



**HAL**  
open science

# La prise en charge nutritionnelle du trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'enfant

Clotilde Colinart

► **To cite this version:**

Clotilde Colinart. La prise en charge nutritionnelle du trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'enfant. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04291776

**HAL Id: dumas-04291776**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04291776>**

Submitted on 17 Nov 2023

**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.

**UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

---

ANNEE 2023

N°

# THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

**COLINART Clotilde**

**Née le 20 juin 1997 à Reims (Marne)**

---

présentée et soutenue publiquement le 27 janvier 2023

---

LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DU  
TROUBLE DÉFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC OU  
SANS HYPERACTIVITÉ (TDAH) CHEZ L'ENFANT

## JURY

Président : M. KALTENBACH Matthieu  
Directeur : Mme. FOULEY Aurélie  
Assesseur : Mme. COTEL Clémence

**UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

---

ANNEE 2023

N°

**THESE**

pour le

**DIPLÔME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**COLINART Clotilde**

**Née le 20 juin 1997 à Reims (Marne)**

présentée et soutenue publiquement le 27 janvier 2023

**LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DU  
TROUBLE DÉFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC OU  
SANS HYPERACTIVITÉ (TDAH) CHEZ L'ENFANT**

**JURY**

Président : M. KALTENBACH Matthieu  
Directeur : Mme. FOLEY Aurélie  
Assesseur : Mme. COTEL Clémence

## 2022-2023

M. R. LE NAOUR .....	DOYEN
MME F. REFFUVEILLE .....	VICE-DOYEN
M. S. DUKIC .....	VICE-DOYEN
M. B. FULBERT .....	VICE-DOYEN ÉTUDIANT

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

MME M-C. ANDRY.....	PHARMACIE GALENIQUE
M. A. BELJEBBAR .....	CHIMIE ANALYTIQUE
M. O. DEBARGE .....	DROIT PHARMACEUTIQUE
M. J. DEPAQUIT .....	PARASITOLOGIE
M. S. DUKIC.....	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
MME F. EDWARDS .....	PHARMACOTECHNIE
MME S. GANGLOFF .....	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M. D. GUILLAUME .....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. KALTENBACH.....	PHARMACOLOGIE
M. D. JOUET .....	BIOCHIMIE
MME C. LAVAUD .....	PHARMACOGNOSIE
M. R. LE NAOUR .....	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
M. J-M. MILLOT .....	CHIMIE ANALYTIQUE
M. H. MORJANI .....	BIOCHIMIE
M. I. NABIEV .....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. O. PIOT .....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. J-H. RENAULT .....	PHARMACOGNOSIE
M. D. SOCKALINGUM .....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
MME L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO .	BOTANIQUE

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER

M. B. AZZOUZ.....	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME C. MONGARET .....	PHARMACIE CLINIQUE
M. F. SLIMANO.....	PHARMACOLOGIE
MME C. TOURNOIS-HIRZEL .....	HEMATOLOGIE

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. A. ALABDULMAGID.....	BOTANIQUE
MME H. BERBER.....	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BOURGUET.....	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BUACHE.....	BIOLOGIE MOLECULAIRE
MME M. CALLEWAERT.....	PHARMACIE GALENIQUE
MME M. COCHARD.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. COLIN.....	MICROBIOLOGIE
M. G. COLLIN.....	BIOLOGIE MOLECULAIRE
M. C. DENHEZ.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME A. FOULEY.....	TOXICOLOGIE
M. S. GERARD.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. C. GOBINET.....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. P. LAMEIRAS.....	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE ANALYTIQUE
M. B. LAMKHIQUED.....	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
MME H. MARTY.....	PHARMACOLOGIE
MME C. MILLOT.....	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME F. REFFUVEILLE.....	MICROBIOLOGIE
M. S. REMY.....	PHARMACOGNOSIE
M. C. SABY.....	BIOCHIMIE
MME E. SERRUROT-MILLEROT.....	TOXICOLOGIE
MME A. TRUSSARDI-RENIER.....	BIOLOGIE CELLULAIRE

### ENSEIGNANTS DU SECOND DEGRÉ

MME S. UMARJIKAR.....	ANGLAIS
M. F. RANDRIANAMBININTSOA.....	PARASITOLOGIE

### ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

MME A. AL ASSAAD.....	CHIMIE ANALYTIQUE
M. C-E. CARTERET.....	PHARMACIE GALENIQUE
M. L. DOUDET.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME N. MEKARNIA.....	PARASITOLOGIE

### ADMINISTRATION

MME V. BRULE PINTAUX.....	CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS
MME O. DUFOSSE.....	CHEF DU SERVICE SCOLARITE
MME E. KREMER.....	CONSERVATEUR DE BIBLIOTHEQUE
MME A. DE OLIVEIRA.....	ACCUEIL SCOLARITE
M. E. DELARBRE--MATHE.....	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME M. DEPIT.....	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
M. A. FRIHA.....	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME K. HACHIN.....	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME S. VAYEUR.....	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

Au Professeur Matthieu Kaltenbach,

Professeur de Pharmacologie à l'UFR de Pharmacie de Reims,

Un grand merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, et de nous faire l'honneur de votre présence lors de sa soutenance.

