il est présent à forte dose.

Chez les enfants TDAH, il ne semble cependant pas y avoir de différence avec les enfants non atteints concernant leurs taux plasmatiques et sanguins en cuivre. De même, il n'y aurait pas de corrélation entre les taux en cuivre et l'intensité des symptômes de TDAH.(40)

Il existe une compétition entre le zinc et le cuivre au niveau de l'absorption intestinale. Le rapport optimal zinc/cuivre sera de 10/1, et ce rapport pourrait avoir un impact considérable. C'est ce qu'a montré une équipe de chercheurs russes. Selon eux, un rapport élevé cuivre/zinc contribuerait au risque d'apparition de TDAH et à la sévérité des symptômes.(62)

En contradiction avec ces résultats, d'autres études ont retrouvé des taux inférieurs en cuivre chez les enfants TDAH, notamment au niveau capillaire(63), et un apport en cuivre d'origine alimentaire inférieur chez ces enfants.(64)

Les études s'intéressant au lien entre l'apport en cuivre au cours de la grossesse et le développement d'un TDAH dans l'enfance restent peu nombreuses. Cependant, les études existantes ne semblent pas en faveur d'un lien, malgré son impact potentiel sur la transmission dopaminergique.(65)

#### *Exposition fœtale aux infections virales*

L'exposition aux infections virales, notamment au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse ainsi qu'au moment de la naissance, pourrait également avoir un lien dans le développement d'un TDAH chez l'enfant. Ces **infections virales** pourraient ainsi être un **facteur prédisposant** au TDAH avec difficultés d'apprentissage. Parmi les infections mises en cause, nous pouvons notamment citer la varicelle, la rubéole, la rougeole, et le VIH.(39)

#### *Exposition prénatale au paracétamol*

Le **paracétamol** est l'antalgique de choix chez la femme enceinte, souvent utilisé en **première intention** dans la prise en charge des douleurs et de la fièvre. Cependant, des données récentes viennent remettre en question son utilisation sans risque au cours de la grossesse. En effet, une méta-analyse publiée en 2019 montre que le risque de développer un TDAH est plus important chez les enfants de mères ayant consommé du paracétamol en cours de grossesse, notamment au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre, avec une augmentation du risque lorsque la durée d'exposition augmente.(66) Ainsi, le risque serait plus élevé en cas d'utilisation pour une durée supérieure ou égale à 28 jours. La dose par jour à laquelle le risque serait augmenté reste encore à définir.

Plusieurs hypothèses existent concernant le mécanisme par lequel la prise de paracétamol influence le risque de développer un TDAH. Parmi elles figurent : une modification des taux de facteur neurotrophique du cerveau (BDNF), protéine ayant un rôle dans la croissance et la différenciation des neurones et des synapses, un excès de formation du métabolite toxique du paracétamol, le N-acétyl-para-benzyquinoneimine (NAPQI), un dysfonctionnement du système endocannabinoïde et du système neuroendocrinien. Bien que ce mécanisme reste non clarifié, l'exposition prénatale au paracétamol aurait donc un effet notamment sur le neurodéveloppement, avec un passage de la barrière placentaire de ce dernier de par sa structure chimique, ainsi qu'un passage de la barrière hémato-encéphalique.(67)

Cependant, comme vu précédemment, certaines infections ou inflammation pouvant toucher la femme au cours de sa grossesse sont susceptibles d'augmenter le risque de développer un



TDAH chez les enfants. Ces femmes sont donc également plus susceptibles de consommer du paracétamol que les femmes enceintes en bonne santé, et il est donc important de faire la part des choses entre l'influence que peuvent avoir ces différents facteurs sur les résultats.

Des études supplémentaires nécessitent d'être menées afin de clarifier le rôle de l'exposition in-utero au paracétamol dans le développement d'un TDAH chez l'enfant, et il est encore trop tôt pour décider de nouvelles restrictions quant à son utilisation au cours de la grossesse.

## 5) Clinique et diagnostic

Le TDAH peut donc se manifester sous la forme d'une grande **hétérogénéité** de **symptômes**, pouvant associer à des degrés divers des symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité.

Pour rappel, en fonction de la sévérité de ces symptômes, **trois grandes formes cliniques** ont été décrites dans le DSM IV paru en 1994 : une forme associant les trois symptômes, une forme où le déficit de l'attention prédomine, et une forme où l'agitation et l'impulsivité prédominent.

L'**inattention** se manifeste par la difficulté à rester concentré sur une tâche, à ne pas se laisser distraire. En cas d'inattention, de distractivité excessive par rapport au niveau de développement de l'enfant, cela peut poser problème et alerter les professeurs d'école dès l'entrée en maternelle, quand l'enfant est incapable de rester concentré sur une tâche qui lui est demandé pendant une dizaine de minutes.

L'**hyperactivité** se manifeste elle par des difficultés à rester en place, une agitation permanente, un besoin de toucher à tout.

Enfin, l'**impulsivité** peut être **motrice** ou **cognitive**, et se manifeste par une intolérance à l'attente, un manque d'autocontrôle, des prises de décision rapides, où « l'action précède la pensée ». C'est une conséquence du déficit attentionnel.

Ces symptômes feront généralement leur apparition au cours du **développement de l'enfant**, et seront persistants, dans diverses situations. Ils peuvent être à l'origine de difficultés au niveau social et scolaire, et pourront être responsables de répercussions sévères sur le développement de l'enfant. Ces symptômes s'accompagnent souvent d'autres troubles, pouvant être en lien direct avec ceux-ci.

Le diagnostic et la prise en charge du TDAH sont alors nécessaires pour éviter une aggravation des symptômes et un retentissement néfaste sur la vie de ces enfants, avec par exemple des **conséquences scolaires**, comme des redoublements fréquents, une expulsion, des **conséquences psychologiques**, avec une perte de confiance en soi, une faible estime de soi, des **difficultés sociales** avec parfois des difficultés d'intégration, et des **difficultés familiales** avec conflits. Nous détaillerons cela dans les paragraphes suivants.

Le **diagnostic** du TDAH s'appuie sur des critères diagnostiques, tels que les **critères du CIM-10** ou encore du **DSM**, dont nous avons déjà parlé auparavant : il n'existe pas de critères objectifs tels que des mesures biologiques, d'imagerie, ou des mesures neuropsychologiques qui permettraient de confirmer le diagnostic.

Selon le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), le **diagnostic** est **dimensionnel**, il se fait en fonction de la sévérité des symptômes et selon le retentissement de ceux-ci sur la vie des patients : ils doivent apparaître en excès, par rapport à la norme relative à l'âge de l'enfant, à son niveau de développement. Ce sont les classifications qui vont permettre de distinguer ce qui sort de la normalité, ou en d'autres termes qui vont permettre de distinguer le seuil où l'inattention devient pathologique.

Les critères diagnostiques établis étudieront donc la sévérité et les conséquences induites par les symptômes, et le diagnostic sera posé lorsque ceux-ci engendreront des conséquences délétères, notamment au niveau social, psychologique et éducationnel.

La **persistance des symptômes dans le temps et leur apparition précoce**, leur **survenue dans diverses situations**, leur **impact sur la vie des patients**, permettront de distinguer le TDAH d'autres signes réactionnels pouvant survenir face à un stress.

Comme pour de nombreux diagnostics psychiatriques, tels que la dépression, l'anxiété, ..., le diagnostic du TDAH est donc basé sur l'**entretien clinique**, et, comme vu plus haut, ce sont les critères du DSM et les critères de la CIM-10 qui sont aujourd'hui utilisés au niveau international afin d'établir le diagnostic. La CIM-10 est la Classification Internationale des Maladies, publiée en 1992 par l'Organisation Mondiale de la Santé.

La cinquième version du **DSM(68)** établie par l'American Psychiatric Association et publiée en **2012**, se base sur plusieurs critères :

- La notion de **persistance des symptômes** dans le temps : l'inattention et/ou l'hyperactivité doivent persister depuis **au moins 6 mois**, et avoir un impact sur le développement et le fonctionnement du patient. Une liste de signes est décrite dans cette version, permettant aussi d'affiner le sous-type de TDAH :
  - Concernant l'inattention, 6 des signes doivent être retrouvés chez l'enfant.
  - Concernant l'hyperactivité et l'impulsivité, 6 des signes doivent également être présents chez les enfants.
- L'**âge** d'apparition : certains symptômes étaient présents avant 12 ans.
- Les **circonstances** : les symptômes surviennent dans des environnements différents, au moins deux.
- L'**impact** sur la vie des patients : Il existe des conséquences cliniquement significatives au niveau social, scolaire, professionnel, et une altération de la qualité de vie.

- Les symptômes ne sont pas expliqués par un autre trouble psychiatrique, et ils ne surviennent pas uniquement au cours d'un épisode de schizophrénie, ou d'un autre trouble psychique.

### Critères diagnostiques du DSM-5 pour le TDA/H

**A. D'abord, il doit y avoir présence de A.1 ou A.2 :**

**1. (A.1) Chez l'enfant, au moins 6 des 9 symptômes d'inattention suivants (au moins 5 chez l'adulte de 17 ans et +) :**

- a. Ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs, le travail, etc. ;
- b. A souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux ;
- c. Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement ;
- d. Souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs, ses travaux, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles ;
- e. A souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités ;
- f. Souvent évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (p.ex. lecture) ;
- g. Perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités ;
- h. Se laisse facilement distraire par les éléments de son environnement ou par ses propres pensées ;
- i. A des oublis fréquents dans la vie quotidienne (p.ex. livres pour faire les devoirs, rendez-vous) .

**2. (A.2) Chez l'enfant, au moins 6 des 9 symptômes d'hyperactivité/d'impulsivité suivants (au moins 5 chez l'adulte) :**

- a. Remue souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège, grouille ;
- b. Se lève souvent en classe, au bureau ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis ;
- c. Court ou grimpe partout dans les situations où cela est inapproprié (sentiment de ne pas pouvoir rester en place à l'âge adulte) ;
- d. A souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir ;
- e. Agit souvent comme s'il était « monté sur ressorts » (p.ex. incapable de rester en place en classe, en réunion) ;
- f. Parle trop souvent ;
- g. Laisse échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée (termine les phrases de l'autre) ;
- h. A souvent du mal à attendre son tour (p.ex. pour parler ou en ligne) ;
- i. Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (p.ex. fait irruption dans les conversations ou dans les jeux).

**B. Le début des symptômes doit se situer avant l'âge de 12 ans.**

**C. Les difficultés doivent s'exprimer dans au moins 2 sphères de vie différentes.**

**D. Ils doivent réduire la qualité ou nuire au fonctionnement de façon cliniquement significative dans au moins un environnement.**

**E. Les difficultés rapportées ne doivent pas être mieux expliquées par autre chose**, tel qu'un autre trouble neurodéveloppemental ou un autre trouble de santé physique ou de santé mentale.

**Si tous ces critères (A à E) sont remplis, on doit spécifier le type de TDA/H que présente l'individu, c'est-à-dire :**

- **De type mixte** si les critères **A1** (d'inattention) et **A2** (d'hyperactivité/impulsivité) sont présents depuis les 6 derniers mois.
- **De type inattention prédominant** si les critères **A1** (d'inattention) sont présents depuis les 6 derniers mois, **mais non** les critères **A2** (d'hyperactivité/impulsivité).
- **De type hyperactivité/impulsivité prédominantes** si les critères **A2** (d'hyperactivité/impulsivité) sont présents depuis les 6 derniers mois, **mais non** les critères **A1** (d'inattention).

**On doit aussi spécifier le degré actuel de sévérité :**

- **Léger** : Le seuil minimal de symptômes est présent. Ils interfèrent de façon mineure avec le fonctionnement.
- **Modéré** : Un nombre modéré de symptômes sont présents (entre léger et sévère). Ils interfèrent de façon modérée avec le fonctionnement.
- **Sévère** : Presque tous les symptômes sont présents. Ils interfèrent de façon marquée et sévère avec le fonctionnement.

*Figure 3 : Critères diagnostiques du DSM-5 pour le TDA/H(69)*

L'hyperactivité et l'inattention peuvent soit être toutes deux présentes, soit l'un des deux symptômes peut prendre le dessus sur l'autre : c'est ce qui définira le sous-type de TDAH.

Cette version du DSM se différencie de la précédente de par l'âge d'apparition des symptômes, qui devaient être auparavant présents avant l'âge de 7 ans, et les symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité étaient séparés en trois catégories, et sont maintenant classés en deux catégories, l'inattention et l'hyperactivité-impulsivité.

Dans la CIM-10, le TDAH est décrit sous le terme de « Trouble hyperkinétique ». Cependant, une nouvelle version acceptée en 2019 et qui sera en vigueur en 2022, le CIM-11, utilisera le terme TDAH pour venir remplacer celui de trouble hyperkinétique.

Selon cette version, les symptômes doivent apparaître avant l'âge de 7 ans, et doivent être associés des symptômes d'hyperactivité et des troubles de l'attention pour que soit posé le diagnostic. La persistance des symptômes dans le temps, soit pendant au moins 6 mois, sera, comme dans le DSM-V, un critère important, tout comme leur survenue dans diverses situations.

**Troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)**

F90	Troubles hyperkinétiques
	<p>Groupe de troubles caractérisés par un début précoce (habituellement au cours des cinq premières années de la vie), un manque de persévérance dans les activités qui exigent une participation cognitive et une tendance à passer d'une activité à l'autre sans en finir aucune, associés à une activité globale désorganisée, incoordonnée et excessive. Les troubles peuvent s'accompagner d'autres anomalies. Les enfants hyperkinétiques sont souvent imprudents et impulsifs, sujets aux accidents, et ont souvent des problèmes avec la discipline à cause d'un manque de respect des règles, résultat d'une absence de réflexion plus que d'une opposition délibérée. Leurs relations avec les adultes sont souvent marquées par une absence d'inhibition sociale, de réserve et de retenue. Ils sont mal acceptés par les autres enfants et peuvent devenir socialement isolés. Ces troubles s'accompagnent souvent d'une altération des fonctions cognitives et d'un retard spécifique du développement de la motricité et du langage. Ils peuvent entraîner un comportement dyssocial ou une perte de l'estime de soi.</p> <p><b>Excl.:</b> schizophrénie (F20.-) troubles (de):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anxieux (F41.-)</li> <li>• envahissants du développement (F84.-)</li> <li>• humeur (F30-F39)</li> </ul>
<b>F90.0</b>	<p><b>Perturbation de l'activité et de l'attention</b> Altération de l'attention:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• syndrome avec hyperactivité</li> <li>• trouble avec hyperactivité</li> </ul> <p><b>Excl.:</b> trouble hyperkinétique associé à un trouble des conduites (F90.1)</p>
<b>F90.1</b>	<p><b>Trouble hyperkinétique et trouble des conduites</b> Trouble hyperkinétique associé à un trouble des conduites</p>
<b>F90.8</b>	<p><b>Autres troubles hyperkinétiques</b></p>
<b>F90.9</b>	<p><b>Trouble hyperkinétique, sans précision</b> Réaction hyperkinétique de l'enfance ou de l'adolescence SAI Syndrome hyperkinétique SAI</p>

Figure 4 : Classification Internationale des Maladies - CIM-10(70)

Le trouble hyperkinétique est divisé en trois catégories de symptômes : l'inattention, où au moins 6 des symptômes listés doivent être présents, l'hyperactivité, avec au moins 3 des symptômes, et l'impulsivité, avec au moins un des symptômes. La présence ou non de troubles de la conduite permettra d'affiner le diagnostic.

Les symptômes ont là aussi un retentissement délétère sur la vie des patients, et ne sont pas expliqués par d'autres troubles psychiatriques, tels qu'un trouble anxieux, un épisode maniaque...

En France, une autre classification est parfois utilisée par les psychiatres et permet de compléter les classifications précédentes : ce sont les critères de la CFTMEA, soit la Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent. D'abord publiée en 1988, cette

classification a fait l'objet de plusieurs révisions, dont la plus récente date de 2020, et elle fut la première classification à prendre en compte les enfants et les adolescents.

Cette classification différencie l'hyperkinésie avec trouble de l'attention, qui fait l'objet d'un chapitre, et les troubles de l'attention sans hyperkinésie, intégrés au chapitre des Troubles spécifiques du développement et des fonctions instrumentales, dans la partie des troubles cognitifs et des acquisitions scolaires.

Pour résumer, au niveau international, les recommandations du NICE préconisent donc afin d'établir le diagnostic du TDAH que les symptômes d'inattention et/ou d'hyperactivité et d'impulsivité :

- Correspondent aux critères du CIM et du DSM développés plus haut,
- Soient présents dans plusieurs domaines de la vie des patients, au moins deux,
- Soient associés à des conséquences délétères, soit au niveau social, scolaire, et/ou psychologique, et que ces conséquences soient évaluées lors d'un entretien clinique, ou bien décrites lors d'observations directes.

Le diagnostic devrait notamment inclure une recherche d'autres troubles pouvant coexister ainsi qu'une analyse de l'environnement social, familial, scolaire.

Les recommandations européennes ont donné lieu à une définition se rapprochant de la CIM-10, avec pour mots-clés un « handicap sévère et persistant », des « niveaux élevés d'inattention, d'activité et de comportements impulsifs », et une apparition précoce des symptômes dans la vie des patients.

## 6) Conséquences

Nous avons vu précédemment que les troubles de la conduite, les troubles oppositionnels, et le risque de conduites addictives à l'adolescence sont accrus chez les enfants TDAH.

Ainsi, ces enfants sont plus sujets aux accidents, à la dépression, à un retard de développement, et aux comportements dyssociaux, et les parents d'enfants TDAH se plaignent souvent chez leurs enfants d'agressivité, de difficultés à gérer leur colère, d'instabilité de l'humeur, de désorganisation, d'étourderies ...

### *i. Conséquences sociales*

Nous avons pu voir que le TDAH expose les enfants à des conséquences sociales, avec notamment des **difficultés** au niveau des **relations** avec leurs pairs, une tendance à rejoindre des **groupes « asociaux »**, à adopter des **comportements** pouvant être qualifiés de **dangereux**.

En effet, nous avons vu que l'on pouvait retrouver parmi les signes dont peuvent souffrir les enfants TDAH un comportement agressif, parfois intrusif, pouvant être mal perçu par les autres enfants et conduire à un comportement de rejet de leur part.

De plus, l'impulsivité dont peuvent souffrir ces enfants peut les amener à avoir un comportement asocial, à perdre patience plus rapidement avec leurs camarades et à une incapacité à se comporter de manière appropriée dans des situations données.

Ainsi, les enfants TDAH ont plus de mal à se lier d'amitié, et cela peut conduire à un sentiment de frustration, de rejet, d'isolement social et de faible estime de soi.

Ce comportement asocial peut également être mal perçu par les adultes, qui les considèrent comme des enfants mal élevés, du fait d'un manque de retenue, d'une absence d'inhibition sociale.

### *ii. Conséquences scolaires*

Ce manque d'attention et cette impulsivité dont souffrent les enfants TDAH peuvent donc conduire à des **problèmes d'apprentissage** au niveau scolaire. Ce sont **30 à 50%** des enfants TDAH qui présentent en parallèle des troubles de l'apprentissage.(71)

Le **déficit en mémoire à court terme** dont ils peuvent souffrir va être à l'origine de problèmes notamment lorsqu'il s'agit de tâches impliquant la lecture, l'écriture, ainsi que dans les matières nécessitant une attention accrue comme les mathématiques, avec des difficultés à résoudre les problèmes, et une lenteur dans le traitement des informations.

En classe, il peut être difficile pour ces enfants de rester en place, de ne pas interrompre les professeurs, ainsi que de rester concentré sur les tâches demandées, conduisant à un manque de persévérance.

Aux États-Unis, une étude de cohorte menée en 2011 a montré que les troubles d'écriture et de lecture étaient plus fréquents chez les enfants TDAH que chez les enfants non TDAH. Le risque de développer des troubles du langage écrit chez ces enfants était plus fréquent que dans la population contrôle : le TDAH est donc un facteur de risque.(72) Le risque de cumuler des troubles du langage écrit et des difficultés d'écriture était significativement plus élevé chez les filles TDAH que chez les garçons.

Ainsi, le risque de **dyslexie** est plus important chez les enfants TDAH, avec une prévalence de 25%, alors qu'elle est de 6% dans la population générale.

Cela se traduit au niveau de la lecture par une tendance à lire les mots sans y prêter attention, à lire les textes en diagonale, ce qui n'aide pas la mauvaise mémoire à court terme et entraîne une mauvaise compréhension, sans impact sur leur aptitude à décoder et reconnaître les mots.

Leur tendance à vouloir faire les choses vite peut se retrouver au niveau de leur écriture, et impacter la lisibilité.

Afin de mettre des chiffres sur ces difficultés scolaires, l'association HyperSupers-TDAH a mené une enquête sous forme d'auto-questionnaires en 2011 auprès de familles adhérentes à l'association. Il est ressorti de cette enquête que chez ces familles, environ 31% des enfants TDAH ont été concernés par au moins un redoublement au cours de leur cursus scolaire, soit par manque de niveau, par manque de maturité, ou encore lié à des difficultés comportementales ... Du fait de ces difficultés comportementales, ces enfants peuvent également être davantage amenés à des changements d'établissements ou à des situations d'exclusion : 20% étaient concernés par une exclusion au cours de leur cursus.(73)

C'est également ce qu'a montré une étude longitudinale menée en 2007 comparant les performances scolaires des enfants TDAH et non TDAH : les enfants TDAH étaient ainsi plus sujets à l'absentéisme, à l'abandon scolaire, et présentaient plus fréquemment des retards notamment au niveau de la lecture.(9)

Une revue systématique réalisée en 2012 et étudiant les effets du traitement par méthylphénidate a montré que ce dernier apportait un effet bénéfique dans 71% des cas au niveau des résultats académiques.(74)



### *iii. Conséquences familiales*

Les familles d'enfants TDAH témoignent plus fréquemment de **conflits intrafamiliaux**. L'entente entre frères et sœurs peut également être impactée : les frères et sœurs d'enfants TDAH rapportent vivre des violences physiques et verbales de la part de l'enfant TDAH, et peuvent développer de la jalousie, l'enfant TDAH nécessitant beaucoup d'attention de la part de leurs parents.

Les taux de **dépression**, de **stress**, d'**isolement social** sont d'ailleurs plus élevés chez les **parents** d'enfants TDAH, et les taux de divorce sont également plus importants dans ces familles, comme entrevu précédemment.

### *iv. Conséquences personnelles*

Les conséquences personnelles du TDAH peuvent être d'autant plus importantes que le diagnostic n'est pas posé. L'**estime de soi** est notamment fréquemment impactée, les diverses conséquences vues précédemment l'impactant : les enfants ont tendance à avoir une image négative d'eux-mêmes. C'est alors un cercle vicieux qui se crée au niveau de ses relations sociales, la faible estime de soi fragilisant ses relations avec ses pairs. Cette faible estime de soi se reflètera aussi au niveau de ses compétences scolaires et de son comportement. Cela nécessitera d'être pris en compte lors de la prise en charge, et il faudra entourer l'enfant d'un environnement bienveillant, tant au niveau familial que scolaire.

A l'inverse, certains enfants TDAH peuvent au contraire présenter une **augmentation de leur estime de soi**, en réaction aux difficultés auxquelles ils font face dans leur vie quotidienne. On parle alors de « **distorsion positive de la perception de soi** ». Cette haute estime de soi pourrait également être expliquée par une ignorance de l'incompétence de la part de l'enfant, ou encore par une immaturité cognitive entraînant une mauvaise perception de ses propres compétences.

Les enfants TDAH sont ainsi souvent exposés à un **stress chronique**, et 10 à 30% sont amenés à souffrir de **dépression**, une comorbidité fréquente(71).

Nous avons vu qu'il était également retrouvé chez ces enfants une plus grande tendance aux **conduites à risque** ainsi qu'aux **conduites dangereuses**. Les troubles de la conduite concerneraient ainsi un quart des enfants TDAH, avec une plus grande tendance à la prise de risque, comme la consommation de substances illicites, la pratique de sports extrêmes, ou à se mettre en danger de manière involontaire.

Ces comportements peuvent être mis en lien avec la faible estime de soi dont ils peuvent souffrir, pouvant les conduire à rechercher la reconnaissance d'autrui, à attirer l'attention. De plus, leur impulsivité pouvant être à l'origine d'un manque d'inhibition, ils agissent plus souvent sans

prendre en considération les risques. Ainsi, cela peut expliquer que les enfants TDAH soient souvent plus sujets aux accidents, aux problèmes de discipline, ainsi qu'à la consommation de substances illicites, comme vu juste avant. En effet, des études ont montré qu'entre 25 et 33% des adolescents souffrants d'**abus de substances illicites** répondaient aux critères du trouble du déficit de l'attention(9). Les adolescents TDAH sont deux fois plus susceptibles de développer une addiction à la cigarette en comparaison aux enfants de leur âge. Le TDAH serait ainsi un facteur prédictif d'addiction aux drogues, à la cigarette, à l'alcool, aussi bien chez les filles que chez les garçons(75).

## II. Une prise en charge psychosociale et pharmacologique

Les recommandations américaines préconisent une prise en charge médicamenteuse chez les enfants présentant des formes modérées de TDAH ainsi que chez les enfants d'âge préscolaire.

Au contraire, les recommandations anglaises vont en faveur d'une prise en charge non pharmacologique, et préconisent de réserver les traitements médicamenteux aux enfants TDAH atteints d'une forme sévère, ou ne répondant pas aux thérapies comportementales.

En France, ce sont également les **mesures non pharmacologiques** qui sont privilégiées dans un premier temps, impliquant une **approche pluridisciplinaire**, où sont à la fois impliqués l'enfant, mais aussi ses parents ainsi que ses enseignants.

### 1) Démarche diagnostique

La prise en charge du TDAH sera **multimodale**, et nécessitera l'intervention de plusieurs professionnels, qui devront communiquer entre eux afin d'organiser au mieux la prise en charge de l'enfant.

Ainsi, pourront intervenir dans la prise en charge : le médecin traitant, le pédiatre, les enseignants, un psychiatre, un psychologue, un orthophoniste, un psychomotricien, un ergothérapeute, un assistant social, .... La prise en charge sera **individualisée** et **adaptée** aux besoins et à l'âge de l'enfant, ainsi qu'à son environnement familial, afin de mettre en place un **projet thérapeutique adapté**.

Le **médecin traitant**, de premier recours, aura un **rôle central** à jouer, de par sa proximité avec la famille. Il sera au centre du système d'orientation et de soins, il aura un rôle de repérage et pourra être à la base d'un **diagnostic précoce**. Il devra faire part de son hypothèse à la famille et à l'enfant, et assurer un rôle d'information et d'accompagnement.

Après avoir évalué la sévérité des symptômes de l'enfant et leurs impacts sur sa qualité de vie, il orientera l'enfant vers des spécialistes s'il en note la nécessité, et donnera des conseils adaptés à la prise en charge de la pathologie de l'enfant.

En général, le médecin fera une **demande de bilan préalable**, soit à un pédopsychiatre, à un neuropsychologue, ou encore à un orthophoniste.

Le spécialiste sera généralement en charge d'affirmer le diagnostic après une évaluation plus poussée ainsi que d'initier la prise en charge. Les données révèlent qu'en France, seuls 24% des enfants orientés vers le pédopsychiatre le sont par le médecin généraliste selon une étude

datant de 2011. Pour les autres, ils sont adressés au pédopsychiatre soit directement par les parents de l'enfant, soit par d'autres professionnels de pédopsychiatrie.(76) Cependant, 69% des médecins suivant un enfant TDAH avant sa prise en charge pédopsychiatrique l'ont orienté vers un pédopsychiatre.

Les enseignants pourront également avoir un rôle important dans l'orientation de l'enfant vers ces professionnels de santé.

La **précocité du diagnostic** sera importante afin que l'enfant soit pris en charge le plus rapidement possible. Hors, le diagnostic étant complexe, car nous l'avons vu, il n'existe pas de critères objectifs permettant de l'affirmer, il est souvent retardé, avec une moyenne d'âge lors du diagnostic égale à 9 ans, les premiers symptômes apparaissant vers 3-4 ans.

En France, nous avons donc vu que les mesures non pharmacologiques seront privilégiées dans un premier temps, et que les mesures pharmacologiques ne seront envisagées qu'en cas d'échec de ces dernières.

En cas d'instauration d'un traitement médicamenteux par un spécialiste, le traitement pourra être suivi mensuellement par le médecin généraliste, qui sera en charge de surveiller l'efficacité du traitement, la survenue d'effets indésirables, la tolérance de l'enfant au traitement, et sa bonne observance.

Le but de la prise en charge sera avant tout de **diminuer l'impact des symptômes** sur la vie de l'enfant et de sa famille. Elle ne permettra pas de guérir le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, mais permettra d'en atténuer les symptômes.

#### ***a) L'entretien clinique***

La première consultation chez le pédopsychiatre ou le spécialiste aura pour but d'identifier les difficultés de l'enfant, et leurs retentissements sur son quotidien. Le spécialiste se renseignera sur l'âge de survenue des premiers symptômes, leur contexte de survenue, leur fréquence, et cherchera à identifier les antécédents familiaux et médicaux de l'enfant. Il s'intéressera également à ses relations avec ses pairs, ses enseignants, ses parents.(2)

Le pédopsychiatre récoltera les informations nécessaires à l'utilisation des **critères diagnostiques** du DSM-V ou du CIM-10 vus en première partie, afin de compléter et d'affirmer le diagnostic de TDAH.

L'**évaluation** devra être la plus complète possible, en vue de rechercher d'éventuelles **comorbidités**, d'effectuer un **diagnostic différentiel**, et d'approfondir le diagnostic. Elle se

déroulera généralement en **plusieurs séances**, et pourra inclure un **recueil d'information** prenant la forme de questionnaires, d'échelles d'évaluations.

Un entretien préalable avec les parents seuls pourra d'abord avoir lieu, puis un entretien avec l'enfant, seul ou accompagné de ses parents pour les plus jeunes.

L'entretien avec les **parents** permettra notamment de recueillir les **antécédents** médicaux de l'enfant, obstétriques, prénatals, développementaux, psychiatriques, médicamenteux, et d'obtenir des informations sur son **comportement** au quotidien, à la maison, en milieu scolaire, et en société. L'avis des **enseignants** pourra être récolté, cela est même conseillé. Dans le cas où les parents de l'enfant sont divorcés, il sera important que les deux parents s'investissent dans la prise en charge, afin de ne pas créer de déséquilibre dans l'éducation.