Au Docteur Aurélie Fouley,

Maître de conférences en Toxicologie à l'UFR de Pharmacie de Reims,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, merci pour vos conseils, votre disponibilité, vos corrections et votre travail appliqué tout au long de la rédaction, et enfin, un grand merci pour la confiance que vous m'avez accordée dans la réalisation de ce travail, ainsi que de nous faire l'honneur de votre présence lors de la soutenance.

Au Docteur Clémence Cotel,

Pharmacien d'officine à Warcq,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury, merci pour le temps passé à la relecture de cette thèse et pour les conseils apportés lors de la préparation de la soutenance. Enfin, un grand merci d'avoir largement contribué à me donner l'envie de devenir pharmacien, et pour la confiance accordée lors de mon premier remplacement en officine.

Merci à tous les professeurs que j'ai pu rencontrer au cours de mes études de pharmacie, merci pour la richesse des enseignements prodigués tout au long de nos études, qui contribuent aujourd'hui à notre épanouissement dans ce métier. Forts de toutes ces connaissances, nous sommes maintenant à même de servir et conseiller au mieux le patient.

À toutes les équipes des pharmacies de Laon, de Rimogne, de Schmit et de République, merci de m'avoir formée et de participer chaque jour à faire grandir ma passion pour l'officine,

À Anne-Isabelle et Hervé, mes parents, merci de m'avoir toujours encouragée, soutenue et entourée tout au long de ma scolarité, de n'avoir rien négligé pour que je réussisse au mieux : des aller-retours à Joseph Servas aux longues heures de devoirs, je ne vous remercierai jamais assez pour tous vos efforts, j'espère que vous serez fiers,

À Aliénor et Alix, mes sœurs, mes piliers, merci pour tout, vous êtes si essentielles à mon équilibre et à ma réussite, merci pour votre soutien durant ces années,

À Pierre, mon grand-père, parti trop tôt pour assister à ma thèse, mais qui en était très fier, et dont la personnalité courageuse m'a inspirée tout au long de la rédaction de ce travail,

À Alice mon binôme, ma dentiste, merci d'avoir été là à chaque étape de notre parcours scolaire et universitaire, de m'avoir donné à la fois l'envie d'être pharmacien et la force d'y arriver, ensemble on a réalisé nos objectifs, non sans peine mais avec une grande fierté,

À Victoire, mon amie de toujours, comme une sœur, merci d'être toujours là,

À Césarine, Alice, Pauline et Anne-Charlotte, le quintuor, merci pour votre amitié si précieuse, votre soutien sans failles, de Lyon au Touquet en passant par Amiens,

À mes amis de toujours, Alan, Anne-Charlotte, Aymeric, Charlotte, François, Gladys, Guillemette, Hubert, Jean, Klervi, Noémie, Océane, Thibeault, Thomas, les douze, merci d'être toujours là à chaque étape de nos vies,

À Louis, merci pour ton soutien, tes encouragements et tes conseils précieux,

À Selma, mon binôme à la fois de TP et de soirées, essentielle à ma réussite,

À Lucie, Alice, Annabelle et Théophile, la team P1, merci d'avoir été une équipe solide sur laquelle j'ai pu compter pour cette première année difficile, sans regrets car elle nous a permis aujourd'hui d'être tous des soignants,

À mon parrain, Jacques et à ma filleule Eugénie,

À mes amis de pharma, Constance, Manon, Amandine, Océane, Laurène, Esther, Guillaume, Valentin et à tous les autres, merci pour toutes ces années de travail mais aussi et surtout pour tous ces moments inoubliables comme les pots, les soirées et les galas passés ensemble,

Enfin, à tous les enfants, adolescents et adultes souffrant de TDAH, à leurs parents, leur famille, leur entourage, aux soignants et aux enseignants confrontés à ce trouble, cette thèse vous est dédiée avec l'espoir de vous éclairer sur les différentes alternatives nutritionnelles disponibles.

Les opinions exprimées dans cette thèse n'engagent que son auteur et en aucun cas  
l' UFR de Pharmacie de Reims.

## INTRODUCTION

Le sujet de cette thèse concerne cet enfant « agité », « turbulent », « monté sur ressorts », « inattentif » et même « agaçant ». Cet enfant qui sera d'abord qualifié de mal éduqué par ses parents mais qui en réalité souffre d'un trouble : le Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité TDAH.

Aujourd'hui, la majorité des adultes a déjà entendu parler du TDAH, trouble largement relayé dans les médias et la presse. Cependant, à moins d'y être personnellement ou professionnellement confronté, la plupart des personnes ne connaissent pas réellement ce trouble.

Le Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité est un trouble neuro-développemental complexe apparaissant durant l'enfance et se poursuivant fréquemment de l'adolescence jusqu'à l'âge adulte.

Ce trouble repose sur une triade de symptômes caractéristiques : le déficit de l'attention, l'hyperactivité et l'impulsivité auxquels sont fréquemment associés de nombreux autres symptômes appelés comorbidités, s'exprimant ou non et à différents degrés, selon les patients, rendant ainsi le trouble très complexe et hétérogène.

Sa prévalence mondiale est estimée à environ 5,29%. En France, elle est estimée entre 3,5 et 5,6% chez les enfants de 6 à 12 ans. Le TDAH est donc largement répandu dans la population. Il est d'ailleurs l'un des premiers motifs de consultation en psychopathologie de l'enfant.

À l'heure actuelle, l'étiologie du TDAH n'est pas clairement élucidée mais il a été reconnu que ce trouble résulte d'une combinaison de facteurs multiples qui s'additionnent sans forcément avoir de lien entre eux (facteurs génétiques, neurologiques, environnementaux, biochimiques...).

Le diagnostic de ce trouble est difficile et sa prise en charge est multidisciplinaire. Elle repose sur des psychothérapies alliant, si besoin, un traitement médicamenteux.

En France, une seule molécule est disponible pour le traitement médicamenteux du TDAH. Il s'agit du méthylphénidate qui n'est utilisable qu'à partir de 6 ans. Néanmoins, cette molécule, apparentée aux amphétamines fait débat en raison de ses nombreux effets indésirables, de sa tolérance médiocre et de son potentiel de dépendance conduisant de nombreux parents et patients à rechercher des alternatives.

Avec sa prévalence élevée dans la population, le TDAH est aujourd'hui un réel problème de santé publique. En effet, ce trouble et les symptômes qui lui sont associés sont lourds de conséquences. L'enfant TDAH a plus de risque de se retrouver en échec scolaire, il a moins de chances d'accéder aux études supérieures que ses pairs. Au niveau social, ses difficultés d'adaptations le conduisent à des conflits voire à un isolement. Ces différents problèmes peuvent entraîner des comportements à risque chez celui-ci, une grande souffrance personnelle et une diminution de sa qualité de vie. L'impact retentit également sur le reste de la famille engendrant des difficultés pour les parents et la fratrie.

L'impact du TDAH, son importance dans la population ainsi que les réticences autour du seul traitement pharmacologique disponible expliquent l'intérêt de la recherche d'alternatives pour prendre en charge ce trouble chez l'enfant. Parmi ces alternatives, la nutrition est une solution prometteuse car elle est naturelle, facilement utilisable et peu coûteuse.

C'est à travers l'étude des différentes étiologies du TDAH ou encore celle du mécanisme d'action du traitement pharmacologique qu'il a été possible de distinguer diverses pistes sur lesquelles l'approche nutritionnelle peut agir.

L'objectif de cette thèse est donc une mise en lumière des solutions qui peuvent être apportées par l'approche nutritionnelle pour la prise en charge du TDAH chez l'enfant. Cette approche va alors venir remplacer, compléter ou encore renforcer le traitement médicamenteux. Elle apporte également des solutions qui dépassent le mécanisme d'action du méthylphénidate.

La prise en charge nutritionnelle présentée dans ce travail s'articule autour de trois grands axes : la restauration des déficits en neurotransmetteurs, l'amélioration du fonctionnement du cerveau et l'élimination des facteurs de risque.

Des propositions de solutions nutritionnelles, alimentaires ou des exemples de compléments alimentaires et de plantes intéressantes vont être présentées. Celles-ci

feront suite à l'explication des mécanismes étiologiques en jeu et aux études qui ont été menées sur ces sujets.

Ce travail a donc été élaboré afin d'éclairer les patients, parents ainsi que les professionnels de santé sur les solutions nutritionnelles aujourd'hui utilisables dans la prise en charge du TDAH chez l'enfant.

## 1. LE TDAH

### 1.1 Historique

Dès le début du XIXème siècle, des ouvrages pour enfants évoquent des comportements ressemblant au TDAH. (1)

En 1817, en France, l'auteur Pierre Blanchard publie l'histoire de « Touche-à-tout », un enfant distrait, passant rapidement d'une activité à une autre, sans crainte du danger ni des punitions.

Puis le psychiatre allemand Heinrich Hoffman publie en 1844 un poème racontant l'histoire de « *Zappel-Philipp* » qui est un enfant ayant un comportement de type « hyperactif » ressemblant fortement à celui de « Touche-à-tout ». Il met l'accent sur l'incapacité de cet enfant à rester assis en dépit des réprimandes de ses parents. (2) Il faut attendre 1897 pour voir apparaître les premières descriptions cliniques des symptômes du TDAH.

C'est le neurologue et aliéniste français Désiré Magloire Bourneville qui est le premier à décrire cliniquement l'instabilité psychomotrice chez les enfants en des termes précis dans son livre *Le traitement médico-pédagogique des différentes formes d'idiotie*. Il évoque une « mobilité exubérante », « ne restent en place nulle part », une « indifférence aux observations », « la désobéissance et l'indiscipline ». (1,2)

En Grande-Bretagne, le pédiatre anglais George Still va être le premier à émettre l'hypothèse selon laquelle l'hyperactivité pouvait être d'origine organique (anatomique) en s'appuyant sur l'observation d'enfants ayant subi des traumatismes crâniens (1902). Il présente les cas de vingt enfants présentant des symptômes d'impulsivité, de troubles de l'attention et des problèmes d'apprentissage. Il évoque les notions de « conditions psychiques anormales chez l'enfant » et de « perte de contrôle moral ». Il précise qu'il n'y a pas d'atteinte de l'intelligence générale et émet les premières

hypothèses neurologiques de ce qui est appelé de nos jours le TDAH. Ses travaux ont abouti au concept de « Brain Damage Syndrom ». (1–3)

Par ailleurs, une épidémie historique frappa l'Europe dans les années 1920 : l'épidémie d'encéphalite de Von Economo (qui tire son nom du neurologue autrichien : le Docteur Constantin Von Economo, le premier à avoir décrit la maladie). Cette encéphalite corrobora l'hypothèse précédente car il fut constaté quinze ans après l'épidémie que des lésions neurologiques consécutives à cette encéphalite conduisaient à des cas d'hyperactivité.