L'entretien avec l'**enfant** permettra ensuite d'étudier son comportement. Celui-ci pouvant varier en fonction du contexte, le diagnostic ne devra pas uniquement s'appuyer dessus. Il permettra de recueillir l'opinion de l'enfant, son point de vue sur sa pathologie et la prise en charge, ainsi que d'évaluer ses capacités de concentration, son niveau de désinhibition, l'existence ou non de troubles du langage, ... Des tests évaluant ses aptitudes, son attention, son impulsivité, et son intelligence, devront donc être menés en parallèle.

#### ***b) Examens complémentaires***

Un **examen clinique**, avec une composante physique, psychologique et psychiatrique, sera alors recommandé, soit pour venir compléter le diagnostic, soit pour le confirmer, et ajuster le projet thérapeutique. Le **CADDRA** (Canadian ADHD Ressource Alliance), donne des lignes directrices à suivre lors de cet examen<sup>(77)</sup>, et le spécialiste pourra s'appuyer sur les outils proposés.

Il pourra demander la réalisation d'**examens complémentaires**, tels que la réalisation d'un électroencéphalogramme, par exemple en cas d'antécédents d'épilepsie ou pour mesurer l'activité électrique des neurones, d'une imagerie cérébrale, ou encore de tests psychologiques et biologiques, là aussi afin d'écarter d'autres pathologies.

Les principaux diagnostics différentiels devant être écartés seront :

- Troubles de l'humeur et anxiété,
- Retard mental,
- Troubles du spectre autistique,
- Troubles post-traumatiques,
- Troubles des conduites sans trouble de l'attention,

- Déficit visuel ou auditif,
- Épilepsie, ...

Ces troubles peuvent également coexister avec le TDAH. Si c'est le cas, ils devront être pris en charge.

L'examen clinique permettra également de rechercher d'éventuelles **contre-indications** en cas de nécessité future d'un traitement médicamenteux.

La pluridisciplinarité ne concernera donc pas uniquement la prise en charge, elle concernera également la démarche diagnostique, où plusieurs professionnels de santé pourront interagir pour compléter le bilan réalisé. Cela permettra de mieux identifier les comorbidités et d'orienter plus tard la prise en charge.

### *Bilan neuropsychologique*

Les fonctions exécutives et les capacités attentionnelles pourront faire l'objet de différents tests. Parmi ceux-ci, le **test de Stroop** peut être utilisé. Il permettra d'évaluer l'**attention sélective** de l'enfant en présence d'un distracteur ainsi que sa **flexibilité cognitive**. Il sera demandé à l'enfant d'effectuer une tâche cognitive, tout en lui soumettant une information non pertinente. C'est la capacité à ignorer cette information qui sera évaluée. Un des exercices demandés au cours de ce test consistera en la lecture de mots représentant des couleurs (Figure 5 : Test de Stroop(80)). Hors, ces mots seront inscrits dans d'autres couleurs que celle représentée. Cet exercice pose généralement plus de problèmes chez les enfants TDAH.(78)(79)

JAUNE	BLEU	ORANGE
NOIR	ROUGE	VERT
VIOLET	JAUNE	ROUGE
ORANGE	VERT	NOIR
BLEU	ROUGE	VIOLET
VERT	BLEU	ORANGE

*Figure 5 : Test de Stroop(80)*

Le test de la Tour de Londres, ou le **Wisconsin Sorting Card Test (WSCT)**, permettra d'évaluer les **fonctions exécutives de planification et d'organisation** de l'enfant, ainsi que sa **mémoire de travail**. C'est un test de résolution de problèmes, existant en version manuelle ou numérique. Les enfants reçoivent quatre « cartes-clés » : une avec un triangle rouge, une avec deux étoiles vertes, une avec trois croix jaunes, et une avec quatre cercles bleus. Ils se voient distribuer une pile de 128 cartes (Figure 6 : Wisconsin Sorting Card Test(82)). Ils devront faire correspondre chacune de ces cartes à une des cartes-clés, sans connaître la manière dont elles

doivent correspondre, mais en fonction des indications de l'ordinateur ou de l'éducateur lui indiquant les bonnes ou mauvaises correspondances. Ce test est souvent révélateur de difficultés chez l'enfant TDAH, et c'est un exemple d'un autre test pouvant être utilisé au cours de cette évaluation.(81)

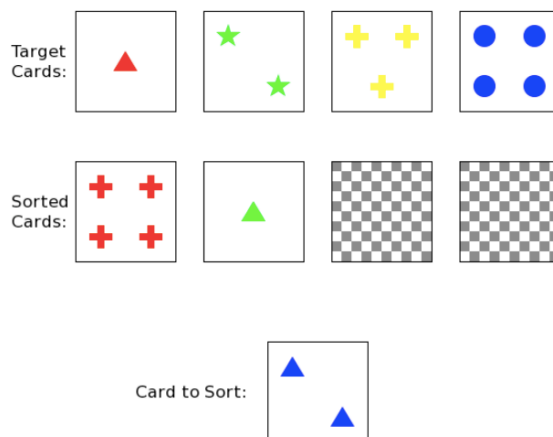


Figure 6 : Wisconsin Sorting Card Test(82)

Ce bilan permettra d'évaluer la nécessité de mettre en œuvre des examens supplémentaires, tels que ceux décrits par la suite, en permettant l'identification de troubles du langage, de troubles praxiques ...

### *Bilan psychologique*

Un test évaluant le **Quotient Intellectuel** (QI) pourra être réalisé au cours du bilan psychologique, en cas de difficultés scolaires identifiées chez l'enfant. L'objectif sera d'identifier l'origine de ces difficultés scolaires, à savoir si le TDAH en est la cause, ou si elles sont liées à un déficit intellectuel.

Chez l'enfant de plus de 6 ans, le **WISC** (Wechsler Intelligence Scale for Children) sera l'échelle la plus utilisée pour évaluer ses compétences intellectuelles. Cette échelle en est actuellement à sa cinquième version(83). Elle permet l'évaluation notamment de :

- La mémoire de travail
- La vitesse de traitement
- L'indice de compréhension verbale
- L'indice de raisonnement perceptif
- L'indice visio-spatial

Chez l'enfant TDAH, la vitesse de traitement et la mémoire de travail sont souvent impactées, et les enfants peuvent obtenir des scores inférieurs à ceux obtenus par des enfants témoins au

niveau de ces indices. Cela sera révélateur des problèmes attentionnels, pouvant impacter leurs fonctions cognitives et exécutives, et ne devra pas être confondu avec un déficit intellectuel. La courbe d'intelligence obtenue chez les enfants TDAH restera similaire aux enfants de la population générale.(84)

### *Bilan orthophonique*

En cas de troubles de l'apprentissage suspectés, l'**orthophoniste** interviendra afin d'effectuer un bilan. Il permettra d'identifier les difficultés de l'enfant, et déterminera si une prise en charge sera nécessaire à ce niveau.

### *Bilan psychomoteur*

L'intervention d'un **psychomotricien** peut aussi s'avérer nécessaire, notamment si l'on suspecte des troubles de la praxie, de la coordination, et une hyperactivité motrice. Le bilan comprendra par ailleurs un **examen neuro-psychomoteur**, mettant en lumière les difficultés de l'enfant et permettant d'aider à comprendre leurs origines, avec par exemple une évaluation des capacités visuelles et auditives.

Le rôle du psychomotricien est d'ailleurs de plus en plus reconnu dans le diagnostic et la prise en charge du TDAH, et nous verrons par la suite que les interventions de psychomotricité apporteront divers avantages, en particulier dans le développement des processus attentionnels et des fonctions exécutives.

### *Bilan sensoriel*

Le bilan sensoriel pourra venir compléter le bilan effectué par le psychomotricien. Il pourra demander l'intervention d'un **Otorhinolarynthologiste** (ORL) et d'un **ophtalmologiste**.

### **c) Échelles d'évaluation du comportement**

Des échelles d'évaluation du comportement pourront être utilisées en parallèle. Ces échelles ne devront pas servir à affirmer le diagnostic, mais elles pourront l'orienter, le compléter, en identifiant la présence ou non de certains symptômes et leur intensité. Elles permettront également d'assurer le suivi de la pathologie(85). Un **score** sera utilisé pour quantifier ces différents symptômes, organisés sous la forme d'une liste.

Nous pouvons prendre pour exemple l'**échelle de Conners**(2), utilisée en France par de nombreux spécialistes. Cette échelle permet une évaluation du comportement par : les parents de l'enfant, ses professeurs, et tout observateur extérieur(86). Elle s'organise donc sous la forme d'une **liste de symptômes**. Pour chaque symptôme, il faudra lui attribuer un **score**, allant de : 0 (pas du tout), 1 (un peu), 2 (beaucoup), 3 (énormément). Les **items** seront différents en



fonction de la personne à laquelle la grille s'adresse. Pour chacun des tests, il existe une version longue et une version abrégée. L'échelle à destination des enseignants est par exemple composée de 28 items (Annexe 2 : Échelle de Conners à destination des enseignants).

L'échelle de Conners est fréquemment utilisée dans de nombreuses études, pour évaluer l'efficacité de différentes approches thérapeutiques.

## 2) Prise en charge psychologique

Nous avons vu en première partie que les enfants souffrant de TDAH présentent un risque accru d'échec scolaire, de toxicomanie, de délinquance. Alors que les traitements psychostimulants peuvent ne pas toujours avoir d'effets sur ces risques, une prise en charge psychosociale adaptée permet de réduire ceux-ci, en plus d'agir sur d'autres signes dont peuvent souffrir ces enfants, comme l'anxiété ou encore la dépression.

C'est pourquoi la prise en charge psychosociale doit intervenir en **première intention**. Elle permettra de développer ce que l'on appelle les **compétences adaptatives fonctionnelles**.

Ces compétences incluent :

- Les compétences sociales, nécessaires à la construction de relations avec d'autres personnes, des camarades de classe ... : apprendre à mieux communiquer avec les autres.
- Les compétences nécessaires à la bonne gestion des tâches du quotidien : comment utiliser un téléphone, apprendre à gérer des choses simples à la maison.
- Les compétences conceptuelles : apprendre à planifier, à organiser des choses.

La prise en charge psychologique est basée sur la Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC).

En fonction des besoins de l'enfant identifiés au cours de la démarche diagnostique, différentes thérapies et prises en charge pourront être proposées à l'enfant et à sa famille.

### ***a) Thérapies cognitivo-comportementales***

Les **thérapies cognitivo-comportementales** se basent sur l'apprentissage par auto-instruction, les stratégies de résolution de problèmes et l'apprentissage des principes sociaux. Leur principe de base est donc l'**apprentissage**(87), et c'est en général le psychiatre qui pose l'indication.

Leur but est d'aider les enfants à se comporter de manière appropriée face à diverses situations, et ce de manière durable, sur le long terme, par le biais d'une approche **cognitive** et d'une approche **comportementale**.

Ainsi, ces thérapies visent à modifier le comportement, en essayant d'amplifier les comportements désirés et de au contraire réduire les comportements jugés indésirables. Elles s'organisent souvent en plusieurs séances et peuvent concerner l'enfant seul, les parents seuls, et parfois encore l'enfant avec ses parents.

Chaque enfant étant différent, il n'y aura pas de prise en charge précisément définie, et il faudra d'abord commencer par identifier les comportements automatiques pouvant poser problème dans le quotidien, et définir les objectifs à atteindre. L'enfant devra juger par lui-même son comportement et les conséquences qu'il induit, les TCC nécessitent donc une implication de sa part.(88)

#### *i. Approche cognitive*

Dans une situation donnée, les pensées dites automatiques, qui nous viennent à l'esprit subitement, sont à l'origine de nos **réactions émotionnelles et comportementales**. Ces pensées automatiques auront plus d'influence sur nos réactions que la situation en elle-même, et c'est pourquoi chacun réagit différemment face à une situation donnée. Celles-ci peuvent pourtant passer inaperçues, et la TCC vise à en prendre conscience, afin de les remettre en question et de modifier ces pensées pouvant être négatives.

Ces **pensées automatiques** sont influencées par les règles acquises au cours de l'enfance, et plus profondément par nos **croyances profondes**, qui impactent notre vision que nous avons de nous-même et des autres. Prendre conscience de ces dernières permettra d'avoir un impact sur nos pensées automatiques.

Les TCC vont d'abord chercher à inciter une **restructuration cognitive**, afin de tendre vers des réactions plus appropriées, par le travail cognitif du patient, impliquant donc un **investissement**.

Elles vont ainsi confronter le patient à diverses situations choisies en fonction de lui-même, de ses attentes, afin de chercher à obtenir une réaction appropriée, qui viendra remplacer une réaction jugée comme étant inappropriée, et de mettre en place des stratégies d'**autocontrôle**.

Au niveau cognitif, on cherche donc à obtenir un changement dans la manière de penser et de raisonner, de manière durable.

Dans le TDAH, les réactions souvent ciblées sont l'inattention, l'impulsivité, l'agitation. Nous avons vu plus haut que les enfants TDAH souffrent parfois de difficultés d'organisation, de planification, des exercices permettant à l'enfant de mieux gérer son temps et d'améliorer son autonomie peuvent également être mis en place. De même, des exercices utilisant la mémoire de travail vont aider à améliorer la concentration.

Le problème de cette approche cognitive est qu'elle n'est pas forcément accessible à tout âge, elle peut nécessiter un certain niveau de développement.

## *ii. Approche comportementale*

L'approche comportementale se base généralement sur un **système de récompenses**, des **éléments renforçateurs**, afin d'amener l'enfant à un changement de comportement. Ces récompenses ou éléments renforçateurs seront choisis en fonction de l'enfant et de ses centres d'intérêt. On aura donc des éléments de **renforcement positif**, récompenses en cas de comportement adapté. A l'inverse, un système de **renforcement négatif** pourra également venir s'ajouter en parallèle, annulant en partie les récompenses acquises en cas de comportement inapproprié. La **motivation** sera la clé de cette approche comportementale.

Ces **thérapies comportementales** peuvent concerner l'enfant, et peuvent également se faire par le biais de médiateurs tels que ses parents et ses professeurs. Cela permet de moduler l'environnement dans lequel se construit l'enfant, dans le but de promouvoir son comportement.

Elles peuvent cibler une ou plusieurs compétences en fonction de l'enfant, comme par exemple les compétences académiques.

Les exercices peuvent par exemple prendre la forme de **jeux de rôles**(89), où l'enfant est mis dans des situations susceptibles de provoquer de la colère, et où il doit gérer cela afin de choisir l'indifférence ou la discussion. Cette méthode est la méthode I R E : Indifférence, Réponse, En parler, afin de gérer les épisodes de colère. Le but de ces jeux de rôles sera aussi pour l'enfant la prise de conscience des **conséquences** induites par son **comportement**. En effet, les enfants TDAH agissant dans l'impulsivité n'ont pas toujours conscience des conséquences induites par leurs actes, et c'est aussi le but des TCC de les faire réfléchir à ce niveau, de les mettre face aux conséquences de leurs actes.

En fonction de l'âge de l'enfant, les exercices pourront également utiliser comme outil un tableau à gommettes, où l'enfant juge ses efforts et s'accorde une gomme en guise de récompense. Les récompenses peuvent également prendre la forme d'un temps de pause supplémentaire, de félicitations ...

Cette approche comportementale peut être mise en œuvre à n'importe quel âge, et pas seulement au cours des séances de psychologie : elle peut être utilisée à l'école, au domicile ... en fonction des difficultés éprouvées.

### ***b) Neurofeedback***

Cette technique consiste à apprendre à l'enfant à renforcer son attention et à contrôler son impulsivité en lui permettant de visualiser son activité cérébrale en temps réel, par le biais d'un **électroencéphalogramme** (EEG). Cela permet d'avoir une **représentation visuelle** de son **activité cérébrale**, lors de l'exécution de différentes tâches.

L'électroencéphalogramme permettra de mesurer la fréquence électrique générée par l'activité neuronale. Les fréquences, transcrites sur l'ordinateur sous la forme d'ondes, sont associées à différents états mentaux, tels que l'anxiété/la sérénité, l'inattention/l'attention, ... Ainsi, le but sera de venir corriger les dysfonctionnements en modifiant son état mental. Pour les enfants, la progression pourra être représentée de manière ludique, là encore en fonction de leurs centres d'intérêts, avec par exemple un avion qui prend de l'altitude en fonction des progrès réalisés.

Le but étant donc d'améliorer l'autocontrôle de son activité cérébrale.

Chez les enfants TDAH, on semble retrouver une **prédominance des ondes thêta**, associées à la somnolence, en comparaison aux ondes bêta, associées à l'éveil, la mémorisation, l'attention, qui seraient retrouvées en proportion inférieure à la moyenne(90). Les exercices peuvent prendre la forme de jeux. Nous pouvons prendre comme exemple un jeu inspiré du Puissance 4. L'enfant devra placer des pions, tout en étant diverti par des flashes lumineux, mais il devra réussir à focaliser son attention sur les pions et non pas sur les flashes afin de remporter le jeu, en s'aidant des ondes. En effet, l'enfant gagne dès l'instant où on obtient une inversion du ratio entre les ondes thêta et bêta, ce qui le pousse à tenter de diminuer les ondes thêta au profit des ondes bêta, par un **mécanisme de renforcement positif**.

Mélodie Fouillen, ingénieure de recherche, a réalisé sa thèse sur le bénéfice apporté par le neurofeedback chez les enfants TDAH, et révèle notamment le rôle de l'**onde P300** dans l'attention. Cette onde serait en effet spécifique au processus attentionnel, et serait déficiente chez les enfants TDAH(91). Son souhait est donc d'essayer de tester l'efficacité des techniques de neurofeedback sur cette onde et plus généralement sur l'attention.

### 3) Prise en charge sociale

Afin d'aider les enfants TDAH à améliorer leurs compétences en matière de communication, la formation aux habilités sociales rentre dans la prise en charge du TDAH, dans le but de les aider à créer et maintenir des **relations** avec leurs pairs. Il leur sera instruit le **comportement verbal et non verbal** adéquat à adopter en fonction de la situation sociale, la manière adéquate de se comporter en société. Ces formations prennent modèle sur les thérapies cognitives et comportementales.

Leur but sera également d'aider l'enfant à améliorer son **estime de soi**, à apprendre à gérer sa colère, à interpréter le langage non verbal, et bien sûr à mieux **communiquer** avec les autres.

En effet, chez l'enfant TDAH, les comportements asociaux ne seraient pas uniquement liés à leur manque de connaissance des habilités sociales, mais aussi à un manque d'application de ces dernières. Le rôle des **émotions** et de l'**impulsivité** sera majeur, et c'est pourquoi il sera important de leur apprendre à les gérer, en plus de les former aux règles sociales, pour améliorer leur comportement, d'où l'implication des TCC.

Ces formations peuvent avoir lieu sous la forme de groupes, où l'enfant sera entraîné à développer son esprit d'**entraide**, à **partager**, et sera contraint de respecter des **règles** et de réguler ses **émotions**, facteurs importants pour l'acceptation par ses camarades.(92)

Cette prise en charge sociale est importante, afin donc d'améliorer les relations de l'enfant avec ses pairs et par conséquent de limiter sa divergence vers des groupes et comportements asociaux à l'adolescence.

L'école sera un lieu idéal d'apprentissage des règles sociales, et l'intervention des parents sera également importante, comme nous le verrons ensuite.(93) En effet, une mauvaise relation parent-enfant sera un facteur prédictif de problèmes comportementaux, à l'école comme en société.

#### 4) Prise en charge éducative

##### *A l'école*

A l'école, les enfants TDAH peuvent parfois être vus comme des éléments perturbateurs ou des mauvais élèves, notamment lorsque la composante hyperactivité prédomine. Les comportements inadaptés peuvent s'avérer handicapants en milieu scolaire et des troubles de l'apprentissage peuvent se révéler.

Il sera important de prévenir les professeurs du trouble dont souffre l'enfant, afin qu'une **pédagogie adaptée** et que les **adaptations** nécessaires puissent être mises en place, créant un cadre idéal en vue d'atténuer les symptômes d'inattention, d'hyperactivité, et d'impulsivité. Un **partenariat** pourra donc s'installer entre les parents, les enseignants, et le corps médical, pour répondre au mieux aux besoins de l'enfant et qu'il puisse à son tour **progresser**.

Le système de **renforcement positif** vu précédemment pourra être utilisé à l'école par les professeurs afin d'encourager et de motiver l'enfant. Ils devront y être formés, et cela passe par la mise en place de **récompenses** et d'**appréciations positives** lorsque l'élève adopte un **comportement adapté** ou réussit un exercice(94). Ce système pourra être mis en place en collaboration avec les parents.

Afin de limiter les situations critiques de crises, le professeur pourra autoriser l'élève à s'isoler un petit moment, à pouvoir bouger, quand il en ressent le besoin.

L'enfant TDAH pouvant être confronté à une mauvaise organisation et une mauvaise gestion du temps, différents outils pourront être mis en place pour lutter contre cela, tels que : un journal d'activités, un agenda permettant un bon suivi des leçons, un emploi du temps où figurent les temps de travail et de distraction, un classeur de routine pour les tâches répétitives ... Ces outils, mis en place avec l'enfant, l'aideront dans son organisation.(95)

Les exercices proposés peuvent être décomposés en petites activités, l'essentiel étant que l'enfant acquiert les compétences, tout en restant concentré sur les tâches demandées. Les objectifs devront être adaptés à l'enfant pour éviter qu'il ne se démotive. Les instituteurs devront privilégier les consignes courtes et précises, voir les inscrire au tableau, afin que l'enfant puisse se les remémorer facilement.

Cela peut également passer par des conseils très simples, par exemple, installer l'enfant TDAH à côté d'un camarade de classe calme et bon élève, près du bureau, éloigné de la fenêtre, pour limiter les sources de distraction.

En fonction des besoins de l'enfant, ces aménagements peuvent faire l'objet de programmes personnalisés qui pourront être mis en place, permettant d'instaurer un cadre écrit et de guider les enseignants.(96)

Une **aide personnalisée** pourra être instaurée dès l'école maternelle et en primaire, consistant en la mise en place de deux heures supplémentaires de soutien personnalisé. Un **accompagnement éducatif** pourra également être proposé pour les plus grands, à raison de deux heures de soutien quatre jours par semaine.

En cas de maîtrise insuffisante de certaines compétences conduisant à des difficultés transitoires, l'établissement scolaire peut proposer un **Programme Personnalisé de Réussite Éducative** (PPRE) à l'enfant et sa famille. Ce programme est peu adapté à l'enfant TDAH mais peut être proposé dans l'attente de la mise en place d'autres mesures ou lorsque le diagnostic n'est pas encore posé.

Un **Projet d'Accueil Individualisé** (PAI) pourra être accordé à la famille par le chef d'établissement, le médecin scolaire, le directeur de l'école ... Celui-ci concerne les enfants atteints de pathologies chroniques et pouvant nécessiter un traitement médical, ou encore une prise en charge paramédicale. Il permet l'instauration d'aménagements scolaires.(97)

L'enfant TDAH pourra également bénéficier d'un **Plan d'Accompagnement Personnalisé** (PAP), ce programme s'ouvrant aux élèves concernés par un trouble de l'apprentissage, faisant face à des **difficultés scolaires durables**. Il pourra être mis en place à la demande d'un professeur ou des parents de l'enfant, après un constat des troubles fait par un médecin.

En cas de difficultés supplémentaires, la famille pourra saisir la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), afin de mettre en place un **Programme Personnalisé de Scolarisation** (PPS). Ce programme ouvre à des aménagements supplémentaires, notamment à une aide humaine. Le handicap de l'enfant, notamment cognitif, doit être reconnu.

D'autres ressources sont mises à la disposition des enseignants pour les accompagner dans la prise en charge de ces enfants, comme par exemple la plateforme **Cap Éducation Inclusive**.(98) Un **séminaire** permettant de mieux gérer les problèmes d'attention des enfants a également eu lieu à Paris en mai 2019.(99)

A la pharmacie, il est important d'avertir les parents de l'existence de ces programmes de prise en charge s'ils ne sont pas mis en place, notamment si leurs enfants TDAH sont confrontés aux problèmes d'apprentissage vus précédemment. De même, le pharmacien aura un rôle important dans l'orientation vers le professionnel de santé le plus adapté.



### *Prise en charge orthophoniste*

Nous avons pu voir que des difficultés à lire et à écrire étaient souvent des troubles associés au TDAH, et notamment que la prévalence des problèmes de dyslexie était plus importante chez ces enfants. La prise en charge de ces troubles associés, que ce soit la **dyslexie**, la **dysorthographe**, ou encore la **dyscalculie**, parallèlement à ceux du TDAH, est essentielle afin de réduire les risques d'échec scolaire et de minimiser leurs impacts sur le quotidien de l'enfant.(100) L'orthophoniste sera donc en charge de cette rééducation si le besoin est identifié.

Ces troubles, en plus d'exposer l'enfant à des difficultés de **langage**, l'exposeront aussi à des difficultés de **communication**, et c'est sur ces aspects que pourra également intervenir la prise en charge orthophoniste.(101)

La prise en charge sera sur-mesure, en fonction des besoins de l'enfant, et devra donc commencer par une **évaluation** de ses **difficultés** et de ses **points forts**, qui pourra être réalisée au cours du bilan préalable : il faudra travailler pour minimiser les difficultés et développer les points forts.(102) L'orthophoniste devra proposer des exercices adaptés tenant compte des difficultés de l'enfant, par le biais d'une **stratégie métacognitive**, mettant en lumière les connaissances de l'enfant et la manière dont il peut les utiliser.(103)

Les travaux d'orthophonie nécessiteront une certaine **concentration**, ce qui permettra donc par la même occasion un **travail attentionnel**. L'attention sera importante pour permettre une certaine **flexibilité cognitive**, essentielle pour passer d'une tâche à l'autre, réfléchir à plusieurs possibilités pour résoudre un problème, tout en restant concentré.

Ils pourront également inclure un travail sur le processus de **mémorisation** et sur les capacités de l'enfant à **organiser** ses pensées, ses idées, en fonction du contexte afin donc d'améliorer ses capacités en matière de communication sociale.

Afin de développer les **capacités organisationnelles**, l'orthophoniste pourra par exemple demander à l'enfant de lui décrire la manière dont il va traiter l'exercice avant de le faire : « verbaliser avant d'agir », et donc développer ses compétences en matière de **planification**.

Ainsi, en plus de prendre en charge les difficultés de langage des enfants TDAH, l'orthophoniste pourra également avoir un rôle à jouer sur l'amélioration de leurs fonctions cognitives et exécutives, tout comme la prise en charge psychomotrice.

### *Prise en charge psychomotrice*

Cette prise en charge peut donc être proposée aux enfants TDAH lorsque le bilan diagnostique a permis d'identifier des troubles de la praxie. La **dyspraxie**(104), ou Trouble Développemental

de la Coordination (TDC), est ainsi un des symptômes pouvant toucher les enfants TDAH. C'est le terme utilisé pour décrire la maladresse, les difficultés à s'orienter dans l'espace, à contrôler ses gestes, du fait de l'impulsivité ou de l'agitation excessive, à dessiner, à écrire (dysgraphie) ...

Dans la vie quotidienne, cela peut se modéliser par des difficultés à se préparer et s'habiller seul, des difficultés à mettre la table, à se servir, un désintérêt pour les jeux de construction, ... Les activités demandant de la **coordination** et de l'**habilité** peuvent être difficiles pour l'enfant.

La **psychomotricité**, ou rééducation psychomotrice(105), va permettre de prendre en charge cette dyspraxie, et rentre donc dans l'approche pluridisciplinaire du TDAH.

Elle permettra également de canaliser l'**impulsivité** de l'enfant en cas de difficultés à contrôler son comportement, et l'intervention du psychomotricien sera donc également bénéfique aux enfants TDAH ne souffrant pas de dyspraxie. Les séances peuvent être individuelles, mais il existe également des séances de groupe, et l'accompagnement familial est possible.

Différents exercices pourront être mis en place au cours des séances. Par exemple, des activités visant à améliorer la **mobilité** et la coordination, en aidant l'enfant à prendre conscience de son corps et à se repérer dans l'espace. Ces activités devront être courtes et dynamiques afin de conserver l'attention de l'enfant, et pourront prendre la forme de mises en situation.

Les enfants TDAH pouvant avoir des difficultés de **perception temporelle**, une grosse horloge divisée en secteurs de temps d'exercices et de jeux, pourra être installée dans la pièce où auront lieu les exercices, lui permettant de suivre le déroulement de ces derniers. Le psychomotricien aura aussi un rôle à jouer dans l'amélioration de cette perception. Il pourra proposer des exercices où l'objectif sera d'estimer le temps nécessaire à la réalisation d'une tâche, ou au contraire demander la réalisation d'une tâche dans le temps imparti. Une meilleure gestion du temps permettra une meilleure **organisation** sur le long terme.

Tout comme à l'école ou au cours des TCC, le **renforcement positif** sera utilisé pour motiver l'enfant dans sa progression.

Cette prise en charge peut mettre en œuvre des **techniques d'auto-instruction** par l'utilisation du **soliloque**. Les interventions de l'adulte interviendront en premier lieu pour montrer l'exemple à l'enfant, l'aider à se contrôler au niveau moteur. Sur cet exemple, l'enfant prendra ensuite le relais pour contrôler lui-même son comportement par auto-instruction. Le soliloque est l'énonciation à haute voix de ses pensées. Ces techniques auront pour but d'améliorer l'inhibition, l'autocontrôle de l'enfant.

Un des exercices types utilisé est celui du labyrinthe. L'enfant doit établir des stratégies, renforcer son attention, et organiser ses déplacements au sein du labyrinthe.(106)

La rééducation devra viser à se rapprocher le plus du quotidien de l'enfant, de sorte qu'il puisse mettre en application les compétences acquises dans d'autres contextes. L'enfant devra solliciter son imagination pour trouver des solutions aux problèmes abordés, et juger de leurs qualités.

Toutes ces interventions aideront l'enfant à améliorer sa persévérance et agiront en synergie. Elles demanderont cependant pour la plupart un investissement de la part de l'enfant.

## 5) Accompagnement familial

Le TDAH affecte souvent les relations parents-enfants. En effet, la labilité émotionnelle, l'intolérance à la frustration, et les difficultés de l'enfant à se soumettre aux règles peuvent souvent être à l'origine de **conflits** au sein du foyer, et entraîner des **punitions**, fragilisant davantage l'estime de soi de ces enfants.(107)

Chez les parents, un sentiment d'**impuissance** et de **stress** peut se développer, avec la sensation d'être submergé par la situation. Les conséquences au niveau familial peuvent être nombreuses, comme nous l'avons vu auparavant.

Pourtant, les relations parents-enfants sont très importantes pour le développement de l'enfant, et leur modulation pourra avoir un rôle dans l'apprentissage de comportements adaptés chez l'enfant, en plus de promouvoir le bien-être familial.

Au contraire, des **pratiques éducatives inadaptées** pourront venir favoriser les **comportements asociaux** chez l'enfant. Par exemple, lorsque l'enfant désobéit et que le parent renonce, on a un phénomène de **renforcement négatif** qui s'installe. L'enfant comprend que s'il adopte un comportement inadapté, il peut échapper à la tâche qui lui est demandée. De même, des punitions trop fréquentes et inadaptées viendront renforcer ces comportements.(108)

**Barkley**, psychologue américain, a développé un « **programme d'entraînement aux habiletés parentales** », afin d'aider les parents à gérer et encadrer leur enfant TDAH, par le biais là aussi d'une approche à la fois cognitive et comportementale. Ce programme s'organise sous la forme de séances de groupe, durant en moyenne 1h30, et nécessite généralement 10 séances.

Ces séances s'organisent autour d'un thème et comprennent notamment un retour sur la séance précédente, une discussion entre les différents groupes de parents sur le thème du jour avec mise en pratique, et la remise d'outils pour adopter les conseils abordés à la maison.

Le but est donc ici d'augmenter la **compliance** des enfants aux **règles familiales et sociales**, au moyen de pratiques éducatives et de conseils adaptés, afin de rétablir des interactions positives entre l'enfant et ses parents.

Le programme visera en premier lieu à s'assurer de la bonne **compréhension** de la pathologie et de ses conséquences par les parents, afin qu'ils soient à même de mieux comprendre leur enfant.

Des procédures de **renforcement positif** adéquates devront être mises en place, passant par des félicitations, des récompenses, des encouragements en cas de comportement adapté de la part de l'enfant. Les parents devront privilégier les demandes courtes et précises, un cadre de vie stable, des règles de vie simples, et mettre en place des punitions adaptées en cas de désobéissance, tout en avertissant l'enfant avant de sévir.

Des **moments privilégiés**, par exemple de jeux, avec l'enfant devront être mis en place. En effet, il sera important de ne pas prêter attention à l'enfant qu'en cas de comportement inadapté, et ces moments permettront de rétablir la communication entre l'enfant et ses parents.

Les exercices pourront d'abord être appliqués à la maison, puis à l'école et dans les lieux publics.

Cette méthode développée par le professeur Barkley est celle qui est la plus utilisée en France.(2)

Les travaux de groupe présentent également l'avantage de permettre aux parents d'enfants TDAH de discuter entre eux et de se sentir moins seuls, et il existe également des associations de parents d'enfants TDAH, permettant aux parents de partager leurs expériences.

## 6) Approche pharmacologique : le méthylphénidate

Le méthylphénidate est utilisé depuis plus de 50 ans dans la prise en charge médicamenteuse du TDAH, et il est aujourd'hui le médicament le plus prescrit dans ce cadre au niveau mondial. En France, il est la seule molécule autorisée.

Aux États-Unis, suite à la prise en considération accrue du TDAH dans les années 1990, la prescription de méthylphénidate a connu une forte inflation, avec une moyenne de 12%.

### a) Structure chimique

Le méthylphénidate (Figure 7: Méthylphénidate) est synthétisé pour la première fois en 1944, par le chimiste Leandro Panizzon. Il est ensuite breveté en 1954 et d'abord commercialisé sous le nom de Ritaline®.(109)

Sa structure chimique se rapproche de celle des amphétaminiques (Figure 8 : Amphétamine(110)), c'est une phénylpipéridine. Avec deux centres de chiralité, 4 diastéréoisomères existent, et c'est un **mélange racémique** qui est commercialisé, composé de d-méthylphénidate (d-MPH), dérivé dextrogyre pharmacologiquement actif, et de l-méthylphénidate (l-MPH), dérivé lévogyre probablement inactif. L'action pharmacologique serait donc principalement liée au d-méthylphénidate.

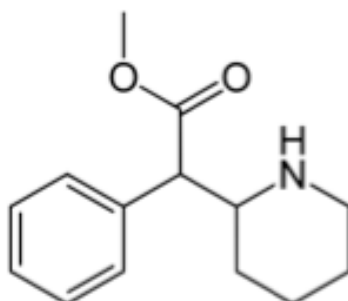


Figure 7: Méthylphénidate(109)

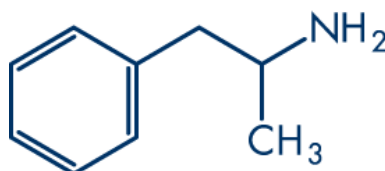


Figure 8 : Amphétamine(110)

### b) Mécanisme d'action

Le méthylphénidate est un **stimulant du système nerveux central**, jouant notamment sur les transmissions dopaminergiques et noradrénergiques, en bloquant la recapture des neurotransmetteurs correspondants au niveau présynaptique(111).

Son mécanisme d'action et sa structure se rapprochent de celle des amphétaminiques, substances stimulantes et anorexigènes, mais contrairement à ces dernières, il n'entraîne pas de libération massive de dopamine ou de noradrénaline.

En effet, le méthylphénidate bloque les **transporteurs DAT** de la dopamine et **NET** de la noradrénaline de manière allostérique, sans inhiber le transporteur vésiculaire des monoamines VMAT2, à la différence de l'amphétamine (Figure 9 : Mode d'action du méthylphénidate en comparaison aux amphétamines, exemple de l'impact au niveau de la transmission noradrénergique).(112)

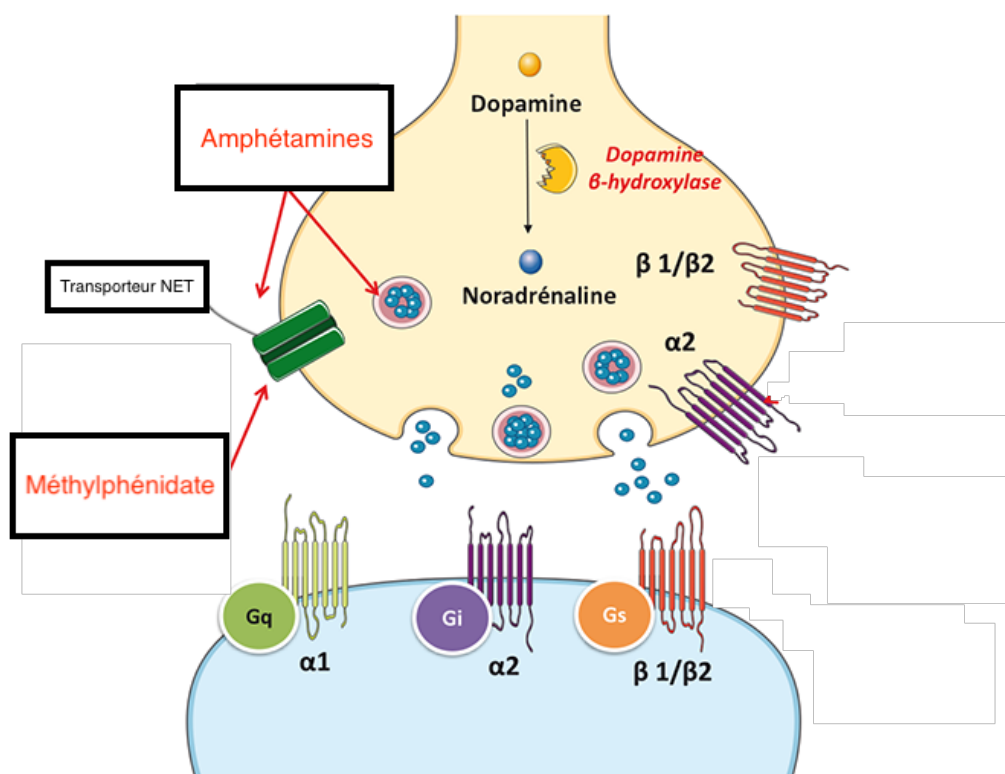


Figure 9 : Mode d'action du méthylphénidate en comparaison aux amphétamines, exemple de l'impact au niveau de la transmission noradrénergique(109)

Ce transporteur permet le passage des neurotransmetteurs tels que la dopamine, la noradrénaline, ou la sérotonine, du cytosol cellulaire aux vésicules synaptiques. Son inhibition induit donc une augmentation de la dopamine et de la noradrénaline cytoplasmique extra-vésiculaire.

Le méthylphénidate, en inhibant de manière **allostérique** les transporteurs DAT et NET, se fixe sur un site différent de celui des monoamines, à la différence des amphétamines, qui se fixent sur le même site que ces dernières. Cette différence fait que les amphétamines vont pouvoir être internalisées dans le neurone et agir sur le **transporteur vésiculaire VMAT2** (Figure 10 : Mode d'action détaillé des amphétamines au niveau synaptique(113)). Cela aura pour conséquence

une augmentation de la quantité de monoamines extra-vésiculaire comme vu juste avant, notamment de dopamine s'il s'agit d'un neurone dopaminergique. Cette augmentation provoque un inversement du fonctionnement du transporteur DAT, qui, au lieu de permettre une recapture de la dopamine, permet sa libération, induisant une forte libération de dopamine dans la fente synaptique. Cette dernière étant connue pour être impliquée dans le système de récompense, c'est ce mécanisme qui explique le caractère addictif des amphétamines, et qui fait que le méthylphénidate est moins addictif que ces dernières, bien que des cas de mésusage, d'abus et de détournements d'usage soient également décrits.

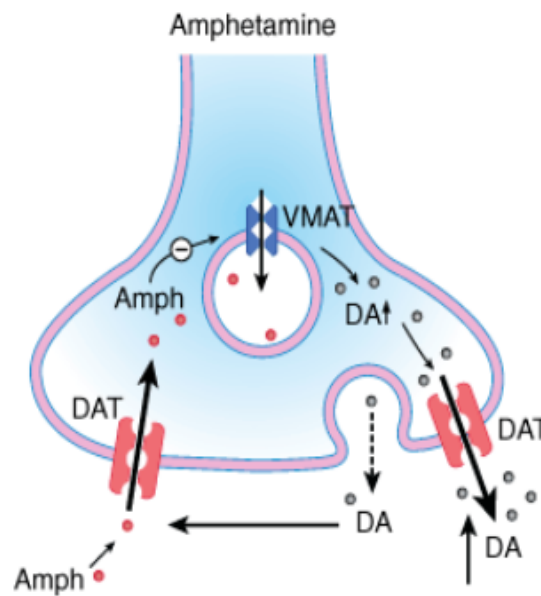


Figure 10 : Mode d'action détaillé des amphétamines au niveau synaptique(113)

Nous avons pu voir en première partie que le mécanisme selon lequel le méthylphénidate améliore les symptômes du TDAH reste flou, et qu'un déséquilibre existerait dans les concentrations de dopamine et de noradrénaline au niveau préfrontal dans le cadre du TDAH, à l'origine des symptômes d'inattention et d'impulsivité.

La quantité de dopamine et de noradrénaline dans la fente synaptique se retrouve ainsi modérément augmentée par le biais de la prise de méthylphénidate, notamment au niveau du cortex préfrontal. C'est cette modulation des taux de monoamines qui permettrait une amélioration des symptômes d'inattention et d'impulsivité, avec un **meilleur traitement**, une **meilleure circulation de l'information**, et donc une amélioration de l'attention et de la vigilance.

Par ailleurs, le méthylphénidate exerce un faible effet sur le système sérotoninergique, avec un effet agoniste sur les récepteurs 5-HT1A et 5-HT2B.



### **c) Indications**

Le méthylphénidate est autorisé en France chez les **enfants de plus de 6 ans** souffrant d'un Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans hyperactivité, ainsi que dans les cas de narcolepsies.

Dans le cadre du TDAH, il est prescrit en complément des mesures psychosociales et éducatives vues précédemment, lorsque celles-ci ne suffisent pas et que les symptômes du TDAH restent délétères sur la vie de l'enfant et de son environnement.

Hors AMM (autorisation de mise sur le marché), il est également utilisé dans le TDAH de l'adulte, dans la prise en charge de certaines dépressions, ainsi que dans celle du trouble bipolaire.

### **d) Modalités de prescription**

Au niveau réglementaire, le méthylphénidate est un **stupéfiant**(114), et est donc soumis aux règles de prescription imposées pour ce groupe de médicaments. Une **prescription initiale hospitalière annuelle** réservée à certains spécialistes est nécessaire. Sont ainsi autorisés à réaliser cette primo-prescription les médecins : spécialistes en neurologie, en pédiatrie, en psychiatrie, ou encore exerçant dans un centre du sommeil, dans le cadre de la narcolepsie.

Le renouvellement de la prescription peut être effectué par tout prescripteur de ville, avec présentation de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an.

Sa prescription doit se faire sur une **ordonnance sécurisée**, c'est-à-dire une ordonnance sur papier filigrané blanc où figurent les coordonnées du prescripteur, un numéro d'identification par lot d'ordonnances et un carré pré-imprimé en bas à droite de l'ordonnance où doit être reporté le nombre de médicaments prescrits.

Le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prise et le dosage du médicament prescrit doivent être mentionnés en toutes lettres.

Le timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution et la quantité délivrée en unités de prise doivent être reportés sur l'ordonnance. Une copie doit être conservée pour une durée de 3 ans, et l'original est remis au patient.

Sa prescription est limitée à une durée de **28 jours**, et sa délivrance en totalité est conditionnée à la présentation de l'ordonnance dans les trois jours suivant la prescription. Au-delà de ces trois jours, seule la quantité nécessaire pour la durée de traitement restante à couvrir pourra être délivrée. Le renouvellement est donc interdit, et la quantité délivrée ne peut excéder 28 jours.

En l'absence d'une mention expresse sur l'ordonnance par le prescripteur, le chevauchement est interdit.

A la pharmacie, le méthylphénidate doit être conservé dans une armoire fermant à clé, avec un système de sécurité renforcé. La température de conservation ne doit pas dépasser 25°.

Afin de limiter les mésusages, la mention du nom du pharmacien sur l'ordonnance par le médecin est nécessaire pour assurer la prise en charge par l'assurance maladie.

### e) Pharmacocinétique

Le méthylphénidate est commercialisé sous deux formes : une forme à **libération immédiate** et une forme à **libération prolongée**, en fonction de sa forme galénique.

- Formes à libération immédiate : Ritaline® 10 mg, comprimé (autorisé depuis 1995)
- Formes à libération prolongée :
  - Concerta® 18, 36, 54 mg, comprimé à libération prolongée (autorisé depuis 2003)
  - Medikinet® LM, 5, 10, 20, 30 ou 40 mg, gélule à libération modifiée, autorisée depuis 2011
  - Quasym® LP 10, 20 ou 30 mg, gélule à libération prolongée (autorisé depuis 2006)
  - Ritaline® LP 10, 20, 30 ou 40 mg, gélule à libération prolongée (autorisé depuis 2003, sauf pour la forme 10 mg, autorisée en 2011).

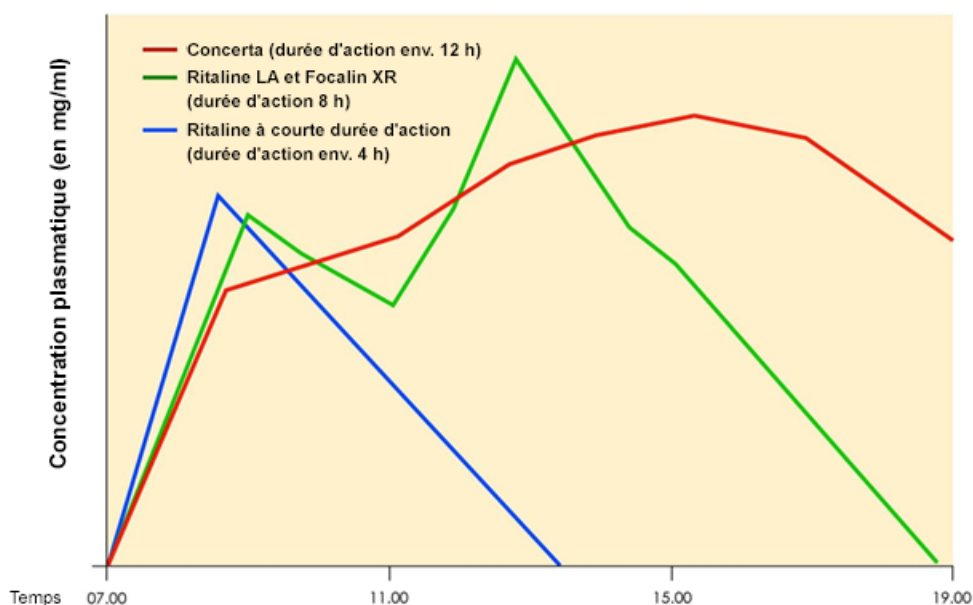


Figure 11 : Concentration plasmatique de différents médicaments traitant le TDAH(109) Le Focalin® XR correspond au dexméthylphénidate, une forme commercialisée en Suisse

Avec la forme à libération immédiate, l'absorption est rapide, avec une concentration maximale atteinte sous 1 à 2h après la prise, variable d'une personne à l'autre et en fonction de la dose administrée (Figure 11 : Concentration plasmatique de différents médicaments traitant le TDAH(109)).

Certaines formes à libération prolongée comprennent une partie à libération immédiate, et une à libération prolongée, comme le Quasym<sup>®</sup> LP et le Concerta<sup>®</sup> LP, ce qui explique que l'on peut distinguer deux phases de libération. Cela permet d'obtenir en une prise des concentrations sur la journée similaires à celles obtenues par les deux prises de comprimés à libération immédiate, en permettant de limiter les fluctuations de concentrations obtenues avec cette libération immédiate. La première phase, jusqu'à une à deux heures après la prise du comprimé, permet l'obtention d'un premier pic. On a ensuite dans les heures qui suivent une augmentation progressive avec un second pic, 5 à 6 heures après la prise, soit environ 4 heures après le premier pic, puis une phase de diminution.

L'effet de premier passage hépatique est important, ayant pour conséquence une biodisponibilité peu élevée. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, de l'ordre de 10 à 30%.

Le principal **métabolite** du méthylphénidate est l'acide alpha-phényl-pipéridine acétique (APP), obtenu par saponification par la carboxylestérase CES1A1. Son activité pharmacologique est faible voire inexistante. Le métabolisme par les cytochromes P450 n'est cliniquement pas significatif, et les métabolites hydroxylés ne sont présents qu'en faible quantité.

En fonction de la forme, soit à libération immédiate, soit à libération prolongée, la demi-vie d'élimination ne sera pas la même. Pour les formes à libération immédiate, elle est en moyenne de deux heures, alors qu'elle est en moyenne de trois heures et demi pour les formes à libération prolongée.

L'élimination est principalement urinaire, avec 90% de la dose retrouvée sous la forme de métabolites dans les urines, et seulement 1 à 3% dans les selles.

L'alimentation ne semble pas avoir d'influence sur l'absorption du méthylphénidate, il pourra donc être pris pendant ou en dehors du repas.

### ***f) Précautions d'emploi***

Avant de commencer un traitement par méthylphénidate, il est nécessaire de faire un bilan afin de vérifier :

- La **fonction cardiovasculaire**, avec mesure de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, l'absence de pathologies cardiovasculaires, telles qu'une cardiopathie, une anomalie vasculaire ou de troubles cérébrovasculaires, ainsi que l'absence d'antécédents familiaux cardiovasculaires.
- L'absence de **pathologies psychiatriques**, en cours, passées, ou au niveau familial.
- Les données de **croissance** : taille, poids, retracées sur une courbe de croissance.
- Les données de **sommeil** : qualité, heure du lever/coucher, temps d'endormissement ...

Ces données pourront être récoltées au cours du bilan préalable réalisé au début de la prise en charge et réalisé par un médecin spécialiste. Il conviendra également de répertorier les autres traitements pris par le patient s'il y en a afin d'étudier les interactions potentielles.

Par la suite, la **surveillance** de la fonction cardiovasculaire et de la croissance devra être poursuivie tout au long du traitement. La tension et la fréquence cardiaque devront être mesurées au moins tous les 6 mois et à chaque adaptation posologique ainsi que la taille, le poids, la courbe de croissance, et l'appétit.

L'apparition ou l'aggravation de troubles psychiatriques devra faire l'objet d'une attention particulière, avec là aussi un contrôle au moins tous les 6 mois et à chaque adaptation posologique. Tout changement de comportement ou d'humeur devra être signalé lors des visites de contrôle mensuelles, et une évaluation de l'état psychique est menée, mesurant l'anxiété, la tension psychique et l'agitation de l'enfant.

Il faudra être particulièrement vigilant chez les enfants ayant déjà eu des problèmes d'addiction et chez les enfants au comportement instable, le méthylphénidate pouvant faire l'objet d'une dépendance notamment psychique en cas d'abus. Il conviendra d'éviter la consommation d'alcool en cours de traitement. L'alcool entraînera d'ailleurs un risque d'exacerbation des effets indésirables du méthylphénidate, particulièrement au niveau central, tels que la somnolence, les vertiges ...

En tant que pharmaciens, nous avons un rôle important à jouer dans la surveillance de l'absence de survenue d'effets indésirables en cours de traitement, ainsi que de son bon usage.

### **g) Effets indésirables**

Parmi les effets indésirables très fréquents au cours d'un traitement par méthylphénidate, c'est-à-dire retrouvés chez plus d'un patient sur dix, on peut citer les **maux de tête**, les **insomnies**, ainsi qu'une augmentation de la **nervosité**.

Fréquemment, c'est à dire chez plus d'un patient sur 100, on peut aussi noter une **somnolence**, des **vertiges**, une **hyperactivité psychomotrice**. Il faudra donc avertir le patient et ses parents d'être vigilant en cas d'activités demandant une attention particulière. Au niveau gastro-intestinal, des nausées peuvent survenir, des douleurs abdominales, avec ou sans vomissements, et une sensation de bouche sèche. Ces effets gastro-intestinaux peuvent être limités par la prise concomitante de nourriture.

En cas de **traitement prolongé**, on peut voir une diminution de la prise de poids et de la courbe de croissance chez certains enfants suite à une diminution de l'appétit, c'est pourquoi il convient d'être vigilant sur ces données.

Au niveau cutané, on retrouve également fréquemment des urticaires, un rash, un prurit.

La fréquence de survenue des modifications de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle est en cours d'investigation.

Des cas d'abus, de surdosage, de mésusage ont été identifiés, bien que le méthylphénidate soit moins addictif que les amphétamines.

Enfin, il conviendra d'être particulièrement prudent en ce qui concerne les effets indésirables neuropsychiatriques pouvant survenir. En plus de la nervosité, les enfants sous traitement peuvent également souffrir de dépression, de labilité émotionnelle, d'anorexie, d'anxiété, d'apparition ou d'aggravation de tics ...

### **h) Contre-indications**

Les effets indésirables pouvant survenir au cours d'un traitement par méthylphénidate permettent d'expliquer certaines de ses contre-indications. Ainsi, il est contre-indiqué dans les cas suivants :

- **Maladies cardiaques** : hypertension artérielle grave, troubles du rythme, antécédent d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque ... Ces pathologies risquent d'entraîner une susceptibilité accrue aux effets sympathomimétiques du méthylphénidate,
- **Troubles psychiques** : anorexie, psychoses, anxiété, dépression grave, trouble bipolaire mal contrôlé ...

- **Trouble vasculaire cérébral** préexistant, accident vasculaire cérébral, anévrisme cérébral.

Il est aussi contre-indiqué en cas de **phéochromocytome**, cette tumeur des glandes surrénales conduisant à un excès de catécholamines risquant de provoquer des troubles du rythme cardiaque ainsi qu'une hypertension artérielle.

Également, il ne doit pas être prescrit en cas de **glaucome à angle fermé**, du fait de son effet sympathomimétique risquant d'aggraver le glaucome.

En effet, la noradrénaline a un effet alpha et bêta1-sympathomimétique. Son effet bêta1-sympathomimétique explique ses effets au niveau cardiaque, et de par son effet alpha-mimétique, elle est responsable d'une mydriase active, c'est-à-dire d'une dilatation de la pupille par contraction du dilatateur irien, bloquant la circulation de l'humeur aqueuse et donc augmentant la pression intraoculaire, pouvant être à l'origine d'un glaucome. De plus, l'effet alpha1-mimétique est responsable d'une vasoconstriction, ayant pour conséquence une action indirecte sur le cœur, par le biais d'une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Le méthylphénidate augmentant la quantité de noradrénaline dans la fente synaptique, cela explique en partie ses possibles effets indésirables et par conséquent ses contre-indications.

De la même manière, il est contre-indiqué en cas d'**hyperthyroïdie**, l'hyper-fonctionnement de la glande thyroïdienne ayant un impact notamment au niveau cardiaque, susceptible de provoquer une hypertension artérielle, une tachycardie, et une insuffisance cardiaque.

Enfin, sa prescription ne doit pas être concomitante à celle d'un **inhibiteur de la monoamine oxydase non sélectif** (IMAO) et il faudra respecter un délai de 14 jours après son arrêt pour pouvoir prescrire le méthylphénidate. En cas d'association, il y a un risque de majoration de l'effet sur la pression artérielle, avec risque de poussée hypertensive. En effet, la monoamine oxydase permet de réguler le catabolisme des neurotransmetteurs aminergiques tels que les catécholamines (Noradrénaline, Adrénaline, Dopamine) et la sérotonine, en permettant leur désamination oxydative. Il existe deux types de MAO :

- La MAO-A : dégrade préférentiellement la sérotonine et la noradrénaline
- La MAO-B : dégrade préférentiellement la dopamine.

En bloquant le fonctionnement de la monoamine oxydase, les IMAO permettent une augmentation de la concentration des neurotransmetteurs aminergiques disponibles.

L'iproniazide, IMAO non sélectif, est appelé « inhibiteur suicide ». En effet, il inhibe de manière non sélective aussi bien la MAO-A que la MAO-B, tant au niveau central que périphérique, et de façon irréversible, nécessitant la synthèse de novo de nouvelles MAO. Cela explique sa longue durée d'action et la rémanence de l'effet après l'arrêt du traitement, impliquant le délai de 14 jours avant la prescription du méthylphénidate.

*i) **Interactions médicamenteuses***

*a. Interactions pharmacodynamiques*

Comme vu précédemment, le méthylphénidate pouvant provoquer une hypertension, il provoque un risque de diminution de l'effet des **antihypertenseurs** en cas d'association(115). Il conviendra donc de s'assurer du maintien de l'efficacité de ces derniers, par la mise en place d'une surveillance accrue. Il faudra également être prudent en cas d'association à d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hypertension.

Nous avons également vu juste avant que les **inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs** étaient contre-indiqués au cours d'un traitement par méthylphénidate afin de limiter le risque de poussées hypertensives. L'association avec les IMAO-A réversibles est également déconseillée.

Des cas de morts subites ont été répertoriés suite à des associations avec la **clonidine**, un antihypertenseur d'action centrale agissant au niveau des récepteurs alpha-2 adrénergiques comme agoniste partiel. La clonidine permet une diminution du tonus sympathique en agissant sur le centre bulbaire de contrôle de la tension artérielle(116). Elle est par ailleurs utilisée dans certains pays comme les États-Unis dans le traitement symptomatique du TDAH(117), permettant une réduction des symptômes d'hyperactivité, d'impulsivité, et d'inattention.

Un nouveau rapport émis en 2017 par la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé ajoute une contre-indication à l'utilisation du méthylphénidate en association aux **sympathomimétiques directs et indirects**, aussi bien par voie orale que par voie nasale(115). Ce rapport met en lumière le risque de poussées hypertensives et de vasoconstriction en cas d'association. Il conviendra d'être prudent au sujet de cette contre-indication, ces sympathomimétiques pouvant être retrouvés dans des spécialités disponibles en **vente libre**, sans ordonnance, par exemple dans la prise en charge du rhume pour leur effet décongestionnant grâce à leur action vasoconstrictrice. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer la **pseudoéphédrine**, présente dans la spécialité Actifed Rhume<sup>®</sup>, ou encore Humex Rhume<sup>®</sup>, ..., et pouvant donc être utilisée dans la prise en charge du rhume à partir de 15 ans.

En cas de nécessité d'utilisation d'**anesthésiques halogénés**, le traitement par méthylphénidate ne devra pas être pris le jour de l'intervention si celle-ci est programmée. Il existe un risque de poussée hypertensive préopératoire.

Enfin, le méthylphénidate permettant une meilleure transmission dopaminergique en augmentant les taux extracellulaires de dopamine, il faudra être prudent en cas d'association avec d'autres **médicaments dopaminergiques**. Il peut s'agir d'**antagonistes dopaminergiques** tels que certains antipsychotiques comme les phénothiazines, avec par exemple la chlorpromazine, mais aussi d'**agonistes** directs ou indirects de la dopamine, tels que la L-DOPA ou encore les antidépresseurs tricycliques. L'association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques ou vasoconstricteurs est déconseillée, avec un risque là aussi de vasoconstriction et de poussées hypertensives.

#### *b. Interactions pharmacocinétiques*

Nous avons pu voir plus haut que les cytochromes P450 n'intervenaient peu voire pas dans le métabolisme du méthylphénidate. En conséquence, les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques de ces cytochromes n'auront pas d'effet significatif sur son métabolisme, et inversement, il n'y aura pas d'effets attendus du méthylphénidate sur ces cytochromes.

Malgré cela, il faudra être vigilant en cas d'association concomitante aux anticoagulants coumariniques, aux antiépileptiques et autres médicaments à marge thérapeutique étroite. En effet, des cas d'inhibition du métabolisme de ces médicaments ont été répertoriés et doivent faire l'objet d'une surveillance. Des dosages de ces médicaments peuvent être entrepris s'ils sont possibles à l'initiation ou à l'arrêt d'un traitement par méthylphénidate, afin d'ajuster si besoin leur posologie.

Les données quant à l'association du méthylphénidate à d'autres médicaments restant peu nombreuses, la prudence reste de mise.

#### *j) Posologie*

La posologie du méthylphénidate est **individuelle**, et sera adaptée à chaque enfant. L'adaptation posologique se fera de manière **progressive**.

Il convient de débiter le traitement par la dose la plus faible possible, l'efficacité dans le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité étant prouvée à partir de doses correspondant à 0,3 mg/kg/jour.

En général, on débute le traitement avec de la Ritaline® dosée à 10 milligrammes, à hauteur d'un demi comprimé une à deux fois par jour, avec une prise au petit-déjeuner le matin, plus



ou moins une prise au déjeuner le midi. L'adaptation se fera par palier de 5 à 10 milligrammes par semaine, jusqu'à atteindre la posologie optimale correspondant à l'enfant, qui devra être la plus faible possible. La posologie maximale conseillée est de 60 milligrammes par jour chez les enfants de plus de 25kg. En dessous, elle sera de 30 milligrammes par jour.