Dans cette logique, il fut désormais admis que diverses causes neurologiques pouvaient être à l'origine de ces troubles comportementaux (traumatismes crâniens, épilepsie, infections ...) Néanmoins, ces traumatismes pouvaient être plus ou moins graves voire insignifiants ou même absents, pour cette raison la dénomination de « Minimal Brain Damage » (atteinte cérébrale mineure) fut préférée à celle de « Brain Damage Syndrom ». Et bien des années plus tard en 1960, ce terme sera à son tour remplacé par celui de « Brain Damage Dysfunction » (dysfonctionnement cérébral mineur) car il ne sera jamais formellement prouvé que des lésions seraient les seules à être à l'origine de ce trouble. (1–3)

S'appuyant sur l'ensemble de ces données, le médecin et psychologue français Henri Wallon va aller plus loin en associant à la dimension organique la dimension psychique et environnementale. Selon lui, pour appréhender au mieux ces troubles, il faut faire la synthèse des deux volets organique et psycho- environnemental. (2)

C'est cette approche combinant les deux volets qui va être adoptée et développée par les Anglo-Saxons. C'est d'ailleurs à partir de ce moment-là que des divergences entre les Anglo-Saxons et les Français vont apparaître. Cela aboutira dans les années 50 à la confrontation de deux visions :

- **La vision américaine** qui va dès lors s'attacher à étudier, outre les causes psychiques, les ressorts anatomiques et neurologiques de ce trouble que les Anglo-Saxons vont mettre en avant. Léon Eisenberg, pédopsychiatre américain, va quant à lui parler de « syndrome hyperkinétique » dont l'origine serait une séquelle neurologique.
- **La vision française**, laquelle influencée par la psychanalyse en plein essor, va s'appuyer essentiellement sur les problèmes psychologiques de l'enfant. Ainsi, Serge Lebovici, psychiatre et psychanalyste français insiste sur les séquelles psychiques chez des enfants victimes de traumatismes sévères qui peuvent

conduire à une instabilité. A partir de ce postulat, certains psychanalystes dont le pédiatre anglais Donald W. Winnicott affirment que les enfants hyperactifs utiliseraient l'hyperactivité comme un moyen pour se défendre des affects (émotions) qui les feraient souffrir. C'est ce que les psychanalystes appellent la « pathologie du lien ». (1-3)

Ces positions divergentes marquent le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux DSM-II 1968 qui décrit l'hyperactivité à la fois comme un trouble organique et comme un trouble du comportement.

A partir des années 80, un changement apparaît : les nouveaux travaux réalisés au Canada notamment, s'attachent à décrire davantage les manifestations que l'origine même du trouble. Ceci va déboucher sur l'émergence de trois symptômes majeurs à savoir l'inattention, l'impulsivité et l'hyperactivité et sera à l'origine de ce qui s'appellera en 1980 dans le DSM-III : « Attention Deficit Disorder (ADD) » (Trouble Déficit de l'Attention). Le déficit de l'attention est alors mis en avant, l'hyperactivité reléguée au second plan.

En 1994, le DSM-IV place les deux manifestations du trouble au même niveau ; il est question alors de « ADHD » (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) soit trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.

Actuellement, ce trouble est retrouvé sous le nom de trouble de déficit de l'attention / hyperactivité ou TDA/H dans le DSM-V ou de trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité dans la Classification Internationale des Maladies CIM-11.

Ces différentes dénominations dans les différents DSM montrent combien il est difficile de proposer une définition claire et précise de ce trouble.

Néanmoins, les progrès réalisés dans les moyens d'investigation et notamment en imagerie cérébrale ont permis d'observer des différences entre le cerveau des enfants souffrant d'hyperactivité et celui des enfants témoins. (1-3)

Cela explique le recours à certaines substances pharmaceutiques pour corriger les effets de ce trouble. En 1937, déjà, Charles Bradley, pédiatre américain, convaincu de l'origine neurologique du trouble, reconnaissait à la benzèdrine, une « action paradoxale ». Cette amphétamine agirait de façon positive en réduisant les symptômes du TDAH et permettrait aux enfants traités avec celle-ci d'améliorer de façon significative leurs résultats scolaires et émotionnels.

A sa suite, Léandro Panizzon synthétisa en 1944 le méthylphénidate (RITALINE®) ouvrant ainsi la voie à la prise en charge médicamenteuse. (1–3)

A la lumière de ces avancées, parfois contradictoires, il est évident que la recherche doit se poursuivre dans tous les domaines pour mieux comprendre le TDAH afin de faciliter son diagnostic et d'en optimiser sa prise en charge.