Le passage à la forme à libération prolongée ne sera conseillé qu'après avoir atteint la posologie optimale. Le passage à cette forme permet l'administration en une seule prise par jour, avec une limitation des fluctuations de concentration comme nous avons pu le voir précédemment. Ainsi, si la posologie était de 20 mg en deux prises avec la Ritaline® 10 mg, soit 10 mg le matin et 10 mg le midi, il conviendra de passer à la Ritaline® LP dosée à 20 mg le matin.

En cas de difficultés à avaler la gélule de Ritaline® LP, celle-ci peut être ouverte et son contenu pourra être dispersé dans un peu de nourriture, de préférence de consistance semi-solide et froide, par exemple dans de la compote. La chaleur pourrait altérer les propriétés de libération du principe actif.

Afin d'éviter les troubles du sommeil, la prise de la forme à libération prolongée ne devra pas être décalée trop tard dans la matinée. Cependant, chez certains enfants, l'effet peut se dissiper un peu trop rapidement : les effets du méthylphénidate peuvent ne plus se faire sentir en fin de journée, et on peut voir réapparaître des troubles du comportement et des troubles du sommeil.

Dans ces cas-là, l'administration d'une faible dose supplémentaire en fin de journée devra être considérée, et il pourra être envisagé de repasser à la forme à libération immédiate en deux prises, une le matin et une le midi pour y pallier, sauf si cette dose supplémentaire était déjà nécessaire avant le passage en forme à libération prolongée(115).

#### ***k) Mésusage***

Il ne faudra pas confondre le risque de mésusage et d'abus du traitement médicamenteux et le risque de développer des troubles liés à l'usage de substances chez l'enfant TDAH.

Les **troubles liés à l'usage de substances** se définissent comme la persistance de la **consommation non médicale** d'une substance malgré la connaissance des effets néfastes induits par cette dernière, pour le sujet lui-même mais aussi pour son environnement. Ils peuvent conduire à une **addiction** avec **dépendance**, physique et/ou psychique, qui conduira à une envie compulsive de consommer le produit, avec l'instauration d'une **tolérance** et l'apparition d'un syndrome de **sevrage** à l'arrêt. La tolérance se définit par le besoin d'augmenter les doses pour continuer d'obtenir le même effet. L'arrêt devra être progressif pour contrer cela.

Cette tolérance est cependant un phénomène que l'on retrouve fréquemment lors de traitements médicamenteux au long cours, et que l'on peut par ailleurs retrouver lors d'un traitement par méthylphénidate.

Le **mésusage** va consister en un mode d'utilisation d'un médicament différent de celui préconisé, que ce soit au niveau du mode d'administration, des doses utilisées, ou de ses indications. Il peut s'agir pour le méthylphénidate d'une utilisation dans un but récréatif, dans le but de rester éveillé, d'améliorer sa concentration en vue d'examens, de perdre du poids ... Aux États-Unis, une étude menée révèle que la prévalence de mésusage pour le méthylphénidate serait de 5 à 35% dans la population générale d'âge universitaire, et plus globalement, de 5 à 9% chez les enfants et adolescents en âge d'être scolarisés(118). Chez les enfants TDAH, elle serait estimée entre 5 et 22% selon les études.(119) Le risque serait accru en cas de trouble des conduites associé, de trouble lié à l'usage de substances, et d'utilisation des formes à libération immédiate.

L'usage détourné du méthylphénidate peut se faire par voie orale, mais aussi par **voie nasale**, après l'obtention d'une fine poudre, ou **injectable**, après dissolution dans un liquide pour injection. Ces deux dernières voies d'administration permettent un effet euphorique plus important par un « effet de shoot », l'absorption étant plus rapide, le méthylphénidate arrive plus rapidement au niveau du cerveau. Ainsi, les **formes à libération immédiate** sont plus à risque de mésusage, la forme à libération prolongée diminuant l'effet de pic pouvant être recherché en cas d'abus de substances.(120)

Le risque de mésusage serait en lien avec l'augmentation de la dopamine libérée au niveau synaptique, bien qu'elle soit, nous l'avons vu, moindre en comparaison à celle libérée en cas de prise d'amphétamines. La dopamine étant décrite comme « l'hormone du plaisir ».

Ce mésusage expose cependant à des risques d'effets indésirables, notamment lorsque le méthylphénidate est associé à d'autres drogues récréatives ou à l'alcool, allant des insomnies, maux de tête, maux de ventre, aux effets cardiovasculaires et psychiatriques et au risque d'overdose.

Les médicaments à base de méthylphénidate font ainsi l'objet d'une surveillance renforcée en **pharmacovigilance** et en **addictovigilance** en raison de ce risque.

Au sujet du risque de développement d'un trouble de l'usage de substances, nous avons vu en première partie qu'il était plus important chez les enfants TDAH. Hors, le traitement par méthylphénidate n'augmenterait pas ce risque, et, au contraire, il aurait des effets bénéfiques à

ce niveau, d'autant plus dans le cas d'une initiation précoce. Cela serait à mettre en lien avec l'effet bénéfique qu'il apporterait au niveau du comportement, réduisant le risque de comportements antisociaux.(121)(118)

## 7) Efficacité des différentes prises en charge

Les preuves d'efficacité concernant les **thérapies socio-cognitivo-comportementales** utilisées seules montrent des résultats divergents. Le nombre important de thérapies pouvant être mises en place complique la réalisation de méta-analyses les comparant, et les différentes méta-analyses menées ne font souvent pas de liens entre elles. De plus, ces thérapies sont souvent regroupées en un seul lot, au lieu d'être différenciées et comparées entre elles, ce qui permettrait d'évaluer plus précisément l'efficacité de chacune d'elles.(122)

Cependant, les résultats tendent tout de même à prouver l'existence d'effets positifs au niveau comportemental et social.(123)

Parmi ces thérapies, les thérapies comportementales semblent sortir du lot, ainsi que le neurofeedback.

En effet, les **thérapies comportementales** semblent montrer de réelles preuves d'efficacité, notamment en cas d'association aux traitements médicamenteux. Elles permettraient une amélioration des processus attentionnels avec diminution de l'impulsivité, permettant une diminution des doses et de la durée de traitement par psychostimulants lorsqu'ils sont associés. Les effets seraient plus importants sur l'impulsivité que sur l'hyperactivité.

Le **neurofeedback** permettrait une action prolongée dans le temps sur les symptômes de TDAH, y compris après l'arrêt des séances. Cependant, les preuves de son efficacité nécessitent tout de même d'être confirmées par de futures études.(124)

Chez les **parents**, les **méthodes d'accompagnement** telles que la méthode de Barkley développée plus haut semblent apporter de bons résultats. En effet, on recense une diminution du stress, de la dépression, et donc une amélioration du bien-être parental chez les parents suivant cette méthode. De plus, les relations parents-enfants semblent améliorées, et les parents apprennent à mieux gérer les comportements perturbateurs.(125) Le comportement de l'enfant se retrouverait ainsi également amélioré, même si de plus amples études sont nécessaires pour confirmer un lien.(126)

Les **interventions sociales** montrent des résultats mitigés, avec parfois toujours une difficulté d'intégration malgré des améliorations au niveau du comportement social de l'enfant. Cependant, une bonne intégration sociale des enfants TDAH limiterait leur convergence vers des comportements asociaux et leurs conséquences à l'adolescence, notamment pour les enfants ayant de base des comportements asociaux et agressifs, d'où l'importance de ces interventions.(93) Des études supplémentaires seront là aussi nécessaires pour affirmer leur

efficacité, notamment au long terme, tout de même, aucune preuve ne va à l'encontre de celle-ci.(127)

En cas d'échec de ces thérapies, l'instauration d'un traitement par **méthylphénidate** devra prendre en compte différents éléments afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque potentiellement apporté. Elle sera fonction de la sévérité des symptômes et de leur retentissement sur la vie de l'enfant, de l'âge du patient, et du caractère chronique des symptômes.

Malgré les risques liés à son utilisation, notamment de mésusage, d'effets indésirables cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques, le service médical rendu accordé au méthylphénidate reste important selon une conclusion de la Commission de transparence rendue en 2012(115), avec un bénéfice apporté au niveau de la qualité de vie des enfants et de ses compétences scolaires et sociales.

Afin d'étudier son efficacité, ses effets sur différentes composantes du TDAH ont été étudiés en comparaison à d'autres thérapeutiques.

Premièrement, que ce soit pour les thérapies comportementales vues en premier lieu ou pour le méthylphénidate, les effets obtenus sur les symptômes du TDAH sont supérieurs à ceux obtenus avec le placebo. Les thérapies psychostimulantes, donc le méthylphénidate, semblent apporter des effets supérieurs à ceux des thérapies comportementales seules. La combinaison d'un traitement par méthylphénidate avec les thérapies comportementales apporte elle une meilleure efficacité que le traitement par méthylphénidate seul, que le neurofeedback, et que la thérapie cognitive. Il en est de même pour l'acceptation du traitement.(128)(129) Cette combinaison pourrait par ailleurs permettre de réduire la durée du traitement par méthylphénidate et son dosage.

Les professeurs rapportent une amélioration des symptômes du TDAH sous méthylphénidate, ainsi que du comportement général en comparaison au placebo. Les parents rapportent une amélioration de la qualité de vie des enfants et adolescents sous méthylphénidate.(130) Cependant, le niveau de qualité des preuves apportées par ces études est faible, et des études supplémentaires nécessiteraient d'être menées pour confirmer cela.

Au niveau des conséquences induites par le TDAH, nous avons vu que le traitement par psychostimulant aurait par ailleurs des effets positifs sur le risque d'abus de substances illicites, mais aussi sur le risque de développer un trouble anxieux, un épisode dépressif majeur, et des troubles oppositionnels. Il permettrait également de réduire l'incidence des comportements agressifs et asociaux, et aurait des effets positifs sur la fonction de mémorisation.(10)

Les études ayant eu lieu jusqu'à maintenant vont en effet en faveur d'un effet positif du méthylphénidate sur les fonctions cognitives telles que la mémoire exécutive et non-exécutive, le temps de réaction, et le contrôle inhibiteur(131), sûrement en lien avec l'amélioration de l'attention et de la concentration.

Cependant, certains enfants et adolescents peuvent soit ne pas tolérer le traitement par psychostimulant, du fait des effets indésirables pouvant survenir, soit ne pas répondre au traitement, c'est-à-dire ne pas présenter d'amélioration clinique sous méthylphénidate. Les parents se voient également le droit de refuser la mise sous méthylphénidate de leur enfant.

De plus, des études montrent qu'un **traitement au long cours** par méthylphénidate peut permettre de maintenir une efficacité sur les symptômes du TDAH, avec cependant parfois une diminution des effets après plusieurs années de traitement, et un risque accru de conséquences notamment au niveau de la croissance, avec une tendance à une taille inférieure à l'âge adulte chez les personnes ayant reçu un traitement par méthylphénidate pendant une longue durée.(124) La **sécurité d'emploi** et l'**efficacité** au-delà de 12 mois d'utilisation ne sont pas clairement établies. Des pauses seront nécessaires en cours de traitement, au moins une fois par an, afin de réétudier la nécessité du traitement, et il pourra être conseillé de prendre le traitement seulement les jours d'école.

La rémanence des effets après l'arrêt du traitement, bien que nécessitant d'être éclaircie, semble seulement être de l'ordre de quelques mois.(74)

Malgré les bénéfices apportés par les différentes prises en charge, elles pourront permettre l'amélioration des symptômes de l'enfant mais ne permettront pas toujours de normaliser son comportement, de manière à atteindre à un niveau égal à celui de ses camarades non TDAH.

Les différentes études d'efficacité menées devront veiller à ce que l'évolution naturelle des symptômes avec l'âge ne viennent pas biaiser leurs résultats, ce qui rajoute une difficulté supplémentaire. Les symptômes semblent perdurer chez 50% des patients à l'âge adulte(2), et on observe une plus forte prévalence des formes où l'inattention prédomine, en comparaison à la forme hyperactivité/impulsivité chez ces patients.

La réponse aux différentes prises en charge proposées sera individuelle, et dépendra également de la motivation de l'enfant et de son implication, et c'est pourquoi il sera intéressant de réfléchir à d'autres alternatives thérapeutiques.

### III. Nouvelles perspectives de prise en charge ?

En première partie, nous avons vu le rôle que les carences pourraient jouer dans l'étiologie du TDAH. Les micronutriments pourraient ainsi être considérés comme une nouvelle perspective de traitement.

Les micronutriments ont un rôle essentiel dans le développement adéquat du fœtus au cours de la grossesse puis de l'enfant. En cas de carence notamment, la supplémentation doit être débutée le plus tôt possible, voir même avant le début de la grossesse.

Il sera important de faire la différence entre un complément et un supplément alimentaire.(132)

Les **compléments alimentaires** sont des denrées alimentaires qui permettent de rétablir et/ou de maintenir des taux physiologiques en certains éléments, tels que des vitamines, des minéraux, dans la limite des Apports Nutritionnels Conseillés (ANC), et chez des personnes en bonne santé, afin de venir compléter les apports du régime alimentaire. Ils sont employés pendant de courtes périodes, sous la forme de cures.

La **supplémentation** consistera en l'apport d'un élément à des doses supérieures à celles conseillées dans les ANC, exposant la personne à des risques d'effets indésirables mais permettant parfois de rétablir une fonction physiologique. Elle s'adresse aux personnes carencées, présentant des signes cliniques, et donc en thérapeutique. Elle peut également être mise en place dans le cadre de protocoles de recherche, comme nous le verrons généralement ici.

Notre rôle en tant que pharmacien sera essentiel. Nous aurons une place centrale dans le conseil, tant au niveau du régime alimentaire qu'au niveau des compléments alimentaires. Il sera aussi important de savoir orienter vers le médecin lorsque nous le jugeons nécessaire, afin de confirmer un diagnostic, d'effectuer des bilans sanguins, et de dépister les carences vraies.

## 1) Les micronutriments

### a) Le fer

#### *Besoins physiologiques*

Au niveau des apports alimentaires en fer, il existe deux sources :

- Le **fer d'origine animale**, retrouvé dans la viande rouge, le boudin noir, ... : il s'agit du fer héminique, absorbé à 15%.
- Le **fer d'origine végétale**, retrouvé dans les céréales, le cacao, les lentilles, ... : c'est le fer non-héminique, absorbé à 5%.

Le thé pouvant diminuer l'absorption du fer, notamment d'origine végétale, il sera conseillé d'éviter d'en consommer à proximité du repas, en particulier chez les populations à risque de carence.

Chez l'**enfant**, les besoins en fer évoluent selon son âge. Jusqu'à 7 mois, il bénéficie du stock apporté par la maman, et ses besoins en fer absorbé seront donc de 0,30 mg. Au-delà, ils augmenteront à environ 8 mg, pour redescendre à 5 mg à partir de 1 an. Ce sont les besoins nutritionnels moyens, mais il ne faudra cependant pas oublier que chaque enfant peut être différent, et que les apports devront donc être adaptés en fonction de cela.(133) Les recommandations nutritionnelles pour la population (RNP) recommandent un apport de 11 mg par jour entre 6 mois et 1 an.

Dans la population générale, les références nutritionnelles à l'âge **adulte** sont estimées entre 11 et 16 mg par jour selon l'ANSES.(134)

Chez la **femme enceinte**, les besoins en fer seront augmentés, à hauteur de 16 à 20 mg par jour. Des mécanismes physiologiques se mettent en place pour combler cette augmentation des besoins, l'absorption intestinale du fer est en effet multipliée par 6 au cours de la grossesse. Une supplémentation pourra être mise en place en cas d'anémie, ou bien chez une femme à risque, comme par exemple chez les végétaliennes, les femmes ayant des grossesses rapprochées,...

#### *L'enfant TDAH : effets d'une supplémentation en fer*

Dans une première partie, nous avons pu voir que chez les enfants TDAH, le taux en ferritine était significativement plus bas que chez les enfants du groupe contrôle, et que les enfants concernés par une carence en fer étaient plus sujets au développement d'un TDAH, et à souffrir de symptômes plus sévères.(34)(135)



Nous avons ensuite pu voir en deuxième partie qu'un bilan biologique pouvait être demandé au cours du bilan initial effectué lors du diagnostic de TDAH. Ce bilan biologique pourra ainsi inclure un bilan martial, afin d'évaluer le statut en fer de l'enfant. La carence en fer est d'ailleurs la carence la plus fréquente chez celui-ci, dans la population générale. En effet, notamment avant deux ans, l'enfant sera particulièrement exposé au risque de carence martiale, du fait de sa croissance rapide.

L'hypothèse avancée par les études serait que la déficience en fer aurait pour cause une diminution de la production de dopamine, avec diminution du nombre de récepteurs, avec donc pour conséquence une moins bonne transmission dopaminergique dans certaines régions cérébrales.(135)

Une étude explorant l'effet d'une **supplémentation en fer** chez les enfants TDAH présentant une carence montre un effet bénéfique apporté par cette dernière sur les symptômes d'inattention, d'impulsivité et d'hyperactivité.(136) Cette étude, à laquelle a notamment participé le médecin français Konofal, évalue l'effet d'une supplémentation à raison de 80 mg de sulfate ferreux par jour. Les résultats obtenus chez les enfants recevant la supplémentation sur les symptômes du TDAH furent comparés à ceux obtenus chez les enfants recevant un placebo.

La supplémentation permettrait donc d'améliorer l'attention et la concentration chez les enfants TDAH, et d'obtenir un meilleur fonctionnement cognitif, notamment selon l'ADHD rating scale.(137) L'étude vue précédemment a également permis de montrer une **augmentation du taux de ferritine** chez les enfants recevant cette supplémentation.(136)

De plus, elle permettrait d'obtenir une meilleure réponse au traitement médicamenteux, et donc, par conséquent, pourrait permettre une diminution des doses de psychostimulants en cas d'association.

Différentes mesures peuvent être entreprises afin d'améliorer les apports.(137) Ainsi, il pourra être proposé une **adaptation du régime alimentaire**, après avoir interrogé les parents sur le régime actuel adopté à la maison, par exemple en les questionnant sur les repas organisés lors d'une journée « typique ». Cette adaptation pourra consister en une augmentation de la consommation d'**aliments riches en fer**, tels que, nous l'avons vu, la viande et les produits d'origine animale, mais aussi les légumineuses, les fruits secs, les œufs, les légumes, en particulier les épinards, ... Il est conseillé de consommer de la viande ou du poisson au moins une fois par jour. Les **laits de croissance** sont par ailleurs enrichis en fer, avec une concentration

jusqu'à 20 à 25 fois supérieure à celle du lait de vache, et c'est pourquoi il sera important de continuer ce lait jusqu'aux trois ans de l'enfant.

Ces conseils peuvent facilement être abordés à l'officine, avec les parents. Il pourra également être conseillé de consommer des aliments riches en **vitamine C** pendant le repas, cette dernière augmentant l'absorption du fer.

La supplémentation pourra donc aussi se faire par le biais de **préparations orales à base de fer**, généralement sous la forme de sulfate de fer. La dose usuelle sera de 3 à 6 mg/kg/j, et il sera recommandé de diviser cette dose en deux prises par jour, entre les repas, afin de favoriser l'absorption. La prise au cours d'un repas pourra cependant améliorer la tolérance notamment au niveau intestinal. En effet, la prise de fer peut avoir pour effet secondaire de provoquer des douleurs abdominales, parfois accompagnées de nausées et de problèmes de constipation.

Bien que ces suppléments semblent apporter de bons résultats aussi bien chez les enfants TDAH présentant une carence en fer que chez les autres(138), les preuves concernant leur bénéfice chez les enfants non carencés sont faibles, et de futures études sont donc attendues pour venir les confirmer.

Malgré le fait que les résultats soient en faveur d'un bénéfice apporté par la supplémentation, parfois même pour optimiser le traitement psychostimulant, il faudra être vigilant lors de sa mise en place afin de ne pas provoquer au contraire une **surcharge en fer**, risquant de provoquer un stress oxydatif, et par exemple un diabète en cas d'accumulation de fer au niveau pancréatique.(40) Pour rappel, des systèmes de régulation existent dans notre organisme pour venir éviter cette surcharge, cette **hémochromatose**, particulièrement au niveau de l'absorption. L'**hepcidine** est une hormone régulant l'absorption intestinale en fer, dont la production par le foie est elle-même fonction de la concentration en fer. Ainsi, l'hémochromatose survient généralement en cas d'affections telles qu'une thalassémie (maladie génétique de l'hémoglobine), en cas d'hémochromatose héréditaire, en cas de transfusions sanguines répétées, ou bien encore en cas d'altération au niveau de ces mécanismes de régulation.

### *Femme enceinte*

Nous avons vu en première partie qu'un taux adéquat en fer chez la femme enceinte était essentiel afin d'assurer le bon déroulement de la grossesse. Le fer aura un rôle important dans le neurodéveloppement fœtal et le transport de l'oxygène. Le lien entre l'apparition d'un TDAH chez l'enfant et le statut en fer de sa mère au cours de la grossesse n'est pas encore clair.

Le taux de ferritine relevé dans le sang du cordon au moment de l'accouchement serait un facteur prédictif du statut en fer de l'enfant dans ses deux premières années de vie, ce qui est donc en faveur de la supplémentation en fer chez la femme enceinte. Ainsi, un apport de fer adéquat au cours de la grossesse pourrait améliorer le statut en fer de l'enfant.(139)

La supplémentation en fer montre dans tous les cas de bons résultats, que ce soit au niveau du poids de naissance, de l'arrivée au terme de la grossesse, ou encore de l'apparition d'une anémie. Le lien entre la supplémentation chez la femme enceinte et le développement cognitif au long terme reste lui compliqué à établir, tout comme son lien avec le TDAH.(140) Cependant, en améliorant le statut en fer chez l'enfant et le déroulement de la grossesse, elle pourrait contribuer à diminuer les symptômes de TDAH chez ce dernier.

Les recommandations vont en faveur d'un dépistage précoce de l'anémie chez les femmes enceintes par le biais de dosages de l'hémoglobine. Les recommandations anglaises ajoutent un dosage de la ferritine chez les femmes à risque de carence martiale, anémiques ou non, afin de détecter précocement ces carences.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande une supplémentation orale quotidienne en fer de l'ordre de 30 à 60 mg/j chez les femmes à risque notamment à partir de la seconde moitié de grossesse, en vue de réduire ces risques d'anémie, de faible poids de naissance et de naissance prématurée.(141) Le fer pourra être associé à l'acide folique, par exemple dans le Tardyferon B9®. L'acide folique sera aussi prescrit avant puis en début de grossesse afin d'assurer la bonne fermeture du tube neural, en général à la dose de 400 µg/j. L'idéal serait de commencer la supplémentation en acide folique trois mois avant le début de la grossesse, et c'est là aussi qu'interviendra le pharmacien, vers qui les patientes auront tendance à s'adresser lors d'un désir de grossesse.

## ***b) Le zinc***

Nous avons pu voir en première partie que plusieurs études se rejoignent en faveur d'un lien entre de bas taux sériques en zinc et le diagnostic du TDAH, et qu'il avait également un rôle dans le métabolisme des neurotransmetteurs. De plus, son rôle dans le métabolisme de la mélatonine, hormone impliquée dans la régulation de la dopamine, laisse penser à un intérêt particulier dans la prise en charge du TDAH.

Nous allons ainsi voir ici ce qu'il en est de la supplémentation.

### *Besoins physiologiques*

Les apports journaliers nécessaires sont en moyenne de 10 mg chez l'adulte.

Jusqu'aux 6 mois de l'enfant allaité, le zinc apporté par le lait maternel serait suffisant pour l'enfant, dans le cadre d'une alimentation équilibrée. Les besoins en zinc sont d'ailleurs augmentés chez la femme allaitante, du fait d'un passage de celui-ci dans le lait maternel. Cependant, certains enfants peuvent nécessiter des apports supplémentaires à partir du 4<sup>e</sup> mois, âge auquel la diversification alimentaire peut débuter.(133)

Concernant les enfants recevant du lait artificiel, ce dernier est jusqu'à trois fois plus concentré en zinc que le lait maternel. Cependant, le coefficient d'absorption du zinc issu du lait maternel étant supérieur, les enfants allaités conservent généralement un meilleur statut en zinc.(142)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 120 µg/kg/j le Besoin Nutritionnel Moyen (BNM) chez les filles de la naissance jusqu'à leurs 3 ans, et à 140 µg/kg/j le BNM chez les garçons du même âge.(143) Les enfants prématurés seront plus à risque de déficit en zinc, et leurs apports devront être majorés.

Le zinc est présent en quantité importante dans la viande, le poisson, le fromage, les crustacés, les légumineuses ... Hors, les phytates présents notamment dans les céréales et les légumineuses vont diminuer son absorption, et les besoins seront donc influencés par cette consommation en phytates. En effet, en se liant au zinc, ils limitent son absorption au niveau du petit intestin.

### *L'enfant TDAH : effets d'une supplémentation en zinc*

Malgré le lien attendu entre une supplémentation en zinc et l'amélioration des symptômes du TDAH, les preuves en faveur du bénéfice apporté par celle-ci ne sont pas toujours constantes.(40)(144)

Plusieurs études ont en effet cherché à étudier l'effet d'une supplémentation en zinc chez les enfants TDAH, soit en monothérapie, soit en association à d'autres traitements, comme le méthylphénidate.

Cependant, ces études montrent des résultats divergents. Certaines montrent ainsi une amélioration des symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité sans amélioration de l'attention après une supplémentation de 12 semaines chez 400 enfants recevant soit 150 mg de sulfate de zinc par jour, soit un placebo.(145) D'autres montrent une efficacité également au niveau des symptômes d'inattention, comme le révèle une étude sur 150 enfants dont 50 d'entre eux recevaient 22 mg de sulfate de zinc par jour, et ce pendant 8 semaines.(146) Le sulfate de zinc contient environ 23% de zinc élément.(132) Une étude croate de 2009 étudiant l'effet d'une supplémentation par 55 mg de sulfate de zinc par jour, soit environ 15 mg de zinc élément, rapporte également des effets bénéfiques.(147)

L'ajout d'une supplémentation en sulfate de zinc au traitement par méthylphénidate améliorerait les résultats obtenus sur les symptômes du TDAH, en comparaison à ceux obtenus lors d'un traitement par méthylphénidate seul.(148)

Des études de plus grande ampleur devront être menées pour venir conforter ces résultats. Il serait pour le moment recommandé de réserver la supplémentation en zinc aux enfants ayant une carence avérée ou étant à haut risque de carence, comme dans les pays en voie de développement tels que l'Iran, où l'alimentation à base de plantes est majoritaire. Le dosage et la forme adéquate de supplémentation ne sont pas établis.(47)(149) Certaines zones géographiques sont ainsi plus à risque de carences, et les habitudes alimentaires peuvent également aider à définir ce risque.

En cas d'apport chronique, l'EFSA estime la limite supérieure de sécurité à 7 mg/j chez les enfants de 1 à 3 ans, puis à 10 mg/j jusqu'à 6 ans, à 13 mg/j jusqu'à 10 ans, à 18 mg/j jusqu'à 14 ans, et enfin à 22 mg/j jusqu'à 17 ans.(143) Cette limite supérieure de sécurité (LSS) correspond à la dose maximale journalière considérée comme exposant peu à un risque d'effet indésirable lors d'une prise chronique.

En cas de cures, pouvant être préconisées dans la prise en charge de l'acné, du rhume, ou encore dans le cadre de ces études, il conviendra de faire le point sur le régime alimentaire de l'enfant et sur les compléments alimentaires pris en parallèle par ce dernier s'il y en a, afin de limiter le risque de surdosage en zinc. Ce dernier peut être à l'origine de troubles notamment gastro-intestinaux, tels que des nausées ou vomissements, des diarrhées, mais aussi de maux de tête,

...

### *Femme enceinte*

En ce qui concerne l'apport de zinc au cours de la grossesse, il permettrait de diminuer le risque de naissance prématurée, et permettrait un bon développement du système nerveux et immunitaire.

Chez la femme enceinte, on a par ailleurs une augmentation du coefficient d'absorption en zinc, tout comme pour le fer.(150) Cette augmentation ne suffira cependant pas, et on aura une légère augmentation du besoin en zinc. Il passera de 9,3 mg/j en moyenne à 10,9 mg/j.(37)(143)

Selon l'ANSES, une alimentation équilibrée suffisamment riche en protéines animales suffirait à couvrir les besoins en zinc au cours de la grossesse.

Les études de supplémentation chez la femme enceinte sont à ce jour peu nombreuses. Une revue Cochrane réalisée récemment vient montrer que bien que l'hypothèse du lien entre de bas taux sériques en zinc et le risque de pré-éclampsie, de faible poids de naissance, et le risque de naissance prématurée reste probable, les effets hypothétiques en faveur d'un bénéfice de la supplémentation en zinc sur ces facteurs n'ont cependant pas pu être confirmés, à l'exception du bénéfice sur le risque de naissance prématurée, sur lequel la supplémentation aurait un effet positif.(151) Les effets de cette supplémentation sur le développement cognitif de l'enfant et sur le risque de développer un TDAH n'ont pas été étudiés ici.

De plus, la vitamine A aurait un rôle à jouer dans le métabolisme du zinc, et la concentration en zinc dans le lait maternel en cas d'allaitement pourrait être influencée par ces taux en vitamine A. Cette vitamine permettrait en effet la régulation des transporteurs de zinc au niveau des glandes mammaires. De même, une déficience en vitamine A pourrait réduire les taux maternels en zinc, du fait d'une diminution de l'absorption. Le statut en vitamine A chez les femmes enceintes et chez les nouveau-nés devrait donc également être étudié, et une supplémentation pourrait être envisagée en cas de carence, en complément de la supplémentation en zinc.(151)

Cette revue Cochrane conclut qu'il est important d'étudier le statut nutritionnel global de la femme enceinte, au lieu d'étudier chaque élément séparément.

### c) Le magnésium

Nous avons vu en première partie que le magnésium jouait un rôle notamment dans la régulation de la neurotransmission, dans la régulation de l'activité de certains récepteurs, dans la conversion des acides gras, ... Par ailleurs, les enfants TDAH ont tendance à avoir des taux inférieurs en magnésium en comparaison aux autres enfants, et les enfants TDAH carencés seraient davantage touchés par les symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité que les enfants TDAH non carencés, ce qui ouvre l'hypothèse d'un effet bénéfique apporté par la supplémentation.(44)

#### *Besoins physiologiques*

On estime les apports nutritionnels journaliers conseillés entre 5 et 6 mg/kg/j. Parmi les aliments riches en magnésium, nous pouvons citer : le chocolat noir, le café, les céréales complètes, les oléagineux, les mollusques et les crustacés. Les produits laitiers sont en grande partie responsables de nos apports au quotidien, ainsi que le poisson et le pain.(152) Chez les enfants de moins de 6 mois, cela correspondrait environ à un besoin de 25 mg/j selon l'EFSA. Il serait ensuite de 80 mg/j jusqu'à 1 an, puis augmenterait progressivement.

30 à 50% du magnésium alimentaire sera absorbé.

#### *L'enfant TDAH : effets d'une supplémentation en magnésium*

Ainsi, la supplémentation en magnésium chez les enfants TDAH semble apporter des résultats significatifs sur leurs symptômes, notamment chez les enfants carencés ou à haut risque de carence. C'est ce que montre d'abord une étude publiée en 2016, où cette supplémentation apporte une amélioration au niveau de l'inattention et de l'hyperactivité chez les enfants carencés, mesurée par l'échelle de Conner et par le Wisconsin Sorting Card Test.(153)

En 2006, une étude menée à Nîmes a également cherché à explorer l'effet de la supplémentation en magnésium dosé à 6 mg/kg chez ces enfants, associé à de la vitamine B6 (0,6 mg/kg). Cette dernière permet une meilleure assimilation du magnésium. Après une supplémentation d'au moins 8 semaines, les résultats ont montré une diminution de l'hyperactivité, de l'hyperémotivité, et de l'agressivité chez ces enfants, avec une meilleure attention à l'école. Les bénéfices apportés n'ont cependant persisté que quelques semaines après l'arrêt de l'apport.(154)

Cette supplémentation serait donc bénéfique lorsque le régime alimentaire ne permet pas de combler les besoins en magnésium, d'autant plus que peu d'effets indésirables sont à notifier, bien que certains enfants peuvent être confrontés à des diarrhées ou des douleurs abdominales.

### *Femme enceinte*

Chez la femme enceinte, l'élimination urinaire de magnésium serait plus importante, mais des mécanismes de compensation se mettent là aussi en place. L'apport quotidien suffisant serait de 300 mg/j, tout comme chez les femmes de la population générale. Les bénéfices apportés par une supplémentation en magnésium chez la femme enceinte sur le risque de TDAH dans l'enfance n'ont été que peu étudiés.

D'autres paramètres ont cependant été étudiés, tels que l'effet d'une telle supplémentation sur le risque de faible poids de naissance, de pré-éclampsie, et de mortalité périnatale. La supplémentation en magnésium ne semble pas apporter de bénéfice sur ces paramètres : il n'y aurait pas de différence significative en comparaison au placebo.(155) Cette absence de différence significative pourrait être liée à une trop grande hétérogénéité des études menées.

Les preuves actuelles sont insuffisantes pour pouvoir conclure en un bénéfice apporté par la supplémentation sur le risque de TDAH.

Le magnésium ayant un effet bénéfique en cas d'irritabilité, de fatigue, de constipation, de crampes musculaires ... de par son effet relaxant, il pourra cependant avoir des effets positifs sur ces facteurs chez la femme enceinte.



#### ***d) Vitamine D***

En première partie, nous avons pu voir que les enfants carencés en vitamine D seraient plus à risque de développer un TDAH, la vitamine D ayant un rôle essentiel dans le développement cérébral et dans la régulation de la neurotransmission.

#### *Besoins physiologiques*

La vitamine D aura deux sources, à la fois endogène et exogène :

- Apports **exogènes**, soit alimentaires : produits laitiers, œufs, beurre, huile de foie de poisson, poissons gras (saumon) ...
- Apports **endogènes** (peau) : la synthèse de vitamine D sera permise grâce aux UV de la lumière solaire.

Les valeurs de référence concernant les taux en vitamine D sont difficiles à déterminer, et la définition de la carence varie selon les pays. En France, l'Etude Nationale Nutrition Santé définit la **déficience sévère** à partir de taux inférieurs à 12,5 nmol/L. Entre 12,5 et 25 nmol/L, on parle de **déficience modérée**, puis entre 25 et 50 nmol/L, de **risque de déficit**. Au-delà, le statut vitaminiq ue est jugé normal.(156)

En fonction du poids, de l'âge de l'enfant, de ses origines et de son lieu de vie, la dose journalière recommandée en cas de supplémentation peut varier de **400 à 2000 UI**. En cas de carence avérée, la dose sera en moyenne de 1000 UI par jour, ou regroupée en une prise hebdomadaire de 5000 UI.

Les recommandations européennes estiment à **400 UI** la dose journalière nécessaire chez les enfants de 0 à 18 ans sans facteurs de risque. Sinon, elle devra être augmentée à 800 UI.(157) En France, les nouvelles Recommandations Nutritionnelles pour la Population (**RNP**), publiées courant 2021 et s'appuyant sur les recommandations européennes, estiment un apport satisfaisant de 10 µg/j chez les enfants de moins de 1 an, soit **400 UI**, et de 15 µg/j au-delà, soit **600 UI**. Cet apport permettrait d'obtenir un taux en calcifediol supérieur à 50 nmol/L. Comme vu juste avant, ces apports sont à adapter aux besoins de l'enfant, et à l'existence ou non d'une carence.(143)

#### *L'enfant TDAH : effets d'une supplémentation en vitamine D*

La **supplémentation en vitamine D** apporterait ainsi une **amélioration**, faible mais significative, au niveau des symptômes d'inattention, d'hyperactivité, et au niveau comportemental, notamment en cas d'association au méthylphénidate. Elle permettrait en effet de soulager les symptômes du TDAH. De plus, il n'existe pas d'effets indésirables particulier

en lien avec cette supplémentation, et, elle permettra également d'apporter des bénéfices au niveau osseux, immunitaire ... Des études supplémentaires devront être menées afin d'étudier plus précisément l'effet de la supplémentation en vitamine D sur le TDAH en **monothérapie**.

Cependant, les **bénéfices** apportés par la supplémentation ne seraient valables que chez les enfants présentant préalablement une **carence**. De plus, l'impact sera différent en fonction de la période à laquelle la carence aura lieu. Il sera notamment plus important dans la petite enfance, en début de vie. Malgré cela, la place de la vitamine D en tant que traitement adjuvant dans le TDAH est prometteuse, les enfants TDAH étant, comme nous l'avons vu, plus à risque de carence.(158)

Des résultats similaires ont été obtenus lors d'une étude randomisée de supplémentation contre placebo réalisée en 2018. Dans cette étude, la supplémentation était de 2000 UI par jour, en association au méthylphénidate. Cette dernière conclut également en une amélioration des symptômes après évaluation au terme de 8 semaines de supplémentation.(159)

En cas de **surdosage**, il existe cependant un **risque d'hypercalcémie**, avec donc un risque notamment au niveau rénal et cardiaque. En effet, nous avons pu voir que la vitamine D permettait une meilleure absorption intestinale du calcium.(160)

Il faudra donc être vigilant à ne pas multiplier les compléments alimentaires contenant de la vitamine D, et, en tant que pharmacien, il sera important de conseiller les parents à ce niveau et de les informer des risques. L'**EFSA** a fixé la limite supérieure de sécurité à 2000 UI par jour chez les enfants de 1 à 10 ans, et à 1000 UI par jour chez les plus jeunes en cas de supplémentation.

### *Femme enceinte*

Étant donné qu'une grande partie de la croissance aura lieu au cours de la grossesse et des deux premières années de vie, il sera important d'assurer un bon taux en vitamine D durant cette période, chez la maman et donc chez le fœtus, puis chez l'enfant.

Les carences en vitamine D ayant une forte prévalence chez les femmes enceintes, l'impact en matière de santé publique sera important. La supplémentation en vitamine D chez la femme enceinte pourrait aider à réduire le risque de développer un TDAH chez l'enfant, en régularisant les taux en vitamine D. L'**EFSA** estime un apport satisfaisant à 600 UI chez les femmes enceintes, soit un apport équivalent à celui de la population générale adulte.(143)

Pour confirmer le lien entre la vitamine D chez la femme enceinte et le développement d'un TDAH chez l'enfant, ainsi que l'effet d'une supplémentation, des études recherchant l'impact

de cette dernière devront être menées, mais restent peu nombreuses pour le moment. Une méta-analyse publiée récemment va en faveur de cette diminution du risque de TDAH en cas d'augmentation de l'exposition prénatale, in utero, à la vitamine D. De plus, de plus fortes concentrations prénatales en vitamine D ont une influence positive sur le développement cognitif.(161)

### e) Les acides gras polyinsaturés

Nous avons vu précédemment le rôle essentiel des **acides gras polyinsaturés** dans le développement des membranes cellulaires et le fonctionnement du système nerveux central. Ces derniers auraient donc possiblement un rôle dans l'étiologie du TDAH, et ce lorsqu'il existe une insuffisance d'apports en oméga-3 ou bien un déséquilibre entre les oméga-3 et les oméga-6. En effet, des taux significativement inférieurs en oméga-3 ont été retrouvés chez les enfants TDAH, ainsi qu'un ratio oméga-6/oméga-3 plus important.

#### *Besoins physiologiques*

Deux **acides gras essentiels** importants, l'**acide linoléique** (oméga-6), et l'**acide alpha-linolénique** (oméga-3), seront apportés uniquement par l'alimentation.

L'acide linoléique sera apporté par les huiles végétales, telles que l'huile de tournesol, de pépin de raisin, le maïs. L'acide alpha-linolénique sera lui retrouvé dans les poissons gras et les huiles végétales comme l'huile de colza, de soja, de noix.

Ces acides gras seront donc à la base de l'**acide docosahexaénoïque** (DHA) et de l'**acide eicosapentaénoïque** (EPA), ou encore de l'**acide arachidonique**.

Les enfants prématurés nécessiteraient une dose plus importante en DHA dans leurs premiers jours de vie.

L'ANSES recommande la consommation de poissons gras à faible teneur en mercure deux fois par semaine afin de couvrir les besoins en DHA et en EPA. Parmi les poissons gras à forte teneur en EPA et en DHA, nous pouvons citer le saumon, la truite fumée, le maquereau, ... L'objectif sera d'atteindre, à la fin de la diversification alimentaire, cette **consommation bihebdomadaire de poisson**. Certaines espèces seront à éviter afin de limiter la contamination chimique, telles que le thon, le bar, la dorade, ...

Avant 6 mois, l'acide linoléique devrait représenter 2,7% des apports énergétiques totaux (AE). L'acide alpha-linolénique devrait représenter au minimum 0,45% des apports énergétiques. Le DHA devra représenter environ 0,32% des acides gras (AG) totaux, et son apport devra être supérieur à celui de l'EPA. Ces valeurs seront valables jusqu'à l'âge de 3 ans environ. Au-delà, l'acide linoléique devra représenter 4% des AG totaux, et l'acide alpha-linolénique 1%.

Cela correspondra à un ANC de 70 mg en DHA par jour entre l'âge de 6 mois et de 3 ans, ce qui permettra d'assurer la continuité de l'accumulation des AGPI dans les membranes cellulaires. A partir de 3 ans, l'apport nutritionnel conseillé sera environ de 125 mg/j pour le DHA, et de 250 mg/j pour le DHA plus l'EPA. Pour les adolescents, l'apport énergétique

doublant, l'ANC pour le DHA sera de 250 mg/j, et pour la somme du DHA et de l'EPA de 500 mg/j.(162)

### *L'enfant TDAH : effets d'une supplémentation en acides gras polyinsaturés*

Les résultats de différentes études de **supplémentation** menées jusque-là montrent des **divergences**, du fait de différences méthodologiques principalement, du type de supplémentation étudiée, de la durée, ... Cependant, les résultats semblent plutôt en faveur d'un **effet bénéfique**(163)(164)(165), **modeste** mais **significatif**, bien que des études restent contradictoires. Cet effet bénéfique pourrait notamment être obtenu chez les enfants ayant de plus faibles taux de base en oméga-3, ou chez ceux présentant un terrain inflammatoire, ce qui ouvrirait la porte à de la **médecine dite personnalisée**.(50)

Une méta-analyse de 2017 montre d'ailleurs une **amélioration** des symptômes de TDAH, en particulier des fonctions cognitives en lien avec les **capacités attentionnelles**, en cas de supplémentation en oméga-3 (DHA et EPA), et ce en cas d'utilisation en monothérapie. Ces améliorations furent rapportées par les parents des enfants concernés. En fonction du dosage en EPA utilisé, il peut également y avoir des améliorations au niveau de l'**hyperactivité** et de l'**impulsivité**. Ces améliorations surviendraient pour des doses supérieures à 500 mg/j en EPA.(51)

Bien que ces résultats semblent prometteurs, une nouvelle méta-analyse étudiant l'effet d'une supplémentation en AGPI chez des enfants TDAH âgés de 6 à 18 ans et publiée en 2021 vient de nouveau les contredire et dénoncer le faible niveau de qualité des précédentes méta-analyses, avec un manque d'uniformité. Cette méta-analyse ne rapporte **pas de résultats positifs** en cas de supplémentation sur les symptômes du TDAH, les difficultés comportementales, ou la qualité de vie de ces enfants.(166)

Ainsi, il est pour l'instant compliqué de conclure en une quelconque efficacité d'une supplémentation en AGPIs sur les symptômes du TDAH. Cependant, en dehors du TDAH, l'apport en AGPIs, et notamment en oméga-3, a montré des bénéfices considérables, en particulier au niveau cognitif. Les études portant sur les effets potentiels de cette supplémentation ne devraient donc pas être abandonnées, notamment en cas de déficience préalable, d'autant plus qu'elle ne semble pas avoir d'effets néfastes, bien que des études supplémentaires devront là aussi être menées pour déterminer les effets à plus long terme.

### *Femme enceinte*

Dès 2007, une étude a montré les effets bénéfiques de la supplémentation en oméga-3 au cours de la grossesse sur le développement cognitif de l'enfant.(167) Des bénéfices seraient également retrouvés au niveau de l'acuité visuelle.(168)

Une association existerait entre la consommation de poissons gras au moins 2 fois par semaine chez la femme enceinte et le développement d'un TDAH dans l'enfance, notamment au niveau des symptômes d'hyperactivité.(53) Les enfants de mères ayant eu une moindre consommation de produits marins au cours de la grossesse seraient plus à risque de souffrir de difficultés au niveau social, en matière de communication et de développement neuro-moteur.

Cependant, tout comme chez les enfants, les effets de la supplémentation constatés sur le neurodéveloppement ne semblent pas être clairs et constants selon les différentes études(169), et les preuves en faveur d'un effet bénéfique seraient insuffisantes. La supplémentation chez la femme enceinte ou allaitante permet bien d'obtenir chez ces dernières un meilleur statut en oméga-3, mais les conséquences chez l'enfant à naître posent plus questions(170). De même, si l'apport en oméga-3 au cours de la grossesse apporte des bénéfices, il est également question de leur durée dans le temps.

De plus, les effets seraient moins marqués chez les mères ayant un apport adéquat en AGPI au préalable, en dehors de la supplémentation. Il faudrait ainsi prendre en compte le statut de départ en DHA chez la femme lors des prochaines études.

D'autres facteurs, s'ils ne sont pas contrôlés, peuvent venir affecter les résultats, tels que la consommation de tabac en cours de grossesse, le poids de naissance, le niveau d'éducation maternelle, ... Il sera donc nécessaire de contrôler ces facteurs dans les prochaines études afin de pouvoir conclure.

Enfin, les doses optimales restent encore difficiles à déterminer, tout comme la question de supplémenter en DHA seul, en DHA associé à l'EPA, ou encore en DHA associé à l'acide arachidonique. Il est difficile de conclure là encore, du fait de la grande hétérogénéité existant entre les études menées.

La Food and Drug Administration (**FDA**) recommande la consommation de poissons gras à faible teneur en mercure deux à trois fois par semaine chez la femme enceinte pour assurer un apport adéquat en oméga-3. Cet apport adéquat sera d'environ 250 mg/j pour le DHA, et de 500 mg/j pour le DHA plus l'EPA, ce qui est en accord avec les ANC.(171)

En conclusion, nous pouvons tout de même dire qu'une supplémentation peut être mise en place, du moins chez les femmes carencées ou à risque de carence, c'est-à-dire avec une faible consommation en AGPI, étant donné les bénéfices apportés et le peu de risques. En effet, nous avons vu que les AGPI auront de nombreux effets positifs sur le bon déroulement de la grossesse et le développement de l'enfant, même si leur implication dans le TDAH reste à prouver.(37)

Une alimentation riche en DHA et en EPA en période prénatale, et postnatale en cas d'allaitement, aura donc un impact positif sur le neurodéveloppement, notamment chez les enfants prématurés et/ou ayant un faible poids de naissance, et donc à risque de TDAH.

### *f) L'iode*

L'iode rentre la composition des hormones thyroïdiennes, qui, nous l'avons vu, sont essentielles notamment au cours de la première moitié de grossesse pour assurer une bonne croissance fœtale, et pourraient avoir un rôle dans l'étiologie du TDAH. Nous avons également pu voir en première partie que les besoins en iode étaient augmentés chez la femme enceinte.

#### *Besoins physiologiques*

L'iode est un micronutriment essentiel, étant donné qu'il est obtenu exclusivement par le biais de l'alimentation ou des compléments alimentaires. Il sera retrouvé en quantité importante dans les algues, le sel iodé, le jaune d'œuf, le lait, les mollusques et crustacés bien cuits, ...

Dans la population générale, l'apport satisfaisant quotidien en iode serait estimé à 150 µg/j selon l'EFSA. Chez les nourrissons de plus de 6 mois, il est estimé à 70 µg/j, puis oscillera entre 70 et 130 µg/j selon l'âge.(143)

#### *L'enfant TDAH : effets d'une supplémentation en iode*

Les enfants de moins de 2 ans font partie des populations particulièrement vulnérables en cas de carence en iode. L'iode sera en effet important durant cette période, de par son rôle dans le développement post-natal et dans la plasticité des tissus neuronaux. La supplémentation chez les enfants sujets aux carences permet d'assurer un apport adéquat, et pourrait donc permettre de rétablir une fonction thyroïdienne adéquate. Cela sera cependant fonction de la période au cours de laquelle la supplémentation aura lieu. Elle sera d'autant plus efficace lorsqu'elle permettra d'obtenir des taux adéquats en iode lors de périodes clés du développement de l'enfant.(55)

Cette supplémentation serait davantage efficace lorsqu'elle serait associée à une supplémentation en fer ou en vitamine A. Le fer aurait en effet un impact sur le métabolisme thyroïdien, et la supplémentation en iode serait moins efficace en cas de carence martiale, tout comme en cas de carence en vitamine A.(172)

En cas d'allaitement, la supplémentation en iode chez la maman, et donc de manière indirecte, serait plus efficace. Dans les zones géographiques touchées par des carences en iode modérées à sévères et où des méthodes d'iodation du sel efficaces ne sont pas mises en place, l'apport d'iode chez la maman permettrait d'obtenir des taux adéquats en iode chez l'enfant allaité, et ce jusqu'à ses six mois. L'OMS recommande dans ce cas une prise quotidienne de 250 µg d'iodure de potassium chez la femme allaitante, avec un allaitement jusqu'aux 6 mois de l'enfant.(173) Si l'enfant n'est pas allaité et ne reçoit pas d'aliments fortifiés en iode, l'OMS recommande un apport quotidien de 90 µg d'iodure de potassium. Ces prises quotidiennes



peuvent être remplacées par une prise annuelle d'huile iodée, à raison de 400 mg chez la femme allaitante, ou bien de 200 mg chez l'enfant non allaité. Cette prise unique de 400 mg d'huile iodée permettra de couvrir les besoins en iode de l'enfant allaité, et ce jusqu'à ses 6 mois, jusqu'à ce que l'alimentation à base d'aliments fortifiés en iode soit débutée. Cela permet de réguler la fonction thyroïdienne de l'enfant. Que ce soit dans le cas d'une supplémentation directe ou indirecte, celle-ci permet un apport d'iode adéquat permettant d'assurer une bonne santé mentale et psychomotrice, et donc de limiter l'impact négatif d'une carence en iode.(173) Les études étudiant le lien direct entre la supplémentation en iode chez l'enfant et le TDAH sont peu nombreuses.

Cependant, cette régularisation des taux en iode durant la petite enfance ne serait pas toujours suffisante et ne permettrait pas toujours de compenser les troubles causés par une déficience en iode chez la femme enceinte.(174)

### *Femme enceinte*

Au cours de la grossesse, la glande thyroïde de la maman sera davantage stimulée, par le biais de l'hormone chorionique gonadotrope humaine, et devra produire une quantité plus importante d'hormones, la glande thyroïdienne de l'embryon/foetus n'étant fonctionnelle qu'à partir de la 18<sup>ème</sup> voire de la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse. L'apport d'iode sera essentiel afin de pouvoir répondre à cette augmentation des besoins, et ce même une fois la glande foétale fonctionnelle. En effet, un transfert placentaire d'une partie de l'iode maternel se mettra ainsi en place pour permettre le bon fonctionnement de la glande foétale.

En cas d'insuffisance d'apport en iode, cette adaptation ne sera pas possible, et l'augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes ne pourra pas avoir lieu.(55) Plus la carence sera sévère, et plus les conséquences seront importantes.

L'OMS recommande un apport journalier de 250 µg/j en iode chez la femme enceinte, ce qui représenterait un besoin augmenté d'environ 65%. De plus, l'hyperoestrogénie engendrée par la grossesse provoque une augmentation de la filtration glomérulaire et donc une augmentation de la clairance rénale de l'iode.

En se fixant sur ses récepteurs neuronaux, la triiodothyronine T3 va permettre l'activation de la transcription de gènes impliqués dans la formation de synapses, la myélinisation, la migration cellulaire ...

Les connaissances actuelles sur le bénéfice potentiel apporté par une supplémentation en iode chez la femme enceinte sur le risque de TDAH sont peu nombreuses.

Une récente méta-analyse étudiant l'effet d'une telle supplémentation chez les femmes enceintes carencées ne montre pas d'amélioration sur le développement neurocognitif des enfants concernés, en comparaison aux enfants de mères ayant reçu un placebo, et ce notamment lorsque la carence est légère à modérée.(175) Il n'y aurait pas non plus de preuve du bénéfice sur le risque de développer un TDAH, ou sur l'importance des symptômes développés.(55)

Ces résultats ne permettent cependant pas de conclure en l'absence de bénéfice d'une supplémentation chez les femmes enceintes légèrement à modérément carencées.(176) En effet, des études supplémentaires seront nécessaires, étant donné l'absence de certitude sur le statut exact en iode des femmes enceintes intégrées dans l'étude. Il se pourrait que des femmes ayant un statut adéquat en iode aient finalement été impliquées dans celle-ci, les femmes ayant été incluses en fonction du taux médian de la concentration urinaire en iode de leur aire géographique, et non en fonction de leur statut individuel. Les effets attendus sur le neurodéveloppement ne seraient donc pas les mêmes.

Alors qu'il n'y a pas encore de preuve d'un effet protecteur apporté par cette supplémentation, une récente étude serait même en faveur d'un impact négatif de celle-ci sur le risque de TDAH et sur la sévérité des symptômes.(55) La supplémentation entraînerait un apport soudain en iode chez des femmes ayant un faible apport, qui pourrait être responsable d'un déséquilibre thyroïdien ponctuel, susceptible d'avoir un impact sur le développement cérébral notamment au cours du premier trimestre.(24)

Les recommandations actuelles de l'OMS sont cependant en faveur d'une supplémentation en iode chez les femmes en âge de procréer, enceintes, ou allaitantes, en cas d'apport alimentaire insuffisant. Les résultats obtenus par l'étude vue précédemment montrent l'importance d'avoir recours à de nouvelles études, afin de clarifier l'impact de l'initiation d'une supplémentation en iode en cours de grossesse, et notamment avant la 12<sup>ème</sup> semaine.

Elle montre également qu'un statut en iode adéquat est recommandé dans la population générale, et notamment chez les femmes en âge de procréer. Des programmes d'iodation du sel, qui consistent à enrichir en iode le sel destiné à la consommation, sont d'ailleurs de plus en plus mis en place à l'échelle mondiale. Ils permettent d'augmenter efficacement l'apport en iode dans la population générale.(177)

De plus, en cas de carence légère ou de supplémentation en l'absence de carence, le risque sera au contraire un excès d'apport en iode. Cet excès d'apport pourrait être à l'origine d'un retard de développement psychomoteur, notamment au cours de la première année de vie.

***g) Sélénium***

La teneur en sélénium des aliments est fonction de sa teneur dans le sol. L'utilisation d'engrais à base de sélénium, le pH du sol, et les pratiques agricoles en vigueur auront donc une influence sur cette dernière. Le Danemark, la Finlande, la Nouvelle-Zélande, ou encore certaines régions de Russie, sont des zones où les populations seront particulièrement sujettes aux déficiences en sélénium, du fait d'une pauvre concentration des sols.

L'absorption du sélénium ne fait pas l'objet de mécanismes de régulation.

La consommation de nourriture riche en sélénium serait inversement corrélée au risque de développer un TDAH.(178)

***h) Cuivre***

Nous avons pu voir en première partie que l'implication du cuivre dans le TDAH reste à ce jour sujet aux controverses. En raison des résultats contradictoires des différentes études et du risque de toxicité du cuivre libre, il n'y a pas eu d'études de supplémentation en cuivre dans le cadre du TDAH. Le cuivre sera cependant intéressant pour soutenir la fonction immunitaire.

## 2) Les compléments alimentaires à l'officine

A l'officine, en cas de confrontation à des enfants présentant des symptômes d'inattention, touchés ou non par le TDAH, et traités ou non, il peut être intéressant de les questionner ou de questionner les parents sur leur régime alimentaire. Cela permettra d'analyser le risque de carence, et d'être à même de proposer des compléments alimentaires adaptés à ces enfants.

### *a. Les compléments alimentaires chez l'enfant TDAH*

Lorsque l'alimentation ne permet pas d'apporter les nutriments essentiels, des compléments alimentaires pourront donc être proposés aux enfants TDAH. L'alimentation des enfants n'étant pas toujours équilibrée, ces compléments se révèlent utiles.

En effet, selon l'enquête **INCA 3** (étude individuelle nationale des consommations alimentaires) publiée en 2017, 94% des enfants ne consomment pas « au moins cinq fruits et légumes par jour », et 45% en consomment moins de deux portions par jour.(179) L'étude **INCA 2** révélait elle un risque de déficience en vitamine D chez les  $\frac{3}{4}$  des enfants, et un risque de déficience en vitamine B9 et B12 chez un enfant sur huit. 53% des enfants n'atteignent pas leur besoin nutritionnel recommandé en vitamine C.(180)

Nous avons d'ailleurs vu que le TDAH était associé à un régime alimentaire riche en graisses et sucres raffinés et pauvre en oméga-3 et en fibres. Une association significative existerait entre l'obésité et le TDAH, avec une prévalence augmentée de 40% chez les enfants concernés par le trouble.

Les différents micronutriments sont pourtant essentiels au bon fonctionnement.

Le **magnésium** permet d'apporter une aide au sommeil, à la détente et à la relaxation. Permettant d'améliorer certains symptômes dont souffrent les enfants TDAH, un complément alimentaire à base de magnésium pourra leur être proposé, de préférence accompagné de vitamine B6 pour favoriser son absorption intestinale et de taurine à faible dose afin de promouvoir son entrée dans les cellules.

La **vitamine C** permettra de moduler la transmission dopaminergique au niveau synaptique, et pourra donc également être conseillée. De plus, nous avons vu qu'elle permettait une meilleure absorption intestinale du fer.

Le **fer** est un élément faisant régulièrement l'objet de carence, et sa supplémentation montre des résultats encourageants dans le cadre du TDAH. Il sera préférable de consulter un médecin avant de commencer une supplémentation en fer afin de réaliser un bilan sanguin. En cas de

carence, des médicaments pourront être prescrits. Cependant, les compléments alimentaires pourront venir compléter les apports dans la limite des ANC.

Bien que l'effet bénéfique des **oméga-3** sur les symptômes du TDAH reste encore à prouver, nous avons vu que certaines études sont tout de même en faveur d'une amélioration des fonctions cognitives en cas de supplémentation, avec potentiellement une amélioration de la concentration et du comportement. Ces résultats nécessiteront des preuves supplémentaires, mais des compléments alimentaires à base d'oméga-3 pourront tout de même être proposés aux enfants TDAH, dans le respect des ANC vus précédemment.

Le **zinc** apporterait également un effet bénéfique sur les symptômes du TDAH, notamment en cas d'association au méthylphénidate.

Des compléments alimentaires regroupant un ou plusieurs de ces éléments pourront donc être conseillés à l'officine. Nous verrons ici quelques exemples.

#### *Compléments alimentaires Pediakid®*

Parmi ceux-ci, nous pouvons citer les compléments de la gamme Pediakid®.(181) Les produits Pediakid® sont formulés à partir d'actifs naturels, et peuvent regrouper des plantes, des vitamines, et des minéraux.

Le **Pediakid® Omega 3** (Figure 12 : Pediakid® Omega 3) contient dans sa formule un mélange de vitamines associées à des oméga-3, du magnésium, et du phosphore, afin d'améliorer le fonctionnement cognitif (Tableau 1 : Composition nutritionnelle du Pediakid® Oméga 3). Il se présente sous la forme d'un sirop, dont la posologie sera en fonction de l'âge de une à deux cuillères à café, soit 5 à 10 mL, une fois par jour. Il pourra être utilisé à partir du moment où l'alimentation sera diversifiée. Sa formulation à base de nectar d'agave permet d'obtenir une texture moins épaisse et plus douce que celle obtenue avec le miel. Ce nectar est constitué de sucres non raffinés, naturels, et sera retrouvé dans chacune des formes sirops développées dans la gamme Pediakid.



Figure 12 : Pediakid® Omega 3<sup>181</sup>

	Pour 10 mL	% des recommandations nutritionnelles journalières (1 à 3 ans)	% des recommandations nutritionnelles journalières (4 à 6 ans)	% des recommandations nutritionnelles journalières (7 à 10 ans)
Vitamine A	400 µg		133%	100%
Vitamine C	40 mg		133%	89%
Vitamine D	2,5 µg	17%	17%	17%
Vitamine E	6 mg	117%	117%	67%
Magnésium	0,2 mg	0,11%	0,10%	0,09%
Phosphore	0,2 mg	0,08%	0,04%	0,04%
Huile de poissons	250 mg			
Dont Oméga-3	117,5 mg			
Dont DHA	100 mg			
Dont EPA	14,6 mg			

*Tableau 1 : Composition nutritionnelle du Pediakid® Oméga 3 et pourcentage des recommandations nutritionnelles journalières atteint par cette supplémentation*

J'ai ici choisi de prendre comme exemple les recommandations nutritionnelles de 1 à 10 ans publiées par l'EFSA en 2017. Dans les différents tableaux que nous verrons dans cette partie, les pourcentages atteints par la supplémentation par rapport aux recommandations seront présentés, en fonction de la classe d'âge.

Avant 5 ans, la posologie sera de 1 cuillère à café par jour.