## 1.2 Épidémiologie

La prévalence du TDAH en France est estimée entre 3,5 et 5,6% chez les enfants de 6 à 12 ans. Cette estimation résulte de l'enquête téléphonique française menée par le docteur Michel Lecendreux et ses collègues en 2011 sur un total de 1012 foyers ayant un ou plusieurs enfants âgés de 6 à 12 ans.

Cette étude précise aussi que la majorité de ces enfants TDAH étaient de sexe masculin (2,2% de filles pour 4,7% de garçons).

Elle rapporte également que 45,5% d'entre eux avaient une dominante du sous-type « trouble de l'attention », 35,9% présentaient la dominante « hyperactivité-impulsivité » et enfin, 17,6% étaient de type « mixte » avec combinaison des deux dominantes à des degrés similaires. (4)

Cette prévalence française est très proche de la prévalence mondiale estimée à 5,29% d'après une méta-analyse conduite par Polanczyk et ses collaborateurs en 2007. Celle-ci s'appuyait sur 102 études épidémiologiques concernant 171 756 patients du monde entier. Dans cet article, les auteurs relèvent aussi une grande variabilité de prévalence entre les différents pays qu'ils expliquent comme étant liée à l'hétérogénéité méthodologique du diagnostic utilisé suivant le pays.

Ces auteurs mettent également en évidence un sexe ratio à tendance masculine. (5) Bien qu'il soit beaucoup plus fréquent pendant l'enfance, le TDAH persiste à l'âge adulte dans environ 50% des cas. (6)

Enfin, malgré l'importance croissante de ce trouble dans la société (surtout d'un point de vue médiatique) qui lui attribue une image de « maladie récente », les données de littérature s'accordent à dire que la prévalence du TDAH est stable depuis les 30 dernières années. (1)

### 1.3 Hypothèses étiologiques

À ce jour, l'étiologie du TDAH n'est pas clairement définie. Aucun facteur précis n'a été mis en cause et les recherches tendent à soutenir l'hypothèse que ce trouble résulte de causes multiples qui s'associent sans avoir de liens entre elles.

Le TDAH serait donc le résultat d'une combinaison de différents facteurs : génétiques, biochimiques, neurologiques et environnementaux. (1,7)

#### 1.3.1 Facteurs génétiques

Afin d'évaluer la contribution de la génétique dans l'apparition du TDAH, de nombreux travaux ont été effectués.

Les études sur les familles ont montré une incidence plus élevée du TDAH dans certaines familles avec un taux d'héritabilité variant entre 0,5 et 0,98 selon les études. Les études sur les jumeaux ont mis en évidence une plus grande incidence chez les jumeaux monozygotes (dont le génome est identique entre 50 et 100%) que chez les dizygotes (qui partagent entre 30 et 50% de leur génome). Les résultats d'une revue de littérature de Faraone parue en 2005 qui portait sur 20 études de jumeaux estime l'héritabilité du TDAH à 76%. (1,8)

Enfin, les études d'adoption, permettant de différencier la contribution des parts génétiques et environnementales montrent une surreprésentation du TDAH chez les parents biologiques par rapport aux parents adoptifs d'un enfant hyperactif. (8)

Récemment, un autre argument en faveur de la génétique a été étudié dans le TDAH. La Variation du Nombre de Copies (CNV) est une mutation génétique fréquente avec des gènes entiers recopiés et répétés plusieurs fois. Une étude a montré une fréquence plus élevée de ces CNV chez les patients TDAH incriminant encore la génétique dans ce trouble. (8)

Concernant la génétique moléculaire, les recherches ont mis en évidence 7 gènes candidats associés principalement aux voies métaboliques de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine. (1,7)

Ces associations concernent principalement les récepteurs dopaminergiques D4 et D5, ainsi que le transporteur de la dopamine DAT1.

D'autres observations concernent le gène de la  $\beta$ -hydroxylase (qui convertit la dopamine en noradrénaline), les gènes 5HTT et HTR1B de la sérotonine et le gène de la protéine synaptosomale SNAP-25 (essentielle au déplacement des neurotransmetteurs dans la fente synaptique).

Enfin, les études sur le génome entier ont identifié une région du génome (16q23.1) susceptible d'être incriminée dans le TDAH. (8)

### 1.3.2 Facteurs biochimiques

L'étiologie biochimique du TDAH a été proposée comme étant liée à des taux faibles de catécholamines (noradrénaline et dopamine) et de sérotonine dans certaines zones du cerveau. Il s'agit notamment des zones impliquées dans les processus attentionnels et dans les facultés de concentration. Or, ces différents neurotransmetteurs (catécholamines et sérotonine) seraient indispensables à l'activation de ces zones. (7,9,10)

Récemment, des études ont également mis en évidence des anomalies du glutamate/glutamine (voie du GABA) et de la créatinine. (7,9)

Il a été proposé qu'une des interprétations de l'interaction entre les systèmes glutamatergiques et dopaminergiques serait un facteur pathogénique clé dans le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. (7,9)

La pharmacologie du traitement principal du TDAH, le métylphénidate (MPH) semble également soutenir ce postulat.