Une autre formule existe, ne contenant que des oméga-3. Cette formule, le **Pediakid® DHA Bébé** dont on ne détaillera pas la composition, convient aux nourrissons dès la naissance. Elle permet d'apporter les quantités nécessaires en DHA et en EPA contribuant au bon développement du cerveau et de la vision, et se présente également sous la forme d'un sirop. Des gommes existent également, les **Pediakid® Gommes Oméga 3**, et pourront être proposées aux enfants n'appréciant pas le sirop.

Le **Pediakid® Nervosité** (Figure 13 : Pediakid® Nervosité) semble également intéressant dans le cadre du TDAH. Il s'agit d'une formule associant du magnésium, de la vitamine B6, du phosphore, avec de la mélisse, du houblon, de la fleur d'oranger, du passiflore et de la gentiane,

plantes connues pour leurs propriétés calmantes et relaxantes (Tableau 2 : Composition nutritionnelle du Pediakid® Nervosité). Cette formule pourra être proposée aux enfants TDAH traités ou non par méthylphénidate, à partir du moment où l'alimentation sera diversifiée. La posologie sera d'une cuillère à café le matin et le midi pour les enfants de moins de 5 ans, puis de deux cuillères à café le matin et le midi pour les enfants de moins de 5 ans, à prendre après le repas.



Figure 13 : Pediakid® Nervosité<sup>181</sup>

	Pour 20 mL	% des recommandations nutritionnelles journalières (1 à 3 ans)	% des recommandations nutritionnelles journalières (4 à 6 ans)	% des recommandations nutritionnelles journalières (7 à 10 ans)
Magnésium	0,4 mg	0,22%	0,19%	0,17%
Vitamine B6	1,4 mg	233%	200%	140%
Phosphore	0,12 mg	0,05%	0,03%	0,03%
Fleur d'oranger	365 mg			
Gentiane	365 mg			
Houblon	365 mg			
Mélicie	365 mg			
Passiflore	365 mg			

Tableau 2 : Composition nutritionnelle du Pediakid® Nervosité et pourcentage des recommandations nutritionnelles journalières atteint par cette supplémentation

Nous avons vu que la vitamine B6 favorisait l'absorption intestinale du magnésium. Elle participe également au bon fonctionnement du système nerveux. Étant hydrosoluble, la vitamine B6 ne sera pas stockée et l'excès sera éliminé dans les urines. La limite supérieure de sécurité est estimée à 5 mg/j chez les 1 à 3 ans, à 7 mg/j chez les 4 à 6 ans, puis à 10 mg/j chez les 7 à 10 ans.

Ces différentes formules pourront donc particulièrement correspondre aux enfants TDAH ou présentant certains des symptômes caractérisant ce trouble. Pour les enfants TDAH traités par méthylphénidate, ces compléments alimentaires pourront leur être proposés en parallèle.

Le **Pediakid® 22 vitamines et oligo-éléments** est une formule plus complète, que nous ne détaillerons que partiellement ici, et permettant d'optimiser plus globalement l'apport nutritionnel. Cette formule contient un ensemble de vitamines associées notamment à du cuivre,

du fer, de l'iode, et du sélénium, dont nous avons vu l'importance précédemment. A ces éléments sont ajoutés des plantes et des fibres prébiotiques, qui viendront agir sur la flore intestinale et permettront une meilleure assimilation des micronutriments. En apportant cet ensemble d'éléments, ce complément permettra d'assurer un métabolisme énergétique optimal, contribuant à un bon développement dans l'enfance. Ce complément pourra être utilisé dès lors que l'alimentation sera diversifiée, à raison d'une à deux cuillères à café une à deux fois par jour.

### *Compléments alimentaires Azinc®*

Le laboratoire Arkopharma a également développé des compléments alimentaires dans le même but.(182)



*Figure 14 : Azinc® Gommés Vitaminées<sup>182</sup>*

**Azinc® Gommés vitaminées** (Figure 14 : Azinc® Gommés Vitaminées) pourra être proposé aux enfants dès leurs trois ans. Cette formule allie à la fois des vitamines B3, B6, B9 et B12 permettant de limiter la sensation de fatigue, à de la vitamine B5, ayant un effet sur les performances intellectuelles, de la vitamine D rentrant en jeu dans la croissance et le développement osseux, et enfin des vitamines A, B6 et C contribuant au bon fonctionnement du système immunitaire. Ces gommés, à prendre chaque matin, permettront également d'optimiser l'apport nutritionnel des enfants.

Nous pouvons également prendre pour exemple l'**Azinc® Vitalité Junior** (Figure 15 : Azinc® Vitalité Junior), formulé pour agir sur la concentration, la croissance, et le tonus. Celui-ci, en plus des différentes vitamines, contiendra également dans sa formule du fer, participant donc au développement cognitif, mais aussi du zinc, du cuivre, du sélénium, du magnésium, du manganèse, ainsi que du phosphore. Il pourra être proposé aux enfants à partir de 4 ans, existant sous la forme de comprimés à croquer au goût fraise.



*Figure 15 : Azinc® Vitalité Junior<sup>182</sup>*



## Pileje

Parmi les compléments alimentaires développés par le laboratoire Pileje, le **Biane®** **Enfant Mélisse Passiflore**(183) (Figure 16 : Biane® Enfant Mélisse Passiflore) me paraissait intéressant dans le cadre du TDAH, notamment chez les enfants agités présentant des difficultés d'endormissement. Ce dernier se présente sous la forme d'un sirop, associant de la vitamine B6 et D3, de l'acide folique, du magnésium, ainsi que de la mélisse et du passiflore, qui auront des propriétés apaisantes comme nous avons pu le voir (Tableau 3 : Composition nutritionnelle Biane® Enfant Mélisse Passiflore).



Figure 16 : Biane® Enfant Mélisse Passiflore<sup>183</sup>

Ce sirop au goût fraise pourra être proposé à partir de 3 ans. De 3 à 4 ans, la dose journalière sera de 5 mL, à prendre au moment du coucher. Elle sera ensuite de 10 mL. Le sirop pourra être pris soit pur, soit dilué dans un verre d'eau.

	Pour 10 mL	% des recommandations nutritionnelles journalières (1 à 3 ans)	% des recommandations nutritionnelles journalières (4 à 6 ans)	% des recommandations nutritionnelles journalières (7 à 10 ans)
Vitamine D3	1,5 µg	10%	10%	10%
Vitamine B6	0,7 mg	117%	100%	70%
Acide folique	100 µg	83%	71%	50%
Magnésium	93,75 mg	52%	45%	39%
Extrait de mélisse	150 mg			
Extrait de passiflore	150 mg			

Tableau 3 : Composition nutritionnelle Biane® Enfant Mélisse Passiflore et pourcentage des recommandations nutritionnelles journalières atteint par cette supplémentation

Le **Multibiane®** **Enfant Vitamines et Minéraux** est une formule plus complète pouvant être proposée aux enfants ayant une alimentation pauvre en fruits et légumes, permettant d'équilibrer l'apport en micronutriments essentiels.

Des formules plus spécifiques existent également.

Par exemple, le **Formag® Stick Enfant** est composé de magnésium, de vitamine B6, de vitamine D3 et de taurine, et pourra être proposé aux enfants dès 3 ans afin de réaliser une cure de magnésium. Il se présente sous la forme de sticks, qui pourront être pris tels quels ou dilués dans un verre d'eau, de jus de fruits, ou dans de la compote par exemple, à raison de 1 stick par jour. Il pourra être conseillé aux enfants ayant notamment des difficultés d'endormissement, auxquelles s'ajoutent de la nervosité, du stress, une irritabilité, ....

Le **Biane® Enfant Fer**, à partir de 3 ans, pourra être proposé aux enfants nécessitant une complémentation en fer. Comme nous l'avons vu, il est préférable de réaliser un bilan complet avant de débiter une telle complémentation. Pour 5 mL de solution, on retrouvera 7 mg de fer.

Le **D3 Biane® Gouttes – Vitamine D** permet de compléter l'apport en vitamine D. Il sera adapté aux enfants de plus de 3 ans et formulé à base d'huile de colza. Une goutte permet d'apporter 5 µg de vitamine D3, soit 33% des recommandations nutritionnelles pour la population.

Cette liste non exhaustive de compléments alimentaires nous permet d'exemplifier les compléments pouvant ainsi être retrouvés à l'officine.

***b. Les compléments alimentaires chez la femme enceinte***

Un apport nutritionnel adéquat sera indispensable pour assurer le bon déroulement de la grossesse ainsi qu'un développement optimal du fœtus. Nous avons vu que cet apport nutritionnel adapté pourrait participer à la réduction du risque de TDAH. De nombreux laboratoires ont développé des compléments alimentaires adaptés à la femme enceinte afin de les accompagner durant ces quelques mois.

Nous verrons ici dans une liste non exhaustive quelques exemples de compléments alimentaires pouvant être proposés à la femme enceinte à l'officine. Ces compléments doivent rester sous l'avis d'un professionnel de santé. Ils doivent être conseillés en complément d'un régime alimentaire varié et équilibré, et ne devront pas se substituer à un mode de vie sain. Il existe des formules plus ou moins complètes.

Ces compléments alimentaires pourront également faire l'objet d'une prescription par les gynécologues-obstétriciens ou par les sages-femmes par exemple, bien qu'ils ne soient pas remboursés.

Le pharmacien doit s'assurer que la supplémentation n'est pas excessive, et choisir le produit le plus adapté à la patiente et son bébé. En effet, en cas d'utilisation abusive de ces compléments alimentaires, il y aura au contraire un risque de surdosage.

De par l'absence de remboursement de ces compléments alimentaires, il ne seront cependant pas accessibles à toutes les femmes. Certaines classes sociales pourront ainsi se voir défavorisées, et ce sont pourtant chez ces mêmes classes que les déséquilibres alimentaires sont les plus fréquents, et exposent à un risque de carence en fer, en folates, en vitamine D, .... En effet, la consommation de fruits, de légumes, de féculents raffinés, de poisson ... est variable selon les classes sociales, et est généralement en lien avec la situation économique. La précarité sera ainsi source d'inégalité à ce niveau.(184)

## Gestarelle G+®

Ce complément alimentaire regroupe un ensemble de vitamines et de nutriments essentiels chez la femme enceinte. Il se présente sous la forme d'une capsule, qui sera à prendre au cours du déjeuner avec un verre d'eau.(185) (Tableau 4: Composition nutritionnelle d'une capsule de Gestarelle®)

Il peut être conseillé dès le désir de grossesse, soit dès la préconception, puis pendant toute la durée de grossesse ainsi que pendant l'allaitement.

Gestarelle® permet notamment d'assurer un apport adéquat en acide folique, qui contribue au développement cérébral du fœtus, contribuant plus tardivement à son bon développement cognitif, en plus d'assurer la bonne fermeture du tube neural et donc de limiter le risque de spina bifida.(186) Il permet également de préparer la bonne croissance des tissus maternels. L'effet bénéfique de l'acide folique sera obtenu par la prise de 400 µg/j, et la supplémentation sera optimale lorsqu'elle sera débutée au moins un mois avant la conception et poursuivie dans les trois mois suivant celle-ci.

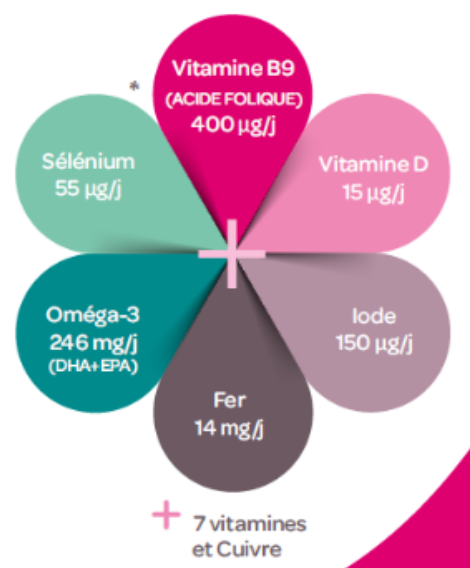


Figure 17 : Composition d'une capsule de Gestarelle®(185)

Le spina bifida est une maladie congénitale, qui sera à l'origine d'un mauvais développement de la colonne vertébrale.

Chaque capsule sera ainsi composée de fer, d'iode, d'acide folique, de sélénium, d'oméga-3 et de vitamine D, qui sont associés à 7 vitamines et au cuivre (Figure 17 : Composition d'une capsule de Gestarelle®).

Deux conditionnements existent et peuvent donc être proposés à la patiente : la boîte de 30 capsules, correspondant donc à 1 mois de traitement, et la boîte de 90 capsules, soit 3 mois de traitement.

	Pour 1 capsule	% Valeurs Nutritionnelles de Référence (VNR)
Vitamine B9 (Acide folique)	400 µg	200%
Iode	150 µg	100%
Fer	14 mg	100%
Huile de poissons	386,4 mg	

dont Oméga 3	246 mg	
dont DHA	200 mg	
dont EPA	25 mg	
Vitamine B1	1,1 mg	100%
Vitamine B2	1,4 mg	100%
Vitamine B5	6 mg	100%
Vitamine B6	1,4 mg	100%
Vitamine B8	50 µg	100%
Vitamine B12	0,4 µg	16%
Vitamine D	15 µg	300%
Vitamine E	12 mg	100%
Cuivre	1000 µg	100%
Sélénium	55 µg	100%

Tableau 4: Composition nutritionnelle d'une capsule de Gestarelle®

Afin d'améliorer la tolérance des oméga-3, le Gestarelle® peut se conserver au réfrigérateur.

#### *Feminabiane Conception®*

Le **Feminabiane Conception®** a été développé par le laboratoire Pileje afin d'optimiser le statut micronutritionnel de la femme, en période préconceptionnelle, au cours de la grossesse, puis au cours de l'allaitement. C'est une autre spécialité de complément alimentaire pouvant être proposée à la patiente.

Les patientes devront prendre un comprimé et une capsule par jour avec un grand verre d'eau, de préférence au cours d'un repas.

Cette formule, également très complète, regroupe de nombreux nutriments. (Tableau 5 : Composition nutritionnelle du Feminabiane Conception®)

	Pour 1 comprimé		Pour 1 capsule
		% VNR	
Acide folique	400 µg	200%	
Iode	150 µg	100%	
Calcium	120 mg	15%	
Zinc	7 mg	70%	
Magnésium	112,5mg	30%	
dont Oméga 3	246 mg		
dont DHA	200 mg		
dont EPA	25 mg		

Vitamine B1	1,1 mg	100%	
Vitamine B2	1,4 mg	100%	
Vitamine B3	16 mg	100%	
Vitamine B6	1,4 mg	100%	
Vitamine B12	3 µg	120%	
Vitamine D3	10 µg	200%	
Vitamine E	12 mg	100%	
Huiles de poisson			625 mg
Dont Oméga-3			455 mg
Dont EPA			56 mg

Tableau 5 : Composition nutritionnelle du *Feminabiane Conception*<sup>®</sup>

La formulation ressemble beaucoup à celle du Gestarelle<sup>®</sup>. Cependant, nous pouvons noter quelques différences : la composition en Vitamine D3 est inférieure dans le *Feminabiane*<sup>®</sup>, mais représente toujours 200% des VNR, elle est donc suffisante. Elle ne contient pas de fer, ni de cuivre ou de sélénium, mais contient en plus du calcium, du magnésium, du zinc, et de la vitamine B6. Les capsules sont plus dosées en huile de poissons, avec davantage d'oméga-3.

L'inconvénient peut résider dans le fait qu'une prise regroupe à la fois une capsule et un comprimé.

Dans cette formule développée par Pileje, le fer est donc absent. En effet, une spécialité différente existe, **Feminabiane Fer**<sup>®</sup>, mais elle devra être réservée aux femmes ayant besoin d'un apport supplémentaire en fer, afin de s'adapter au mieux aux différents besoins des femmes.

**Feminabiane Conception**<sup>®</sup> sera donc également adaptée aux femmes ayant déjà une supplémentation en fer en parallèle.

### *Gynefam SupraGrossesse®*

Le laboratoire Effik a également développé un complément alimentaire destiné à la femme enceinte.

Le **Gynefam SupraGrossesse®** se présente sous la forme d'une capsule journalière à prendre au cours d'un repas et permettant d'apporter les nutriments nécessaires à la maman tout au long de sa grossesse. Sa formulation est régulièrement mise à jour afin de répondre aux dernières recommandations scientifiques.(187) (Tableau 6 : Composition nutritionnelle d'une capsule de Gynefam SupraGrossesse®)

Deux conditionnements existent : le format 1 mois et le format 3 mois.

	Pour 1 capsule	% Apports recommandés
Vitamine B1	1,1 mg	100%
Vitamine B2	1,4 mg	100%
Vitamine B3	16 mg	100%
Vitamine B5	6 mg	100%
Vitamine B6	1,4 mg	100%
Vitamine B8	50 µg	100%
Vitamine B9	400 µg	200%
Vitamine B12	2,5 µg	100%
Vitamine D	20 µg	400%
Vitamine E	12 mg	100%
Iode	200 µg	133%
Sélénium	55 µg	100%
Fer	14 mg	100%
Zinc	3,75 mg	37,5%
Magnésium	60 mg	16%
Cuivre	1 mg	100%
Manganèse	2 mg	100%
Huiles de poisson	400 mg	
Dont DHA	200 mg	
Dont EPA	40mg	

*Tableau 6 : Composition nutritionnelle d'une capsule de Gynefam SupraGrossesse®*

Dans cette formule, l'acide folique, ou vitamine B9, est présent sous la forme 5-méthyltétrahydrofolate. Celle-ci correspond à une forme active de folates.

L'avantage du **Gynefam SupraGrossesse®** sera l'existence d'une forme orodispersible, le **Gynefam SupraGrossesse Oro®**. Les femmes ayant des difficultés à avaler des capsules ou des comprimés pourront se retourner vers cette spécialité, qui se présente donc sous la forme d'une poudre orodispersible. Elle sera à prendre avant ou au cours d'un repas, sans eau : la poudre se dissout rapidement grâce à la salive. La différence avec la forme capsule sera l'absence d'huiles de poisson, du fait de la galénique.

### *Dielen Grossesse®*

Le laboratoire normand Dielen a également développé un complément alimentaire destiné à la femme enceinte et son bébé, permettant d'assurer un apport adéquat notamment en oméga-3, en vitamine B9, B6 et D3, et en fer, en iode, en magnésium. Il pourra être utilisé dès le désir de grossesse, et jusqu'à la fin de l'allaitement.(188)



Figure 18 : Dielen Grossesse®188

La prise sera divisée en deux temps : une **capsule** à prendre le matin, et une **gélule** le soir, afin d'éviter les interactions entre les éléments, notamment le fer et les oméga-3, pour empêcher toute oxydation toxique. Le fer et l'iode sont utilisés sous formes réduites pour éviter toute oxydation, et les vitamines et minéraux sont séparés, empêchant la dégradation des vitamines.

	Pour 1 capsule	Pour 1 gélule	% Apports recommandés
Vitamine B6	350 µg		25%
Vitamine B9	400 µg		200%
Vitamine D3	10 µg		200%
Iodure de potassium		100 µg	66%
Fer (bisglycinate)		14 mg	100%
Magnésium		100 mg	26%
DHA oméga-3	250 mg		

Tableau 7 : Composition nutritionnelle du Dielen Grossesse®

La vitamine B9, aussi connue sous le nom d'acide folique, sa forme synthétique, est une forme inactive. Des réductions enzymatiques sont nécessaires pour obtenir d'abord l'acide dihydrofolique puis l'acide tétrahydrofolique. Ce dernier sera ensuite réduit pour obtenir la forme active, le 5-méthyltétrahydrofolate, un donneur de groupe méthyle nécessaire à la synthèse d'ARN, la réplication de l'ADN et sa méthylation, ainsi qu'à la régulation du métabolisme de l'homocystéine.(189) Dans cette formule proposée par le laboratoire Dielen, la vitamine B9 est à la fois présente sous sa forme inactive, l'acide folique, et sous la forme active,



le 5-méthyltétrahydrofolate, chacun dosés à 200 µg, ce qui apporte un intérêt nutritionnel et la différencie des autres formules.

De même, le magnésium est présent sous la forme de **Magnésium protéochélaté Hypro-Ri®** ce qui permet d'obtenir une meilleure biodisponibilité, une meilleure efficacité et une meilleure tolérance, tout comme le fer, présent sous la forme de **Fer bisglycinate Ferrochel®**. L'huile de poisson est le DHA utilisés sont également reconnus pour leur stabilité, ainsi que pour leur collecte dans le respect de l'environnement et de la biodiversité marine.

### *Risques liés au surdosage*

Nous avons vu qu'il était également important de s'assurer de l'absence d'excès d'apport, qui pourrait entraîner un risque de surdosage.

Ce surdosage pourrait tout d'abord concerner le **fer**. Nous l'avons vu un peu plus haut, des mécanismes de régulation existent afin de limiter ce risque de surcharge en fer qui pourrait être à l'origine d'un stress oxydatif(190). Au cours de la grossesse, cela pourrait être responsable d'une augmentation du risque de diabète gestationnel(191), ainsi que du risque d'hypotrophie fœtale.(192)

Les doses contenues dans les compléments alimentaires, généralement de l'ordre de 14 milligrammes, n'exposent cependant pas la femme enceinte en bonne santé à ce risque de surdosage.

Parmi les vitamines pouvant poser problème en cas d'excès d'apport, nous pouvons citer la **vitamine A**, également appelée rétinol. Celle-ci est en effet connue pour être tératogène à fortes doses, avec des malformations pouvant survenir au niveau cérébral, squelettique, auriculaire, ainsi qu'au niveau des fentes labiales. Ces fortes doses de rétinol, pouvant être utilisées en pharmacologie, sont cependant bien supérieures aux apports nutritionnels recommandés. En effet, les recommandations nutritionnelles pour la population estiment à 700 µg/j les besoins en vitamine A chez la femme enceinte, celle-ci restant indispensable pour le bon déroulement de la grossesse, et, en cas de carence, exposera également à un risque de malformations congénitales, de retard de croissance, de troubles de la vision, .... La limite supérieure de sécurité a été fixée à 3000 µg/j pour la vitamine A préformée, dose à laquelle aucune augmentation du risque de malformation congénitale n'a été observée.(193)

L'isotrétinoïne, un rétinoïde utilisé dans le traitement de l'acné sévère, serait responsable d'un risque 25 fois plus important de malformations congénitales en cas d'utilisation en cours de grossesse. Les compléments alimentaires à base de bêta-carotène, précurseur de la vitamine A,

seront à préférer aux compléments alimentaires à base de vitamine A préformée. En effet, la vitamine A issue des bêta-carotènes ne semble pas augmenter le risque de malformations congénitales. Cependant, les carences en vitamine A restent rares dans les pays développés comme la France, et la supplémentation ne devrait être envisagée qu'en cas de carence avérée.(192) Les compléments alimentaires vus précédemment n'en contiennent d'ailleurs pas.

Le **sélénium** peut également être responsable d'une toxicité chronique en cas d'abus, notamment en cas d'apport supérieur à 850 µg/j. Elle se manifestera par des anomalies au niveau du système nerveux, des problèmes cutanés et gastro-intestinaux.(192)

Enfin, nous avons vu que la carence en **iode** pouvait être responsable de nombreuses perturbations au cours de la grossesse, mais que l'excès d'apport pouvait également se montrer néfaste. Cet excès d'apport peut en effet créer un déséquilibre thyroïdien avec les conséquences qui s'en suivent.

## IV. Cas cliniques

Dans cette quatrième partie, nous essaierons de mettre en application les informations vues précédemment dans des exemples pouvant être vécus à l'officine.

### *Cas clinique n°1*

*Une maman se présente à l'officine avec son fils, Lucas, qui est rentré en CP cette année et dont les professeurs se plaignent d'un manque d'attention à l'école. En effet, Lucas a du mal à rester concentré sur les tâches qui lui sont demandées et nécessite parfois plusieurs rappels pour terminer ses exercices. Par ailleurs, ses parents sont également confrontés à ce problème le soir lorsque Lucas doit faire ses petits devoirs.*

Nous pouvons déjà commencer par interroger la maman sur les habitudes alimentaires de Lucas, ainsi que sur la qualité de son sommeil. En effet, un complément alimentaire à base de magnésium et/ou d'oméga-3 pourrait lui être bénéfique, tels que par exemple le Pediakid® Oméga-3. Des formules à base de plantes pourront également lui être proposées, pour leurs propriétés calmantes et apaisantes, telles que le Pediakid® Nervosité ou encore le Biane® Enfant Mélisse Passiflore.

Nous pouvons également lui donner des conseils alimentaires, tels que le fait de favoriser les aliments riches en magnésium comme le chocolat noir, les fruits secs, les céréales complètes, mais aussi les aliments riches en fer, par exemple la viande rouge, les lentilles, le boudin noir ... Les œufs, les produits laitiers, le cacao en poudre permettront un apport en zinc, et les poissons gras seront une source en oméga-3. L'huile de lin et l'huile de colza étant également riches en oméga-3, nous pouvons lui conseiller d'utiliser ces huiles lors de la réalisation de plats. Un régime varié et équilibré sera essentiel.

*De plus, la maman nous dit qu'elle a lu sur internet des informations concernant le trouble du déficit de l'attention, et qu'elle craint que son fils soit concerné.*

Nous pouvons alors lui préconiser qu'en l'absence d'amélioration des symptômes voire d'aggravation et de persistance de ceux-ci dans le temps, il pourrait être intéressant de consulter un spécialiste, tel qu'un pédopsychiatre. En attendant, nous pouvons tout de même la rassurer et l'inciter à ne pas tirer de conclusion hâtive. Nous lui conseillerons d'en discuter avec le médecin traitant de Lucas à l'occasion d'une prochaine consultation, voire de prendre rendez-vous avec lui si cela l'inquiète afin de faire un bilan. En cas de retard ou de non prise en charge, nous avons vu que les symptômes du TDAH pouvaient être à l'origine de nombreux

retentissements sur la vie de l'enfant, et il ne faudra pas non plus prendre ces symptômes à la légère.

### *Cas clinique n°2*

*Les parents de Lisa viennent à l'officine avec une première prescription de méthylphénidate. Lisa, qui a fêté ses 10 ans cette année, est en effet touchée par un trouble du déficit de l'attention, diagnostiqué il y a un an et demi.*

*Après échec des thérapies psychosociales, le pédopsychiatre a décidé, avec l'accord des parents de la jeune fille, d'initier un traitement par méthylphénidate en parallèle de la prise en charge psychologique. La consultation ayant été longue, les parents nous demandent s'il est possible de revoir les conseils associés à la prise de ce médicament.*

Nous leur rappelons d'abord qu'il est préférable d'organiser la prise de méthylphénidate toujours à la même heure, au cours d'un repas afin d'éviter les effets indésirables gastro-intestinaux. La dose sera soit répartie en une prise unique le matin, soit en deux prises quotidiennes, généralement une le matin et une le midi.

En cas d'oubli de dose, la prise du comprimé de méthylphénidate à libération immédiate pourra être décalée dans la journée, mais pas après 16h. Il ne faudra en aucun cas doubler la dose du lendemain en cas d'oubli.

Nous leur rappelons qu'une surveillance particulière est essentielle avec ce traitement, notamment au niveau cardiovasculaire et au niveau psychiatrique. Un suivi attentif de la croissance devra également être mis en place. Tout changement de comportement ou d'humeur sera à signaler au spécialiste ou au médecin traitant.

Une réévaluation régulière du traitement sera nécessaire. Il est conseillé de faire une pause au moins une fois par an, par exemple au moment des vacances scolaires, mais cela est à voir avec le spécialiste.

Nous leur conseillons également d'éviter toute automédication, et de discuter avec un professionnel de santé avant de lui donner tout autre médicament.

Les parents de Lisa se sentant un peu dépassés par les événements, nous leur faisons part de l'existence d'associations de parents, avec qui ils pourront discuter de leur situation avec d'autres parents ayant vécu la même, et qui seront à même de leur donner des conseils. Parmi ces associations, nous pouvons citer :

- HyperSupers-TDAH(194)

- Collectif Parents TDAH Ouest(195)
- TDAH – Partout Pareil(196)

*Après plusieurs mois, et après avoir trouvé la posologie optimale pour Lisa, répartie en deux prises quotidiennes, une de vingt milligrammes le matin et une de dix mg le midi, ses parents reviennent avec une ordonnance sur laquelle est prescrite du méthylphénidate à libération prolongée, la Ritaline® LP, dosée à 30 mg en une prise par jour. En effet, Lisa rentrant au collège, elle mangera maintenant à la cantine, et une prise unique quotidienne sera donc plus simple à gérer.*

Avec la Ritaline® LP, une prise tôt dans la matinée sera préférée, afin de limiter le risque de troubles du sommeil. En cas d'oubli de prise, la prise du comprimé pourra être décalée tout comme la forme à libération immédiate, mais de préférence pas après 10h cette fois-ci.

La forme à libération prolongée aura l'avantage de limiter les fluctuations de dose pouvant survenir dans la journée avec les formes à libération immédiate.

*Cependant, les parents de Lisa reviennent quelques jours plus tard, et nous informent qu'elle ne parvient pas à avaler correctement les gélules de Ritaline®.*

Cette forme présente l'avantage de pouvoir être ouverte. Ainsi, le contenu de la gélule pourra être dispersé sans problème dans un peu de nourriture froide, comme dans un yaourt. Nous conseillons donc cela aux parents de Lisa.

### *Cas clinique n°3*

*Théo, 16 ans, traité par méthylphénidate, est enrhumé. Sa maman vient à l'officine et nous demande un traitement efficace pour le soigner, car il a un contrôle important à la fin de la semaine. Elle nous dit qu'elle a entendu parler du DoliRhume®.*

Le DoliRhume® est composé de paracétamol associé à de la pseudoéphédrine chlorhydrate dosée à 30 mg. La pseudoéphédrine est une amine sympathomimétique ayant un effet vasoconstricteur et utilisée dans cette spécialité comme décongestionnant. Nous avons cependant pu voir plus haut que l'association du méthylphénidate à un sympathomimétique conduisait à un risque de poussées hypertensives, et qu'un nouveau rapport émis par la HAS contre-indiquait cette association. Nous expliquons donc cela à la patiente.

La première chose à faire sera de se laver le nez efficacement, nous pouvons donc lui conseiller un lavage de nez à base d'eau de mer, isotonique ou hypertonique, en fonction de si Théo a plutôt le nez qui coule ou qui est bouché. En cas de douleur ou de fièvre, il pourra prendre du

paracétamol, mais sans l'association avec un vasoconstricteur. Il pourra prendre de la vitamine C afin de renforcer son système immunitaire, ainsi que des compléments alimentaires à base de zinc ou encore d'échinacée. En fonction de ses symptômes, des pastilles pour le mal de gorge ou un sirop pour la toux pourront lui être proposé, de préférence à base de composants naturels.

## V. Conclusion

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité est un trouble fréquemment rencontré chez les enfants, et pourtant encore peu reconnu. Les incertitudes concernant son origine n'aident en rien à sa reconnaissance, des recherches plus approfondies seront nécessaires pour mieux le comprendre, le prendre en charge, et pourquoi pas le prévenir.

En France, nous avons pu voir que la prise en charge s'organisait autour de l'aspect psychosocial principalement. En cas d'échec, un recours au traitement médicamenteux par méthylphénidate pourra être envisagé. Cependant, nous avons pu voir que les compléments alimentaires pouvaient également être envisagés afin de diminuer les symptômes dont souffrent l'enfant TDAH, et pourraient être vus comme une nouvelle perspective de prise en charge.

Comme nous l'avons vu, le méthylphénidate est la seule molécule disposant d'une AMM dans le cadre du traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité en France. Nous avons aussi vu qu'aux États-Unis la clonidine était également utilisée dans la prise en charge du TDAH.

Dans le monde, et plus particulièrement en Amérique du Nord, en plus de l'utilisation du méthylphénidate dans cette prise en charge, d'autres molécules sont ainsi utilisées, que l'on peut catégoriser en deux classes : les **psychostimulants** et les **non psychostimulants**.(197)

Parmi les **psychostimulants**, nous pouvons citer la **dextroamphétamine**, une amine sympathomimétique appartenant au groupe des amphétamines, autorisée sous le nom de Dexedrine® par la Food and Drug Administration chez les enfants de 3 à 16 ans dans le cadre du TDAH. La **lisdexamfétamine** est une prodrogue de la dextroamphétamine, commercialisée sous le nom de Vyvance®, et également utilisée dans la prise en charge du TDAH, cette fois-ci chez les enfants de plus de 6 ans, notamment au Canada. Enfin, les **sels mixtes d'amphétamines**, connus sous le nom de Adderall XR®, sont aussi utilisés, chez les enfants, les adolescents, mais aussi chez les adultes. Cela correspond à un mélange de dextroamphétamine et de lévoamphétamine dans un rapport de 3 pour 1. Enfin, le **modafinil** est un psychostimulant non amphétaminique(198) commercialisé dans cette indication sous le nom de Provigil® aux États-Unis.

Ces psychostimulants ont tous montré des effets bénéfiques sur la prise en charge des symptômes du TDAH.

Les « **non psychostimulants** » sont donc également utilisés dans certains pays. La **guanfacine** et la **clonidine** sont deux **agonistes alpha-2-adrénergiques** appartenant à la classe des

agonistes des récepteurs à l'imidazoline et utilisés en France pour leur action anti-hypertensive. Aux États-Unis notamment, ces molécules sont également autorisées dans la prise en charge du TDAH, sous le nom de Intuniv<sup>®</sup> pour la guanfacine. L'**atomoxétine** est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline ayant également des effets bénéfiques sur les symptômes du TDAH, et commercialisée sous le nom de Strattera<sup>®</sup>. Elle est utilisée aux États-Unis, et a bénéficié temporairement d'une AMM en France avant d'être retirée du marché du fait du risque important d'effets indésirables en comparaison aux effets bénéfiques attendus. L'**amantadine**, de par son effet antagoniste sur le récepteur NMDA et ayant un effet stabilisant sur le système glutamatergique, est parfois utilisée en hors-AMM dans le TDAH, y compris chez les enfants.(199) Plusieurs antidépresseurs utilisés en France ont également montré expérimentalement leur intérêt dans cette indication, plutôt chez l'adulte, tels que la **venlafaxine** ou le **bupropion**, qui sont également des inhibiteurs de la recapture des catécholamines.(200)

Certains sont disponibles en France, mais nécessitent une Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative (ATUn). (Annexe 3 : Formulaire de demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative(202))

Ainsi, de nombreuses perspectives existent dans la prise en charge du TDAH, et il ne serait pas étonnant de voir de nouvelles thérapeutiques émerger dans les années à venir, à mesure que les avancées sur le TDAH se développent.

En tant que pharmacien et donc en tant que professionnel de santé, nous aurons un rôle central notamment en terme de **pharmacovigilance** : à l'occasion de la délivrance mensuelle du méthylphénidate il conviendra de s'assurer de la bonne tolérance du traitement, de l'absence d'effets indésirables, de son bon usage, de l'absence d'abus. Nous aurons également un rôle de réorientation, mais aussi de conseil, comme nous avons pu le voir. Ce conseil pourra aussi bien concerné l'enfant, que la femme enceinte, voire la femme avant le début de sa grossesse.



## Bibliographie

1. Typik Atypik. Journée de Sensibilisation au TDAH le 12 juin [Internet]. [cited 2021 Jul 4]. Available from: <https://www.planete-tdah.org/journee-tdah-12-juin>
2. Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonnes pratiques : 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.
3. Charach A. Enfants présentant un trouble déficitaire de l’attention avec hyperactivité : épidémiologie, comorbidité et évaluation. Encycl sur le développement des jeunes enfants [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 14]; Available from: <https://www.enfant-encyclopedie.com/hyperactivite-et-inattention-tdah/selon-experts/enfants-presentant-un-trouble-deficitaire-de>
4. 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 Jun;164(6):942–8.
5. Lecendreux M, Konofal E, Faraone S V. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and associated features among children in France. *J Atten Disord*. 2011 Aug 2;15(6):516–24.
6. Polanczyk G V., Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):434–42.
7. Thümmler S, Askenazy F. K-SADS-PL DSM-5 (2016) : Entretien de dépistage et suppléments [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 4]. Available from: <http://sfpeada.fr/wordpress/wp-content/uploads/2018/09/K-SADS-PL-DSM-5-Screening-Français-V030718.pdf>
8. Revol O. Trouble de l’Attention avec ou sans Hyperactivité. In: Conférence APEDYS-VOIRON [Internet]. Lyon; 2006 [cited 2021 Mar 17]. Available from: [https://unipoplyon.fr/core/wp-content/uploads/2010/10/Conf.REVOL\\_.pdf](https://unipoplyon.fr/core/wp-content/uploads/2010/10/Conf.REVOL_.pdf)
9. Salmeron PA. Childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder: Diagnosis, clinical practice guidelines, and social implications. *J Am Acad Nurse Pract*. 2009 Sep;21(9):488–97.
10. Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Ann Pharmacother*. 2014 Feb;48(2):209–25.
11. Gonon F. The dopaminergic hypothesis of attention-deficit/hyperactivity disorder needs re-examining. *Trends Neurosci*. 2009 Jan;32(1):2–8.

12. Overtoom CCE, Verbaten MN, Kemner C, Kenemans JL, Van Engeland H, Buitelaar JK, et al. Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res.* 2003 Oct 17;145(1–2):7–15.
13. Mathis C, Savier E, Bott JB, Clesse D, Bevins N, Sage-Ciocca D, et al. Defective response inhibition and collicular noradrenaline enrichment in mice with duplicated retinotopic map in the superior colliculus. *Brain Struct Funct.* 2015 May 1;220(3):1573–84.
14. Faraone S V., Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2010 Mar;33(1):159–80.
15. Williams NM, Zaharieva I, Martin A, Langley K, Mantripragada K, Fossdal R, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: A genome-wide analysis. *Lancet.* 2010 Oct 23;376(9750):1401–8.
16. Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL, et al. Association and Linkage of the Dopamine Transporter Gene and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children: Heterogeneity owing to Diagnostic Subtype and Severity. *Am J Hum Genet.* 1998 Dec 1;63(6):1767–76.
17. Grünblatt E, Werling AM, Roth A, Romanos M, Walitza S. Association study and a systematic meta-analysis of the VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm.* 2019 Apr 28;126(4):517–29.
18. Biederman J, Milberger S, Faraone S V., Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Family-Environment Risk Factors for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Test of Rutter's Indicators of Adversity. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(6):464–70.
19. Brassett-Harknett A, Butler N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: An overview of the etiology and a review of the literature relating to the correlates and lifecourse outcomes for men and women. *Clin Psychol Rev.* 2007 Mar;27(2):188–210.
20. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel G, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: Review of the current evidence. *Am J Psychiatry.* 2003 Jun;160(6):1028–40.
21. Mick E, Biederman J, Faraone S V., Sayer J, Kleinman S. Case-Control Study of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Maternal Smoking, Alcohol Use, and Drug Use during Pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41(4):378–85.
22. Knopik VS, Marceau K, Bidwell LC, Palmer RHC, Smith TF, Todorov A, et al. Smoking

- during pregnancy and ADHD risk: A genetically informed, multiple-rater approach. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2016 Oct 1;171(7):971–81.
23. Minatoya M, Araki A, Itoh S, Yamazaki K, Kobayashi S, Miyashita C, et al. Prenatal tobacco exposure and ADHD symptoms at pre-school age: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Environ Health Prev Med.* 2019 Dec 7;24(1):74.
  24. Abel MH, Ystrom E, Caspersen IH, Meltzer HM, Aase H, Torheim LE, et al. Maternal Iodine Intake and Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a Large Prospective Cohort Study. *Nutrients.* 2017 Nov 13;9(11):1239.
  25. Ministère du Travail de l'Emploi et de la Santé. *Alcool et Grossesse : Guide à l'usage des professionnels* [Internet]. 2013 [cited 2021 Feb 9]. Available from: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Alcool\\_et\\_grossesse\\_parlons-en2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Alcool_et_grossesse_parlons-en2.pdf)
  26. Pedro Franz A, Unsel Bolat G, Bolat H, Matijasevich A, Silva Santos I, Silveira RC, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018;141(1).
  27. Nigg JT, Nikolas M, Mark Knottnerus G, Cavanagh K, Friderici K. Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2010 Jan;51(1):58–65.
  28. Nilsen FM, Tolve NS. A systematic review and meta-analysis examining the interrelationships between chemical and non-chemical stressors and inherent characteristics in children with ADHD. *Environ Res.* 2020 Jan 1;180(108884).
  29. Ishido M, Masuo Y, Kunimoto M, Oka S, Morita M. Bisphenol A Causes Hyperactivity in the Rat Concomitantly with Impairment of Tyrosine Hydroxylase Immunoreactivity. *J Neurosci Res.* 2004 May 1;76(3):423–33.
  30. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007 Nov 3;370(9598):1560–7.
  31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people.* 2009.
  32. Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(1).
  33. Wang Y, Huang L, Zhang L, Qu Y, Mu D. Iron Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017 Jan 3;12(1).

34. Tseng PT, Cheng YS, Yen CF, Chen YW, Stubbs B, Whiteley P, et al. Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1):1–11.
35. Zhu Z, Cheng Y, Zeng L, Elhoumed M, He G, Li W, et al. Association of Antenatal Micronutrient Supplementation With Adolescent Intellectual Development in Rural Western China 14-Year Follow-up From a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2018 Sep 1;172(9):832–41.
36. Janbek J, Sarki M, Specht IO, Heitmann BL. A systematic literature review of the relation between iron status/anemia in pregnancy and offspring neurodevelopment. *Eur J Clin Nutr*. 2019 Dec 1;73(12):1561–78.
37. Anses. Avis de l'Anses : apports nutritionnels chez la femme enceinte et allaitante. 2019.
38. Means RT. Iron deficiency and iron deficiency anemia: Implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*. 2020 Feb 1;12(2):447.
39. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):358–65.
40. Robberecht H, Verlaet AAJ, Breynaert A, Bruyne T De, Hermans N. Magnesium, Iron, Zinc, Copper and Selenium Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Molecules*. 2020 Sep 27;25(19):4440.
41. Yang R, Zhang Y, Gao W, Lin N, Li R, Zhao Z. Blood Levels of Trace Elements in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Results from a Case-Control Study. *Biol Trace Elem Res*. 2019 Feb 1;187(2):376–82.
42. Luo J, Mo Y, Liu M. Blood and hair zinc levels in children with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Asian J Psychiatr*. 2020 Jan 1;47.
43. Effatpanah M, Rezaei M, Effatpanah H, Effatpanah Z, Varkaneh HK, Mousavi SM, et al. Magnesium status and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2019 Apr 1;274:228–34.
44. Elbaz F, Zahra S, Hanafy H. Magnesium, zinc and copper estimation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Egypt J Med Hum Genet*. 2017 Apr 1;18(2):153–63.
45. Huang YH, Zeng BY, Li DJ, Cheng YS, Chen TY, Liang HY, et al. Significantly lower serum and hair magnesium levels in children with attention deficit hyperactivity disorder than controls: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2019 Mar 2;90:134–41.
46. 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 Jan 1;9(1):9–20.
47. Lange KW, Hauser J, Lange KM, Makulska-Gertruda E, Nakamura Y, Reissmann A, et al. The Role of Nutritional Supplements in the Treatment of ADHD: What the Evidence Says. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Feb 7;19(2):1–9.
  48. Kotsi E, Kotsi E, Perrea DN. Vitamin D levels in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord*. 2018 Oct 26;11(3):221–32.
  49. Lavialle M, Layé S. Acides gras poly-insaturés (omega 3, omega 6) et fonctionnement du système nerveux central. *Innov Agron*. 2010;10:25–42.
  50. Chang JPC, Su KP. Nutritional Neuroscience as Mainstream of Psychiatry: The Evidence-Based Treatment Guidelines for Using Omega-3 Fatty Acids as a New Treatment for Psychiatric Disorders in Children and Adolescents. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020;18(4):469–83.
  51. Pei-Chen Chang J, 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. *Neuropsychopharmacology*. 2017;43(3):534–45.
  52. Tesei A, Crippa A, Ceccarelli SB, Mauri M, Molteni M, Agostoni C, et al. The potential relevance of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid to the etiopathogenesis of childhood neuropsychiatric disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016 Dec 17;26(9):1011–30.
  53. Martins BP, Bandarra NM, Figueiredo-Braga M. The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including Autism Spectrum Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder—a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020 May 14;60(9):1431–46.
  54. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention Deficit and Hyperactivity Disorders in the Offspring of Mothers Exposed to Mild-Moderate Iodine Deficiency: A Possible Novel Iodine Deficiency Disorder in Developed Countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec 1;89(12):6054–60.
  55. Velasco I, Bath SC, Rayman MP. Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life. *Nutrients*. 2018 Mar 1;10(3):290.
  56. Drover SSM, Villanger GD, Aase H, Skogheim TS, Longnecker MP, Thomas Zoeller R, et al. Maternal Thyroid Function during Pregnancy or Neonatal Thyroid Function and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. *Epidemiology*. 2019

- Jan 1;30(1):130–44.
57. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. Caloric and nutrient intake in children with attention deficit hyperactivity disorder treated with extended-release methylphenidate: analysis of a cross-sectional nutrition survey. *JRSM Open*. 2014 Feb 1;5(2).
  58. Durá Travé T, Diez Bayona V, Yoldi Petri ME, Aguilera Albesa S. Modelo dietético en pacientes con déficit de atención e hiperactividad. *An Pediatr*. 2014;80(4):206–13.
  59. Viktorinova A, Ursinyova M, Trebaticka J, Uhnakova I, Durackova Z, Masanova V. Changed Plasma Levels of Zinc and Copper to Zinc Ratio and Their Possible Associations with Parent- and Teacher-Rated Symptoms in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biol Trace Elem Res*. 2016 Jan 1;169(1):1–7.
  60. Ode A, Rylander L, Gustafsson P, Lundh T, Källén K, Olofsson P, et al. Manganese and selenium concentrations in umbilical cord serum and attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *Environ Res [Internet]*. 2015;137:373–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.01.001>
  61. Yu W-R, Jiang H, Wang J, Xie J-X. Copper (Cu<sup>2+</sup>) induces degeneration of dopaminergic neurons in the nigrostriatal system of rats. *Neurosci Bull*. 2008;24(2):73.
  62. Skalny A V., Mazaletskaya AL, Ajsuvakova OP, Bjørklund G, Skalnaya MG, Chao JCJ, et al. Serum zinc, copper, zinc-to-copper ratio, and other essential elements and minerals in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Trace Elem Med Biol*. 2020 Mar 1;58.
  63. Tinkov AA, Mazaletskaya AL, Ajsuvakova OP, Bjørklund G, Huang PT, Chernova LN, et al. ICP-MS Assessment of Hair Essential Trace Elements and Minerals in Russian Preschool and Primary School Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Biol Trace Elem Res*. 2020 Aug 1;196(2):400–9.
  64. Kiddie JY, Weiss MD, Kitts DD, Levy-Milne R, Wasdell MB. Nutritional Status of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Pilot Study. *Int J Pediatr*. 2010;2010:1–7.
  65. Forns J, Fort M, Casas M, Cáceres A, Guxens M, Gascon M, et al. Exposure to metals during pregnancy and neuropsychological development at the age of 4 years. *Neurotoxicology*. 2014;40:16–22.
  66. Gou X, Wang Y, Tang Y, Qu Y, Tang J, Shi J, et al. Association of maternal prenatal acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019 Mar 1;53(3):195–206.
  67. Kim JH, Kim JY, Lee J, Jeong GH, Lee E, Lee S, et al. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *The Lancet*

- Psychiatry. 2020 Nov 1;7(11):955–70.
68. Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian J Psychiatry*. 2013 Jul;55(3):220–3.
  69. TDAH Montérégie. Traitement TDAH - Trouble du déficit de l'attention [Internet]. [cited 2021 Jul 4]. Available from: <https://www.tdahmonteregie.com/tdah>
  70. Organisation Mondiale de la Santé. CIM-10 Version:2008 [Internet]. [cited 2021 Jul 22]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#/F90>
  71. Alberta A. Données de catalogage avant publication (Alberta Education) [Internet]. 2008 [cited 2020 Nov 17]. Available from: <http://education.alberta.ca/francais/admin/spaced/persscol.aspx>
  72. Yoshimasu K, Barbaresi WJ, Colligan RC, Killian JM, Voigt RG, Weaver AL, et al. Written-Language Disorder Among Children With and Without ADHD in a Population-Based Birth Cohort. *Pediatrics*. 2011 Sep 1;128(3):605–12.
  73. Gétin-Vergnaud C, Angenon-Delerue KG. Après 10 ans d'activité, HyperSupers-TDAH France dresse un premier bilan de ses actions au travers des résultats d'une enquête menée durant l'été 2011 auprès des familles adhérentes.
  74. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, Young S, Kahle J, Woods AG, et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: Effects of treatment and non-treatment. *BMC Med*. 2012 Sep 4;10(99):1–15.
  75. Wilens TE, Martelon M, Joshi G, Bateman C, Fried R, Petty C, et al. Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow-up study of young adults with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Jun;50(6):543–53.
  76. Entringer A. Rôle du médecin généraliste dans le suivi et le renouvellement du traitement par méthylphénidate (Ritaline®) chez les enfants hyperactifs [Internet]. [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732926>
  77. Lignes directrices canadiennes sur le TDAH Troisième édition [Internet]. 2010 [cited 2021 Apr 25]. Available from: [www.caddra.ca](http://www.caddra.ca)
  78. Homack S, Riccio CA. A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop Color and Word Test with children. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004 Sep;19(6):725–43.
  79. Lansbergen MM, Kenemans JL, Van Engeland H. Stroop interference and attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and meta-analysis. *Neuropsychology*. 2007 Mar;21(2):251–62.
  80. Test de Stroop : l'expérience bluffante ! - Ça m'intéresse [Internet]. [cited 2021 Apr 26]. Available from: <https://www.caminteresse.fr/psychologie/test-de-stroop-lexperience-bluffante-1171158/>

81. Romine CB, Lee D, Wolfe ME, Homack S, George C, Riccio CA. Wisconsin Card Sorting Test with children: A meta-analytic study of sensitivity and specificity. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004 Dec;19(8):1027–41.
82. Cooper RP. Extending the Contention Scheduling Model of Routine Action Selection: The Wisconsin Card Sorting Task and Frontal Dysfunction.
83. WISC-V - Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents - 5ème édition - Pearson Clinical & Talent Assessment [Internet]. [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://www.pearsonclinical.fr/wisc-v>
84. Labbé C. Prise en charge des enfants souffrant du trouble déficitaire de l'attention [Thèse en vue du diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Université de Rennes 1; 2016.
85. Keith Conners C, Sitarenios G, Parker JDA, 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.
86. Recommandation de bonne pratique Conduite à tenir devant un enfant ou un adolescent ayant un déficit de l'attention et/ou un problème d'agitation NOTE DE CADRAGE. 2012.
87. Thérapie cognitive comportementale (TCC) : principes et modèles [Internet]. [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://e-psychiatrie.fr/tcc-psy-paris/principes-modeles-psy-tcc-paris/>
88. Rector NA. La thérapie cognitivo-comportementale : Guide d'information [Internet]. 2010 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <http://store.camh.net>
89. Thérapie comportementale et cognitive du TDAH - HyperSupers - TDAH France [Internet]. [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.tdah-france.fr/Therapie-comportementale-et-cognitive-du-TDAH-Frederic-Kochman-2005.html>
90. Arns M, Heinrich H, Strehl U. Evaluation of neurofeedback in ADHD: The long and winding road. *Biol Psychol*. 2014 Jan;95(1):108–15.
91. Troubles de l'attention : le neurofeedback, une alternative aux médicaments ? : Cortex Mag [Internet]. [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.cortex-mag.net/troubles-de-lattention-le-neurofeedback-une-alternative-aux-medicaments/>
92. Mrug S, Hoza B, Pelham WE, Gnagy EM, Greiner AR. Behavior and peer status in children with ADHD: Continuity and change. *J Atten Disord*. 2007 May;10(4):359–71.
93. de Boo GM, Prins PJM. Social incompetence in children with ADHD: Possible moderators and mediators in social-skills training. *Clin Psychol Rev*. 2007 Jan;27(1):78–97.
94. Le Renforcement Positif : - HyperSupers - TDAH France [Internet]. [cited 2021 Apr 22].



- Available from: <https://www.tdah-france.fr/Le-Renforcement-Positif.html>
95. Organisation et stratégies de gestion du temps : - HyperSupers - TDAH France [Internet]. [cited 2021 Apr 22]. Available from: <https://www.tdah-france.fr/Organisation-et-strategies-de-gestion-du-temps.html>
  96. Le TDAH et l'école - Trouble Déficit de l'Attention / Hyperactivité [Internet]. [cited 2021 Apr 22]. Available from: <https://www.tdahecole.fr/>
  97. de M, nationale É, supérieur E, la Recherche de. Le projet d'accueil individualisé (PAI).
  98. Confiance, apprentissages, partage - Cap école inclusive - Réseau Canopé [Internet]. [cited 2021 Apr 22]. Available from: <https://www.reseau-canope.fr/cap-ecole-inclusive>
  99. Séminaire national Le déficit d'attention des élèves : comment agir ? | eduscol | Ministère de l'Éducation nationale, de la Jeunesse et des Sports - Direction générale de l'enseignement scolaire [Internet]. [cited 2021 Apr 22]. Available from: <https://eduscol.education.fr/516/seminaire-national-le-deficit-d-attention-des-eleves-comment-agir>
  100. Touzin M. Orthophonie - HyperSupers - TDAH France [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.tdah-france.fr/Orthophonie-1046.html>
  101. Centre Mosaïque de Québec. Le TDA/H et l'intervention en orthophonie [Internet]. [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.centremosaïque.ca/tdah-intervention-orthophonie/>
  102. Lourtis B. Le rôle de l'orthophoniste - Le TDAH et l'école [Internet]. [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.tdahecole.fr/le-role-de-l-orthophoniste>
  103. Garnier A, Senaillet E. Troubles dyslexiques et TDA/H : quelle prise en charge orthophonique [Mémoire de recherche présenté en vue de l'obtention du certificat de capacité d'Orthophonie]. Département d'orthophonie de Lorraine; 2014.
  104. L'assurance Maladie. Dyspraxie de l'enfant : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.ameli.fr/calvados/assure/sante/themes/dyspraxie-enfant/symptomes-diagnostic-evolution>
  105. Marquet-Doléac J, Soppelsa R, Albaret J-M. Prise en charge psychomotrice du sujet porteur d'un Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité TDAH. *Développements*. 2011;3(9):9–16.
  106. Albaret J-M. Troubles de l'attention : le point de vue du psychomotricien [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://tdahbe.wordpress.com/2014/10/02/troubles-de-l-attention-le-point-de-vue-du-psychomotricien/>
  107. Renou S, Getin C. Programme d'entraînement aux habiletés parentales de Barkley -

- HyperSupers - TDAH France [Internet]. [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.tdah-france.fr/Programme-d-entrainement-aux-habiletés-parentales-de-Barkley.html>
108. Legrix E. Prise en charge TCC et Programmes d'entraînement aux habiletés parentales dans le TDAH [Internet]. [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://docplayer.fr/21188544-Prise-en-charge-tcc-et-programmes-d-entrainement-aux-habiletés-parentales-dans-le-tdah-elodie-legrix.html>
  109. Praticien Addiction Suisse. Le méthylphénidate en tant que substance [Internet]. [cited 2021 Apr 13]. Available from: <https://www.praxis-suchtmedizin.ch/praxis-suchtmedizin/index.php/fr/medicaments/methylphenidate/le-methylphenidate-en-tant-que-substance>
  110. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. Amphetamine: fiche drogue [Internet]. [cited 2021 Apr 26]. Available from: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/amphetamine\\_fr](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/amphetamine_fr)
  111. Collège National de Pharmacologie Médicale. Méthylphénidate [Internet]. [cited 2021 Apr 13]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/methylphenidate>
  112. Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T. Pharmacologie du système noradrénergique [Internet]. [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/pharmacologie-du-systeme-noradrenergique>
  113. Katzung, Masters, Trevor. Basic & Clinical Pharmacology [Internet]. 2012 [cited 2021 Apr 26]. Available from: [https://pharmacomedicale.org/images/cnpm/CNPM\\_2016/katzung-pharmacology.pdf](https://pharmacomedicale.org/images/cnpm/CNPM_2016/katzung-pharmacology.pdf)
  114. Meddispar. Ritaline [Internet]. [cited 2021 Apr 6]. Available from: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/RITALINE-10-B-30/\(type\)/name/\(value\)/ritaline/](http://www.meddispar.fr/Medicaments/RITALINE-10-B-30/(type)/name/(value)/ritaline/)
  115. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Méthylphénidate [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 12]. Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15875\\_RITALINE\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15875.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15875_RITALINE_PIS_RI_Avis2_CT15875.pdf)
  116. VIDAL. Clonidine [Internet]. [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/clonidine-6747.html>
  117. Osland ST, Steeves TD, Pringsheim T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2018 Jun.
  118. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al.

- Practitioner Review: Current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2013 Mar;54(3):227–46.
119. Merkel RL, Kuchibhatla A. Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder: Part i. *Expert Opin Drug Saf.* 2009 Nov;8(6):655–68.
  120. Clemow DB. Misuse of Methylphenidate. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017 Jan 1;34:99–124.
  121. Mannuzza S, Klein RG, Truong NL, Moulton JL, Roizen ER, Howell KH, et al. Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: Prospective follow-up into adulthood. *Am J Psychiatry.* 2008 May 1;165(5):604–9.
  122. Fabiano GA, Schatz NK, Aloe AM, Chacko A, Chronis-Tuscano A. A Systematic Review of Meta-Analyses of Psychosocial Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2015 Mar 1;18(1):77–97.
  123. Watson SMR, Richels C, Michalek AP, Raymer A. Psychosocial Treatments for ADHD: A Systematic Appraisal of the Evidence. *J Atten Disord.* 2015 Jan 20;19(1):3–10.
  124. Van Doren J, Arns M, Heinrich H, Vollebregt MA, Strehl U, K. Loo S. Sustained effects of neurofeedback in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019 Mar 11;28:293–305.
  125. Hauth-Charlier S. Évaluation du Programme d’entraînement aux habiletés parentales de Barkley pour les parents d’enfant ayant un TDA/H issus d’une population française. *J Ther Comport Cogn.* 2009;19(4):163–6.
  126. Zwi M, Jones H, Thorgaard C, York A, Dennis JA. Parent training interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Wiley; 2011 Dec.
  127. Storebø OJ, Skoog M, Damm D, Thomsen PH, Simonsen E, Gluud C. Social skills training for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Wiley; 2019 Jun.
  128. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Saint-Gerons DM, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One.* 2017 Jul 1;12(7).
  129. Cortese S, Adamo N, Giovane D, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry.* 2018;5(9):727–38.

130. Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015 Nov.
131. Coghill DR, Seth S, Pedroso S, Usala T, Currie J, Gagliano A. Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2014 Oct 15;76(8):603–15.
132. Bordeneuve H. Oligoéléments et alimentation : dans quel cadre proposer une supplémentation ? [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Université Toulouse III Paul Sabatier - Faculté des Sciences Pharmaceutiques; 2019.
133. Anses. Apport nutritionnel chez l'enfant en bas âge [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 28]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0145.pdf>
134. ANSES. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - Le Fer [Internet]. [cited 2021 Apr 28]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/le-fer>
135. Wang L-J, Yu Y-H, Fu M-L, Yeh W-T, Hsu J-L, Yang Y-H, et al. Dietary Profiles, Nutritional Biochemistry Status, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Path Analysis for a Case-Control Study. *J Clin Med*. 2019;8:709.
136. Konofal E, Lecendreux M, Deron J, Marchand M, Cortese S, Zaïm M, et al. Effects of Iron Supplementation on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children. *Pediatr Neurol*. 2008 Jan;38(1):20–6.
137. Pivina L, Semenova Y, Doşa MD, Dauletyarova M, Bjørklund G. Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children. *J Mol Neurosci*. 2019 May 15;68:1–10.
138. Sever Y, Ashkenazi A, Tyano S, Weizman A. Iron treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*. 1997;35(4):178–80.
139. Hay G, Refsum H, Whitelaw A, Melbye EL, Haug E, Borch-Johnsen B. Predictors of serum ferritin and serum soluble transferrin receptor in newborns and their associations with iron status during the first 2 y of life. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jul 1;86(1):64–73.
140. Larson LM, Phiri KS, Pasricha SR. Iron and Cognitive Development: What Is the Evidence? *Ann Nutr Metab*. 2017 Dec 1;71(3):25–38.
141. OMS. Supplémentation quotidienne en fer et en acide folique pendant la grossesse [Internet]. WHO. World Health Organization; 2019 [cited 2021 May 1]. Available from: [http://www.who.int/elena/titles/daily\\_iron\\_pregnancy/fr/](http://www.who.int/elena/titles/daily_iron_pregnancy/fr/)

142. Tackoen M. Le lait maternel: Composition nutritionnelle et propriétés fonctionnelles. *Rev Med Brux.* 2012;33(4):309–17.
143. ANSES. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux [Internet]. [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0238Ra.pdf>
144. Ghanizadeh A, Berk M. Zinc for treating of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:122–4.
145. Bilici M, Yildirim F, Kandil S, Bekaroğlu M, Yildirmiş S, Değer O, et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2004;28(1):181–90.
146. Salehi B, Mohammadbeigi A, Sheykholeslam H, Moshiri E, Dorreh F. Omega-3 and Zinc supplementation as complementary therapies in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(1):22.
147. Dodig-Čurković K, Dovhanj J, Čurković M, Dodig-Radić J, Degmečić D. The role of zinc in the treatment of hyperactivity disorder in children. *Acta Medica Croat.* 2009;63(4):307–13.
148. Akhondzadeh S, Mohammadi M-R, Khademi M. Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: A double blind and randomized trial [ISRCTN64132371]. 2004;9(4).
149. El-Baz FM, Youssef AM, khairy E, Ramadan D, Youssef WY. Association between circulating zinc/ferritin levels and parent Conner’s scores in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Psychiatry.* 2019 Oct 1;62:68–73.
150. Hambidge M, Miller L V, Mazariegos M, Westcott J, Solomons NW, Raboy V, et al. Upregulation of Zinc Absorption Matches Increases in Physiologic Requirements for Zinc in Women Consuming High-or Moderate-Phytate Diets during Late Pregnancy and Early Lactation. *J Nutr Nutr Physiol.* 2017;147(6):1079–85.
151. Terrin G, Canani RB, Chiara M Di, Pietravalle A, Aleandri V, Conte F, et al. Zinc in Early Life: A Key Element in the Fetus and Preterm Neonate. *Nutrients.* 2015;7(12):10427–46.
152. Ciqual. Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cited 2021 May 8]. Available from: <https://ciqual.anses.fr/>
153. El Baza F, Alshahawi HA, Zahra S, Abdelhakim RA. Magnesium supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Egypt J Med Hum Genet.* 2016;17(1):63–70.
154. Mousain-Bosc M, Roche M, Polge A, Pradal-Prat D, Rapin J, Bali JP. Improvement of

- neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6: I. Attention deficit hyperactivity disorders. *Magnes Res.* 2006 Mar;19(1):46–52.
155. Makrides M, Dd C. Cochrane Database of Systematic Reviews Magnesium supplementation in pregnancy. 2014.
156. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. 2013.
157. ANSES. Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage [Internet]. 2021 [cited 2021 May 11]. Available from: [https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-chez-l'enfant-recourir-aux-medicaments-et-non-aux-complements-alimentaires-pour#\\_ftn2](https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-chez-l'enfant-recourir-aux-medicaments-et-non-aux-complements-alimentaires-pour#_ftn2)
158. 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 Nov 1;29(9):670–87.
159. Mohammadpour N, Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Djalali M, Hosseini M, Effatpanah M, et al. Effect of vitamin D supplementation as adjunctive therapy to methylphenidate on ADHD symptoms: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Nutr Neurosci.* 2018 Mar 16;21(3):202–9.
160. Larry E. Johnson. Hypervitaminose (intoxication par la vitamine) D - Troubles nutritionnels - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cited 2021 May 10]. Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-dépendance-et-toxicité-des-vitamines/hypervitaminose-intoxication-par-la-vitamine-d>
161. García-Serna AM, Morales E. Neurodevelopmental effects of prenatal vitamin D in humans: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2020 Oct 1;25(10):2468–81.
162. ANSES. Avis de l'AFSSA relatif à l'actualisation des ANC pour les acides gras. 2010.
163. Ramalho R, Pereira AC, Vicente F, Pereira P. Docosahexaenoic acid supplementation for children with attention deficit hyperactivity disorder: A comprehensive review of the evidence. *Clin Nutr ESPEN.* 2018 Jun 1;25:1–7.
164. Banaschewski T, Belsham B, Bloch MH, Ferrin M, Johnson M, Kustow J, et al. Supplementation with polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the management of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Nutr Health.* 2018;24(4):279–84.
165. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(10):991–1000.

166. Händel MN, Rohde JF, Rimestad ML, Bandak E, Birkefoss K, Tendal B, et al. Efficacy and safety of polyunsaturated fatty acids supplementation in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (Adhd) in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Nutrients*. 2021 Apr 1;13(4):1226.
167. Rangel-Huerta OD, Gil A. Effect of omega-3 fatty acids on cognition: an updated systematic review of randomized clinical trials. *Nutr Rev*. 2018;76(1):1–20.
168. Campoy C, Escolano-Margarit V, Anjos T, Szajewska H, Uauy R. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr*. 2012;107(2):85–106.
169. Chmielewska A, Dziechciarz P, Gieruszczak-Białek D, Horvath A, Pieścik-Lech M, Ruszczyński M, et al. Effects of prenatal and/or postnatal supplementation with iron, PUFA or folic acid on neurodevelopment: update. *Br J Nutr*. 2016;122(1):10–5.
170. Ramakrishnan U, Stinger A, Digirolamo AM, Martorell R, Neufeld LM, Rivera JA, et al. Prenatal docosahexaenoic acid supplementation and offspring development at 18 months: Randomized controlled trial. *PLoS One*. 2015 Aug 11;10(8).
171. Anses. Les lipides [Internet]. [cited 2021 May 19]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
172. Hess SY. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;24(1):117–32.
173. Bouhouch RR, Bouhouch S, Cherkaoui M, Aboussad A, Stinca S, Haldimann M, et al. Direct iodine supplementation of infants versus supplementation of their breastfeeding mothers: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(3):197–209.
174. Hynes KL, Otahal P, Burgess JR, Oddy WH, Hay I. Reduced educational outcomes persist into adolescence following mild iodine deficiency in Utero, despite adequacy in childhood: 15-Year Follow-Up of the gestational iodine cohort investigating auditory processing speed and working memory. *Nutrients*. 2017;9(12):1354.
175. Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Galetti V, Stinca S, Mackenzie I, et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov 1;5(11):853–63.
176. Bath SC. Iodine supplementation in pregnancy in mildly deficient regions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov 1;5(11):840–1.
177. Organisation Mondiale de la Santé. Iodation du sel [Internet]. [cited 2021 May 27]. Available from: [http://www.who.int/elena/titles/salt\\_iodization/fr/](http://www.who.int/elena/titles/salt_iodization/fr/)

178. Zhou F, Wu F, Zou S, Chen Y, Feng C, Fan G. Dietary, nutrient patterns and blood essential elements in chinese children with ADHD. *Nutrients*. 2016;8(6).
179. Anses. Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA 3). 2017.
180. Anses. Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2). 2006.
181. Pediakid. Compléments alimentaires pour enfants [Internet]. [cited 2021 Jun 29]. Available from: <https://www.pediakid.com/fr/>
182. Arkopharma. Compléments alimentaires naturels [Internet]. [cited 2021 Jul 1]. Available from: <https://www.arkopharma.com/fr-FR>
183. PiLeJe Laboratoire. Microbiotes, Micronutrition, Phytothérapie & Nutrition [Internet]. [cited 2021 Jul 1]. Available from: <https://www.pileje.fr/>
184. EMOND Marine. Le rôle du pharmacien d'officine dans la supplémentation en acide folique en période périconceptionnelle dans le cadre de l'over the counter [Thèse pour obtenir le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Université de Lorraine - Faculté de Pharmacie; 2017.
185. Laboratoires Iprad. GESTARELLE G+ et G3+ [Internet]. [cited 2021 Jun 15]. Available from: <https://fr.laboratoiresiprad.com/produit/gestarelle-g-g3/#composition>
186. Freedman R, Hunter SK, Hoffman MC. Prenatal Primary Prevention of Mental Illness by Micronutrient Supplements in Pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2018;175(7):607–19.
187. Laboratoires Effik. Gynéfam supra GROSSESSE - Complément alimentaire [Internet]. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://effik.fr/produits/gynefam-supra-grossesse/>
188. DIELEN® GROSSESSE - Laboratoire Dielen [Internet]. [cited 2021 Aug 31]. Available from: <https://www.dielen.fr/Produits/dielen-grossesse/>
189. Jouanne M, Oddoux S, Noël A, Voisin-Chiret AS. Nutrient requirements during pregnancy and lactation. *Nutrients*. 2021;13(2):1–17.
190. Raffaelli G, Manzoni F, Cortesi V, Cavallaro G, Mosca F, Ghirardello S. Iron Homeostasis Disruption and Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Nutrients*. 2020;12(6):1554.
191. Kataria Y, Wu Y, de Hemmer Horskjaer P, Mandrup-Poulsen T, Ellervik C. Iron Status and Gestational Diabetes-A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(5):621.
192. Parisi F, Di Bartolo I, Savasi VM, Cetin I. Micronutrient supplementation in pregnancy: Who, what and how much? *Obstet Med*. 2019;12(1):5–13.
193. Anses. Avis de l'ANSES relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. 2006.
194. Association Hypersupers TDAH France. Trouble Déficit de l'Attention Hyperactivité -



- Enfant hyperactif [Internet]. [cited 2021 Jul 4]. Available from: <https://www.tdah-france.fr/>
195. Collectif Parents TDAH Ouest. Association indépendante pour le TDAH en France [Internet]. [cited 2021 Jul 4]. Available from: <http://www.collectif-parents-tdah-ouest.fr/>
  196. TDAH Partout Pareil. Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité [Internet]. [cited 2021 Jul 4]. Available from: <https://tdah-partout-pareil.info/>
  197. CADDRA. Le Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance [Internet]. [cited 2021 Jul 22]. Available from: <https://www.caddra.ca/fr/>
  198. Wang SM, Han C, Lee SJ, Jun TY, Patkar AA, Masand PS, et al. Modafinil for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2017 Jan 1;84:292–300.
  199. Hosenbocus S, Chahal R. Amantadine: A Review of Use in Child and Adolescent Psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;22(1):55.
  200. Verbeeck W, Bekkering GE, Van den Noortgate W, Kramers C. Bupropion for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017 Oct.
  201. TDAHbe. Questionnaire de Conners pour les enseignants [Internet]. [cited 2021 Jul 22]. Available from: [https://tdahbe.files.wordpress.com/2013/01/conners\\_enseignant\\_version2\\_courte.pdf](https://tdahbe.files.wordpress.com/2013/01/conners_enseignant_version2_courte.pdf)
  202. ANSM. Demande d'ATU Nominative [Internet]. Available from: [http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Faire-une-demande-d-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1](http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Faire-une-demande-d-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1)

## Annexes

### Annexe 1 : Questionnaire du Kiddie-SADS pour le diagnostic du TDAH(7)

<b>2013</b> 2018 (version française)	<b>K-SADS-PL ENTRETIENS DE DÉPISTAGE :</b> <u>Troubles des conduites alimentaires</u>	page 28 sur 54
---	--	----------------

---

**4. Accès hyperphagiques ou crises de boulimie**

	<b>P</b>	<b>E</b>	<b>I</b>	
1. Accès hyperphagiques associés à trois éléments, ou plus parmi les suivants	( )	( )	( )	0 - Pas d'information.
2. Manger beaucoup plus vite que la normale	( )	( )	( )	1 - Absent.
3. Manger jusqu'à éprouver une sensation pénible de «trop plein »	( )	( )	( )	2 - Subclinique : Accès hyperphagiques survenant moins d'une fois par semaine ou avec moins de trois éléments associés.
4. Manger de grandes quantités de nourriture en l'absence d'une sensation de faim.	( )	( )	( )	3 - Clinique : Accès hyperphagiques une fois par semaine ou plus.
5. Manger seul parce qu'on est gêné.				
6. Se sentir dégoûté, déprimé ou très coupable après avoir trop mangé.				

PASSÉ :  P  E  T

- *T'est-il arrivé de te goinfrer, d'avoir des crises de boulimie ?*
- *Quelle est la plus grande quantité que tu as pu manger en une seule fois ?*
- *T'est-il arrivé de tellement manger que tu t'es senti malade ?*
- *Combien de fois cela est-il arrivé ?*

**(Assurez-vous de chaque détail de la définition)**

- *Qu'est-ce qui déclenchait une crise ?*
- *Que mangeais-tu habituellement quand tu avais une telle crise ?*
- *Quelle est la plus grande quantité de nourriture que tu aies mangée au cours d'une crise ?*
- *T'es-tu déjà fait vomir après une crise ?*
- *Comment te sentais-tu après une crise ?*
- *Pendant les crises, mangeais-tu généralement seul ou avec d'autres personnes ?*
- *Les autres personnes savaient-elles que tu avais ce genre de crise ?*

**REMARQUE : NE COTER QUE LES ACCÈS HYPERPHAGIQUES QUI SONT PATHOLOGIQUES (c. a-d. en cachette des membres de la famille et des pairs, suivis par une humeur dépressive et/ou le fait de se faire vomir).**

**NE PAS COTER LES EXCES ALIMENTAIRES CARACTÉRISTIQUES DES ADOLESCENTS (sortie entre amis pour manger des pizzas ou des glaces, par exemple).**

- **APRÈS AVOIR TERMINÉ L'ENTRETIEN DE DÉPISTAGE, SI UN SCORE DE 3 EST OBTENU A L'UNE DES CASES « ÉTAT ACTUEL » DE N'IMPORTE LEQUEL DES ITEMS PRÉCÉDENTS EXPLORANT LES TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES, REMPLIR LA SECTION « TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES » DU SUPPLÉMENT TRAITANT DES TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES ET TROUBLES LIÉS À LA PRISE DE SUBSTANCES.**
- **APRÈS AVOIR TERMINÉ L'ENTRETIEN DE DÉPISTAGE, SI UN SCORE DE 3 EST OBTENU A L'UN DES ITEMS PRÉCÉDENTS D'UN ÉPISODE PASSÉ, REMPLIR LA SECTION (PASSÉ) RELATIVE AUX TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES DU SUPPLÉMENT TRAITANT DES TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES ET TROUBLES LIÉS À LA PRISE DE SUBSTANCES, APRÈS AVOIR TERMINÉ L'ENTRETIEN DE DÉPISTAGE.**
- **PAS D'ARGUMENTS EN FAVEUR D'UN TROUBLE DES CONDUITES ALIMENTAIRES**

**REMARQUE : NOTEZ LES DATES D'ÉVENTUELS TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES ACTUELS ET PASSÉS.**

Par rapport aux autres enfants ou adolescents de son âge, comment le parent ou l'adulte responsable de l'enfant évaluerait-il cet enfant ou cet adolescent ? Demandez également si des enseignants ou d'autres personnes se sont plaints de certains symptômes ou comportements.

Si l'enfant est traité par un psychostimulant, évaluez la période de trouble la plus grave avant médication, ou pendant une fenêtre thérapeutique, et notez dans la marge quels symptômes s'améliorent avec la prise du médicament.

Déterminez à quel âge est apparu le premier symptôme avéré de déficit de l'attention/hyperactivité. Si le symptôme persiste depuis la petite enfance, utilisez l'évaluation « état actuel » pour décrire la manifestation la plus intense du symptôme au cours de la dernière année. Cotez le symptôme comme « non présent » dans le passé, à moins qu'un épisode symptomatique précédent n'ait été suivi d'une période de six mois ou plus pendant laquelle l'enfant était exempt de tout signe de TDA/H.

Si les symptômes sont épisodiques, envisagez la présence éventuelle d'un trouble de l'humeur ou une autre cause (alcool, drogue, ou pathologie médicale, par exemple).

Questions :

- Depuis combien de temps \_\_\_\_\_ est-il ou elle un problème ?
- Est-ce un problème depuis la maternelle ? Le CP ?
- Le problème a-t-il même commencé plus tôt ?

REMARQUE D'après le DSM-5, les symptômes de TDAH peuvent apparaître jusqu'à l'âge de 12 ans.

#### **1. Difficulté à soutenir son attention sur des tâches ou dans les jeux**

**DSM-5 RD N° 4 : Difficultés d'attention :**

Cotation parent : \_\_\_\_ Cotation enfant : \_\_\_\_\_

- T'est-il arrivé d'avoir du mal à être attentif à l'école ?
- Cela a-t-il affecté ton travail scolaire ?
- As-tu eu des problèmes à cause de cela ?
- Quand tu faisais tes devoirs, ton esprit vagabondait-il ?
- Et quand tu jouais ?
- Oubliais-tu de jouer quand c'était à ton tour ?
- Les professeurs se sont-ils plaints ?

<b>P</b>	<b>E</b>	<b>I</b>
( )	( )	( )
( )	( )	( )
( )	( )	( )

0 - Pas d'information.

1 - Absent.

2 - Subclinique : Difficulté occasionnelle à soutenir son attention sur des tâches ou dans les jeux. Le problème n'a qu'un impact minime sur le fonctionnement

( )	( )	( )
-----	-----	-----

3 - Clinique : A souvent (4 à 7 jours/semaine) du mal à soutenir son attention. Le problème a un effet significatif sur le fonctionnement.

PASSÉ :     
**P E T**

**REMARQUE : COTER D'APRÈS LES DONNÉES SIGNALÉES PAR UN TIERS (parent ou professeur, par ex.) OU OBSERVÉES.**

**REMARQUE : NE PAS COTER POSITIVEMENT SI NE SURVIENT QUE PENDANT UN ÉPISODE DE TROUBLE DE L'HUMEUR, DE PSYCHOSE OU D'UN USAGE DE DROGUES, OU ENCORE À LA SUITE D'UNE PATHOLOGIE MÉDICALE.**

**2. Facilement distrait**

	<b>P</b>	<b>E</b>	<b>I</b>	
- <i>T'est-il déjà arrivé d'avoir du mal à te concentrer sur ce que tu étais en train de faire à cause de petites distractions ?</i>	( )	( )	( )	0 - Pas d'information.
- <i>Par exemple, si un autre enfant de la classe posait une question au professeur pendant que la classe travaillait dans le calme, était-il difficile pour toi de maintenir ton attention sur ton travail ?</i>	( )	( )	( )	1 - Absent.
- <i>Quand il y avait une interruption, par exemple si un téléphone sonnait, l'était-il difficile de revenir à ce que tu faisais avant l'interruption ?</i>	( )	( )	( )	2 - Subclinique : Est distrait à l'occasion. Le problème n'a qu'un impact minime sur le fonctionnement.
- <i>Y a-t-il eu des périodes où tu étais capable de garder ton attention sur ce que tu faisais, sans que de petits bruits ou de petites choses ne te perturbent ?</i>				3 - Clinique : Attention souvent détournée (4 à 7 jours/semaine) par des distractions mineures que d'autres enfants seraient capables d'ignorer. Le problème a un effet significatif sur le fonctionnement.
- <i>Ces problèmes d'attention étaient-ils fréquents ?</i>				
- <i>Les professeurs se plaignaient-ils de ce problème ?</i>				

PASSÉ :     
 P E T

**REMARQUE : COTER SELON LES DONNÉES COMMUNIQUÉES PAR UN TIERS OU OBSERVÉES.**

**REMARQUE : NE PAS COTER POSITIVEMENT SI NE SURVIENT QUE PENDANT UN ÉPISODE DE TROUBLE DE L'HUMEUR, DE PSYCHOSE OU D'USAGE DE DROGUES, OU ENCORE À LA SUITE D'UNE PATHOLOGIE MÉDICALE.**

**3. Difficulté à rester assis**

	<b>P</b>	<b>E</b>	<b>I</b>	
- <i>T'est-il arrivé de souvent te lever pendant la classe ?</i>	( )	( )	( )	0 - Pas d'information.
- <i>As-tu eu des problèmes à cause de cela ?</i>	( )	( )	( )	1 - Absent.
- <i>T'était-il difficile de rester assis à ta place à l'école ? Et au moment du repas du soir ?</i>	( )	( )	( )	2 - Subclinique : A parfois du mal à rester assis quand on le lui demande. Le problème n'a qu'un impact minime sur le fonctionnement.
<b>Parents :</b>				
- <i>Quand votre enfant était petit, pouviez-vous l'emmener dans un lieu de culte ?</i>	( )	( )	( )	3 - Clinique : A souvent (4 à 7 jours/semaine) du mal à rester assis quand on le lui demande. Le problème a un effet significatif sur le fonctionnement.
- <i>Au restaurant ?</i>				
- <i>Les problèmes étaient-ils plus importants que pour un autre enfant du même âge ?</i>				

PASSÉ :     
 P E T

**REMARQUE : COTER SELON LES DONNÉES COMMUNIQUÉES PAR UN TIERS OU OBSERVÉES.**

Tenir compte du fait que ces symptômes tendent à s'améliorer avec l'âge. Vérifier soigneusement si ce symptôme était présent quand l'enfant était plus jeune.

**4. Impulsivité :**

	<b>P</b>	<b>E</b>	<b>I</b>	
- <i>Agis-tu avant de réfléchir ou réfléchis-tu avant d'agir ?</i>	( )	( )	( )	0 - Pas d'information.
- <i>Est-il arrivé que ce genre de comportement te cause des problèmes ?</i>	( )	( )	( )	1 - Absent.
- <i>Donne-moi des exemples.</i>	( )	( )	( )	2 - Subclinique : Parfois impulsif. Le problème n'a qu'un impact minime sur le fonctionnement.
<b>(CET ITEM N'EST PAS UN CRITÈRE DU DSM-5. NE PAS INCLURE DANS LE DÉCOMPTE DES SYMPTÔMES.)</b>	( )	( )	( )	3 - Clinique : Souvent impulsif (4 à 7 jours/semaine). Le problème a un effet significatif sur le fonctionnement.

PASSÉ :     
                   P          E          T

- APRÈS AVOIR TERMINÉ L'ENTRETIEN DE DÉPISTAGE, SI UN SCORE DE 3 EST OBTENU À LA RUBRIQUE « ÉTAT ACTUEL » DE N'IMPORTE LEQUEL DES ITEMS PRÉCÉDENTS, REMPLIR LA PARTIE « ÉTAT ACTUEL » DE LA SECTION « DÉFICIT DE L'ATTENTION / HYPERACTIVITÉ » DANS LE SUPPLÉMENT RELATIF AUX TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX, TROUBLES DISRUPTIFS ET TROUBLES DES CONDUITES.
- APRÈS AVOIR TERMINÉ L'ENTRETIEN DE DÉPISTAGE, SI UN SCORE DE 3 EST OBTENU À L'ÉVALUATION « PASSÉ » DE L'UN DES ITEMS PRÉCÉDENTS, REMPLIR LA PARTIE « PASSÉ » DE LA SECTION « DÉFICIT DE L'ATTENTION / HYPERACTIVITÉ » DANS LE SUPPLÉMENT RELATIF AUX TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX, TROUBLES DISRUPTIFS ET TROUBLES DES CONDUITES.
- PAS D'ARGUMENTS EN FAVEUR D'UN TROUBLE DÉFICITAIRE DE L'ATTENTION.

REMARQUE : NOTEZ LES DATES D'ÉVENTUEL « DÉFICIT DE L'ATTENTION / HYPERACTIVITÉ » ACTUEL ET PASSÉ.

## Annexe 2 : Échelle de Connors à destination des enseignants(201)

### Questionnaire de Connors pour les enseignants CTRS-R:S

(Connors Teachers Rating Scale-Revised : Short)

Nom de l'enfant \_\_\_\_\_ Sexe : M F | Date du test : \_\_\_\_\_  
mois      mois      jour

École : \_\_\_\_\_ Classe : \_\_\_\_\_ | Date de naissance : \_\_\_\_\_

Nom de l'enseignante : \_\_\_\_\_ | Âge : \_\_\_\_\_  
ans      mois      \_\_\_\_\_

Voici une liste de problèmes courants que les élèves peuvent présenter à l'école. Veuillez coter chaque item selon le comportement de l'élève durant le dernier mois. Pour chaque énoncé, demandez-vous « À quel point était-ce un problème durant le dernier mois ? », puis encerclez la réponse la plus adéquate. Si le problème ne s'est pas présenté ou très rarement, encerclez 0; s'il s'est très souvent ou souvent présenté, encerclez 3. Encerclez 1 ou 2 dans les cas intermédiaires. **VEUILLEZ RÉPONDRE À TOUS LES ÉNONCÉS.** Merci.

	PAS VRAI DU TOUT (jamais, rarement)	UN PEU VRAI (à l'occasion)	ASSEZ VRAI (souvent)	TRÈS VRAI (très souvent)
1. Inattentif, facilement distrait	0	1	2	3
2. Provoquant	0	1	2	3
3. N'arrête pas de bouger, gigote, se tortille	0	1	2	3
4. Oublie ce qu'il/elle a déjà appris	0	1	2	3
5. Dérange les autres enfants	0	1	2	3
6. S'oppose activement ou refuse de se conformer aux demandes de l'adulte	0	1	2	3
7. Toujours en mouvement, agit comme s'il était propulsé par un moteur	0	1	2	3
8. Faible en orthographe	0	1	2	3
9. Incapable de rester immobile	0	1	2	3
10. Rancunier ou vindicatif	0	1	2	3
11. Quitte son siège dans la classe ou dans d'autres situations où il devrait rester assis	0	1	2	3
12. Gigote des mains et des pieds ou se tortille sur son siège	0	1	2	3
13. Ne lit pas aussi bien que la moyenne des enfants de sa classe	0	1	2	3
14. Courte capacité d'attention	0	1	2	3
15. Réplique, s'obstine avec les adultes	0	1	2	3
16. Porte attention seulement à ce qui l'intéresse vraiment	0	1	2	3
17. A de la difficulté à attendre son tour	0	1	2	3
18. Manque d'intérêt pour le travail scolaire	0	1	2	3
19. Distractivité ou durée d'attention problématique	0	1	2	3
20. Crises de colère, comportement explosif, imprévisible	0	1	2	3
21. Court partout ou grimpe de façon excessive dans des situations où cela n'est pas approprié	0	1	2	3
22. Faible en arithmétique	0	1	2	3
23. Interrompt autrui ou s'impose (i.e. fait irruption dans la conversation ou les jeux d'autrui)	0	1	2	3
24. A de la difficulté à jouer ou à s'embarquer dans un loisir calmement	0	1	2	3
25. N'arrive pas à terminer ce qu'il a commencé	0	1	2	3
26. Ne suit pas les consignes jusqu'au bout et n'arrive pas à terminer ses devoirs (cela n'est pas dû à un comportement oppositionnel ni à une incapacité de comprendre les consignes)	0	1	2	3
27. Excitable, impulsif	0	1	2	3
28. Agité, toujours en mouvement	0	1	2	3

Annexe 3: Formulaire de demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative(202)

**DEMANDE D'ATU NOMINATIVE**

PDTAUT\_FOR038 V.05

Document à faxer à l'ANSM, au 01 55 87 36 12

**Patient**

NOM (3 prem. lettres)  PRENOM (2 prem. lettres)  Sexe  F  M Date de naissance (JJ/MM/AAAA)  Poids (en kg)

**Médicament (NOM ou DCI, dosage, forme pharmaceutique)**

Posologie  Durée de traitement

**Indication pour laquelle est demandée l'ATU**

- J'atteste que le patient ne peut pas être inclus dans un essai clinique en cours.
- **Le médicament figure dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM et le patient ne peut être traité dans le cadre de l'ATU de cohorte si elle existe :**
- J'atteste que la prescription répond aux critères d'octroi d'une ATU nominative pour ce médicament, tels que mentionnés dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande.
- La présente prescription ne répond pas à au moins un des critères d'octroi ou il n'existe aucun critère d'octroi mentionné dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande. Dans ce cas, justifier la demande ci-dessous.
- **Le médicament ne figure pas dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM : veuillez justifier la demande\*\* ci-dessous**

**\*\*Justification de la demande** (pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, données bibliographiques ...) Joignez toutes pièces utiles et le motif de refus de l'ATU de cohorte, le cas échéant.

En cas de renouvellement, les informations supplémentaires suivantes sont demandées :

Données relatives à l'efficacité du traitement instauré

Des effets indésirables ont-ils été observés ?  oui\*  non

\* si oui, précisez (nature, intensité, durée...)

\*Si oui, vous devez déclarer cet effet indésirable sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) (ou directement auprès de votre CRPV), ou selon les modalités du protocole d'utilisation thérapeutique, s'il existe.

Partie réservée au médecin prescripteur	Partie réservée au pharmacien de l'établissement de Santé
NOM <input type="text"/> Service <input type="text"/>	NOM <input type="text"/> Date, signature et cachet
RPPS <input type="text"/> Date, signature et cachet	Tél <input type="text"/>
Tél <input type="text"/>	Fax <input type="text"/>
Fax <input type="text"/>	Email <input type="text"/>
Email <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Initiation
	<input type="checkbox"/> Renouvellement N° ATU précédente <input type="text"/>

Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.

Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, veille à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE





**Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

## **TITRE**

### **PLACE DES MICRONUTRIMENTS DANS LA PRISE EN CHARGE DU TROUBLE DU DEFICIT DE L'ATTENTION CHEZ L'ENFANT**

---

#### **Résumé**

Alors que l'origine du Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité reste indéterminée, de nouvelles perspectives de prise en charge émergent. Il s'agira dans cette thèse d'étudier la place que jouent les micronutriments dans celle-ci, après avoir défini le TDAH et rappelé les théories concernant son origine, ainsi que sa prise en charge actuelle.

Nous verrons ainsi qu'en France, la prise en charge s'organise en deux temps : elle sera d'abord non pharmacologique, psychosociale, éducative et familiale selon les besoins de l'enfant, puis, en cas d'insuffisance ou d'échec de celle-ci, pharmacologique, avec un traitement par méthylphénidate, un psychostimulant. Hors, ce traitement, en plus d'être controversé, peut ne pas convenir ou ne pas être efficace chez tous les patients. C'est dans ce cadre que les compléments alimentaires ont montré un intérêt grandissant, aussi bien chez l'enfant que chez la femme enceinte, comme nous le verrons donc dans cette thèse.

---

## **TITLE**

### **ROLE OF MICRONUTRIENTS IN THE MANAGEMENT OF ATTENTION DEFICIT DISORDER WITH OR WITHOUT HYPERACTIVITY IN CHILDREN**

---

#### **Summary**

While the origin of Attention Deficit Disorder with or without Hyperactivity is still unknown, new prospects emerge concerning its medical care. In this thesis, we are going to study the role played by micronutrients, after defining ADHD and reminding theories about its origins but also its current medical care.

Thus, we will see that, in France, the medical care is organised in two parts : first, a non-pharmacological care, with psychosocial, educative, and familial care regarding the needs of the child, then, when it's not effective enough, a pharmacological care, with a treatment by methylphenidate, a psychostimulant. However, this treatment, besides being controverted, is not always effective or well tolerated by patients, and it's in that context that food supplements have shown a growing interest, in children as well as in pregnant women.

---

#### **Mots-clés**

Micronutriments – TDAH – Enfants – Attention – Méthylphénidate – Psychostimulants

---