En effet, bien que le mécanisme d'action précis du MPH ne soit pas encore connu avec certitude (7), il offre des résultats convaincants sur la réduction des symptômes du TDAH, exerçant son effet par une inhibition de la recapture des monoamines (noradrénaline et dopamine), augmentant ainsi les concentrations de ces neurotransmetteurs dans les parties synaptiques et extrasynaptiques. (11)

Ces résultats sur les symptômes du TDAH mettent donc en évidence un rôle potentiel des neurotransmetteurs dans l'étiologie du TDAH.

Dans le cadre de ce travail, il sera montré que l'approche nutritionnelle peut offrir par la supplémentation, une restauration de ces déficits en neurotransmetteurs par un apport en précurseurs des voies de la dopamine et de la sérotonine ainsi que des différents cofacteurs nécessaires à ces voies.

### 1.3.3 Facteurs neurologiques

En ce qui concerne les données neurobiologiques, les avancées scientifiques dans les domaines de l'imagerie ont permis la mise en évidence d'altérations structurales dans certaines régions cérébrales et réseaux neuronaux notamment dans le cortex préfrontal. (1,7)

Les études mentionnent un retard de maturation de certaines zones du cerveau ou encore une quantité plus importante du transporteur dopaminergique DAT.

Des hypo ou hyper-activations de certaines régions du cerveau expliquent de nombreux symptômes du TDAH. (1,7)

Quant aux données neuropsychologiques, plusieurs hypothèses sont proposées comme des déficiences dans certaines fonctions exécutives comme l'inhibition de la réponse, un dysfonctionnement dans les processus attentionnels, des difficultés de mémoire à court terme ou encore des altérations dans les fonctions exécutives cognitives. (1)

De nombreuses autres théories étiologiques neuropsychologiques ont été émises depuis plusieurs années comme le modèle théorique de Barkley orienté sur le déficit des fonctions exécutives. Puis le modèle alternatif de l'« aversion pour le délai » a été proposé plus tard, expliquant quant à lui, que les symptômes d'hyperactivité, d'impulsivité et d'inattention seraient une réponse comportementale visant à « fuir le délai ». (1)

Ces hypothèses neurologiques ne font pas l'objet d'une présentation exhaustive dans le cadre de cette thèse car elles n'apportent que peu d'éléments pour le sujet principal : l'approche nutritionnelle.

### 1.3.4 Facteurs environnementaux

#### 1.3.4.1 *Facteurs de risque prénataux*

La littérature fait mention de nombreux facteurs de risques associés au TDAH lors de la grossesse.

Parmi ces facteurs de risque prénataux, le tabac est celui ayant retenu le plus d'attention. Dans leur revue de littérature publiée en 2003, Linnet et al, ont étudié 24 études menées entre 1973 et 2002 sur les effets du tabagisme maternel pendant la

grossesse. Ils rapportent que l'ensemble de ces études montre une augmentation du risque de TDAH chez l'enfant suite à une exposition au tabac *in utero*. (12). Une étude cas-témoins rétrospective publiée en 2002 par Mick et ses collaborateurs indique par ailleurs que les enfants TDAH étaient 2,1 fois plus susceptibles d'avoir été exposés au tabac *in utero* que les témoins. (13)

Cette même étude, de Mick et al, rapporte également que par rapport aux témoins, les enfants TDAH étaient 2,5 plus susceptibles d'avoir connu une exposition à l'alcool lors de la grossesse. (13)

D'après l'expertise de la Haute Autorité de Santé (HAS), d'autres facteurs prénataux sont cités car ils pourraient être liés à des risques plus importants de TDAH. Ainsi, s'appuyant sur des études, elle rapporte qu'un stress, une pression artérielle élevée chez la mère pendant la grossesse, certaines infections (virales) chez celle-ci seraient susceptibles d'augmenter le risque de TDAH de l'enfant à naître. (1)

L'étude de Liew et al. publiée en 2014 révèle par ailleurs que l'utilisation de paracétamol pendant la grossesse pourrait accroître le risque de survenue de TDAH chez l'enfant. (14)

Il a également été suggéré qu'une carence en iode chez la mère pendant la grossesse impacterait le développement neurologique de l'enfant à naître. Une étude prospective italienne conduite par Vermiglio et al en 2004 a mis en évidence une déficience en iode lors de la grossesse chez les mères d'enfants TDAH. Cette déficience aurait, selon ces auteurs, un impact sur le développement cérébral du fœtus. Ils rapportent également une corrélation entre le TDAH et le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (SRHT), en s'appuyant sur l'observation d'une prévalence extrêmement élevée de TDAH (70%) chez les enfants souffrant de SRHT. (15)

#### 1.3.4.2 Facteurs de risque périnataux

Toujours selon l'expertise de la HAS, certains facteurs survenant lors de la naissance peuvent augmenter le risque de survenue d'un TDAH chez l'enfant. Il aurait ainsi été observé une corrélation entre le TDAH et une naissance prématurée et/ou un faible poids de naissance. (1)

#### *1.3.4.3 Facteurs de risque postnataux*

Concernant les facteurs de risque postnataux ou survenant pendant la petite enfance, la revue de Millichap publiée en 2008 fait état d'une relation entre le TDAH et des traumatismes crâniens ou cérébraux, des infections telles que des méningites ou encéphalites ou des troubles métaboliques et endocriniens. (16)

Une autre hypothèse étiologique concerne le stress oxydant. Une étude menée par Dvorakova et al en 2007 a observé un statut antioxydant total faible chez les enfants TDAH ainsi que des dommages oxydatifs de l'ADN plus élevés chez ces enfants qu'en population générale. (17)

#### *1.3.4.4 Facteurs de risque d'origine traumatique et affective*

Selon la HAS, les enfants en grande souffrance affective présenteraient un risque accru de développer un TDAH. Pour étayer cette hypothèse, la HAS s'appuie sur des études concernant des enfants ayant vécu des privations affectives précoces (séparation des parents, placement en famille d'accueil ou en orphelinat) et livrés à une grande solitude. Ils peuvent également avoir été victimes de maltraitance ou d'abus sexuels. (1)

#### *1.3.4.5 Contaminants environnementaux*

Un lien a été suggéré entre le TDAH et l'exposition prénatale et postnatale de l'enfant à certains métaux lourds. Il s'agit notamment du plomb, de l'aluminium, du mercure ou du cadmium. D'autres contaminants, comme les solvants, les pesticides, les polychlorobiphényles (PCB), d'ailleurs quasiment omniprésents dans l'environnement sont souvent incriminés. (18)

L'hypothèse établissant un lien entre le TDAH et ces substances se fonde sur l'effet néfaste de ces contaminants notamment au niveau cérébral. Le plomb est la substance ayant retenu le plus d'attention. La revue de littérature de Eubig et al publiée en 2010 s'est en effet concentrée sur l'hypothèse du plomb ainsi que des PCB comme facteurs de risques dans le développement du TDAH. Ils ont observé un lien entre l'exposition à ces substances chez l'enfant (et chez l'animal) et une augmentation de la sévérité de certains symptômes caractéristiques du TDAH ; Ils relatent ainsi une

augmentation de l'inattention et des déficits dans les fonctions exécutives. Ils insistent sur le fait que la totalité des études examinées dans leur revue démontre qu'un risque peut être entraîné par ces substances sur le développement neurologique de l'enfant. (19)

#### 1.3.4.6 *Mode de vie et alimentation*

Parmi les facteurs environnementaux, l'alimentation occupe une place importante. Ce travail s'attache à étudier la prise en charge nutritionnelle du TDAH chez l'enfant. Il paraît alors évident que ces différentes hypothèses étiologiques relatives à l'alimentation constituent le fondement sur lequel s'appuieront certaines des stratégies de prise en charge nutritionnelle. De ce fait, ces hypothèses, présentées ci-dessous seront approfondies dans la partie II (approche nutritionnelle) : (9,10,20)

#### **Hypersensibilités, allergies et intolérances alimentaires :**

- Hypersensibilité aux additifs, colorants, conservateurs, salicylates, phosphates
- Intolérances spécifiques (ex gluten, lait de vache)
- Hypersensibilité aux sucres raffinés

#### **Carences nutritionnelles :**

- Carences minérales
- Carences vitaminiques
- Carences en acides gras et phospholipides
- Carences en acides aminés

#### **Déséquilibres alimentaires :**

- Régimes pauvres en protéines, riches en glucides

### 1.4 La clinique

La clinique du TDAH repose sur la présence persistante d'une triade de symptômes caractéristiques associés fréquemment à d'autres symptômes appelés « comorbidités ».

Cette triade se compose d'un déficit de l'attention, d'une hyperactivité et d'une impulsivité.

Ces symptômes doivent exister dans plusieurs situations différentes (milieu scolaire, familial...) et doivent être apparus pendant l'enfance.

Cette clinique symptomatique se distingue de la « normalité » par son retentissement négatif au niveau social ou scolaire et par son caractère invalidant.

#### 1.4.1 Le déficit de l'attention

Le déficit de l'attention est l'un des piliers les plus importants du TDAH.

L'attention est le processus neurophysiologique complexe permettant à l'enfant son orientation dans son environnement et lui permettant d'apporter des réactions adéquates par rapport aux situations grâce à la filtration des stimuli appropriés.(3)

La notion de « trouble de l'attention » s'observe alors quand les capacités d'adaptation et/ou de filtration sont dépassées. (7)

Le processus attentionnel repose sur deux dimensions : l'intensité et la sélectivité.

- L'intensité se caractérise par la notion d'attention soutenue qui permet le maintien de l'attention sur des périodes relativement longues.
- La sélectivité ou attention sélective permet de trier les différentes données externes disponibles en sélectionnant ce qui est pertinent et en écartant les autres éléments. (3)

Ainsi, l'inattention de ces enfants est définie comme anormale par rapport à leur âge. Elle est caractérisée par une défaillance dans la prise d'informations, un manque de persévérance, et une incapacité à maintenir un effort sur une longue durée.

L'enfant TDAH est distrait, rêveur, étourdi, n'écoute pas ou ne respecte pas les consignes, et peine à s'organiser ou à anticiper.

Ces différents comportements posent évidemment des problèmes au niveau scolaire et social.

Il est à noter par ailleurs que le déficit attentionnel est souvent plus fréquent chez les filles que chez les garçons. (6)

#### 1.4.2 L'hyperactivité

L'hyperactivité est l'exagération marquée d'un comportement normalement attendu selon l'âge de l'enfant.(3) C'est une agitation motrice excessive inappropriée aux situations, désordonnée et dénuée de toute efficacité. (3,6) Ce comportement vient alors entraver le fonctionnement de l'enfant dans sa globalité. Cette agitation se manifeste de jour comme de nuit.

En plus d'une hyperactivité dans les mouvements, il existe également une hyperactivité cognitive. Les enfants passent alors d'un sujet à un autre très rapidement sans forcément qu'il y ait de lien entre les deux sujets.

Ces enfants sont souvent décrits comme : « turbulents », « ayant la bougeotte » ou « montés sur ressorts ». Ils bavardent, courent partout, sont incapables de rester assis. Cependant, ils ne se rendent pas compte de cet excès de comportement et sont souvent dans l'incapacité d'y remédier. (3,6)

### 1.4.3 L'impulsivité

L'impulsivité est l'incapacité d'inhibition d'une action immédiate, qu'elle soit verbale ou motrice, sans réflexion quant aux conséquences ou aux risques qu'elle peut entraîner. Cette impulsivité pourrait résulter d'une intolérance à la frustration ou d'une envie de récompense immédiate.

L'enfant présente alors un comportement perturbateur, il s'impose, est impatient, prend des décisions immédiatement sans prendre le temps de réfléchir, répond trop rapidement aux sollicitations.

Il est incapable d'imaginer les conséquences à long terme de ses actes et manque souvent de censure au niveau social.

L'enfant interrompt les autres, n'attend pas son tour ce qui conduit à de nombreux conflits ou punitions de son entourage. Mais il n'apprend pas de ses erreurs.

L'impulsivité l'expose alors à des actions précipitées souvent dangereuses pour lui-même ou pour les autres et peut l'amener à se faire rejeter socialement. (3,6)

De cette triade émerge trois sous-types différents selon la prédominance marquée d'un ou plusieurs symptômes chez l'enfant :

- Le sous-type inattentif avec une dominante du déficit de l'attention. Elle concernerait 45,5% des enfants TDAH en France d'après l'étude Lecendreau en 2011.
- Le sous-type hyperactif-impulsif avec une prédominance des symptômes de l'hyperactivité et de l'impulsivité, concernant 35,9% des patients d'après cette même étude.

- Le sous-type mixte ou « combiné » où les trois dimensions cliniques s'expriment à des degrés d'intensité similaires. Il se retrouve chez 17,6% des enfants TDAH toujours d'après la même étude. (4,6)

### 1.5 Les comorbidités

Dans le TDAH, une association de comorbidités est fréquemment retrouvée. (1) Ainsi, plus de deux tiers des enfants atteints de TDAH présenteraient des comorbidités associées (21,22) et environ la moitié de tous les enfants diagnostiqués TDAH ont au minimum deux comorbidités. (1)

La recherche de ces comorbidités doit systématiquement être mise en œuvre lorsque le diagnostic est posé car elles vont conditionner la stratégie de prise en charge étant donné qu'elles rendent le tableau clinique encore plus complexe. (1,21)

En effet, un enfant TDAH présentant une ou plusieurs comorbidités a un pronostic ou une évolution moins favorable que l'enfant TDAH sans comorbidités. (1,21)

Le tableau clinique comorbide n'est cependant pas figé dans le temps, il varie en fonction de l'âge et du stade développemental. (1,21)

Lors de la petite enfance, ce sont les troubles de l'opposition avec provocation (TOP) ainsi que les troubles du langage qui prédominent. Vers l'adolescence ce seront davantage les tics, les troubles anxieux, troubles de l'humeur et les conduites addictives qui vont être observés plus fréquemment. (21)

Mais quel que soit l'âge, le trouble spécifique des apprentissages se retrouve chez de nombreux enfants TDAH (jusqu'à 70% des cas) qui ne souffrent pourtant d'aucune incapacité intellectuelle. (1,21)

Parmi ces troubles comorbides, **le trouble de l'opposition avec provocation (TOP)** se retrouve très fréquemment de façon concomitante avec les TDAH. La prévalence de cette comorbidité dans le TDAH varie entre 25 et 75% des cas selon les études.

Le TOP se caractérise par une négativité, une hostilité ou encore une provocation persistante chez l'enfant avec un tempérament colérique et irritable.

Le TOP est souvent associé à un autre trouble du comportement comorbide dans le TDAH : le trouble des conduites.

**Le trouble des conduites (TC)** se manifeste donc plus tard, souvent vers l'adolescence même s'il peut survenir déjà chez l'enfant. La prévalence du TC dans le TDAH est élevée, il concerne plus de 30% des cas de TDAH.

Les troubles des conduites sont des comportements violents répétitifs accompagnés de violations des règles compliquant gravement le tableau clinique du TDAH.

De nombreux **troubles de l'humeur** sont également associés au TDAH. Jusqu'à 30% des enfants TDAH présentent **des troubles dépressifs**. Ceux-ci peuvent notamment être la conséquence des nombreux échecs auxquels ces enfants doivent faire face. De plus, la dépression fait partie des effets secondaires dont les psychostimulants peuvent être la cause. Il y a également **les troubles bipolaires** qui concernent plus de 20% des cas. Enfin, un autre trouble de l'humeur hautement comorbide avec le TDAH est **la dysrégulation émotionnelle et comportementale sévère (DES)** ce qui correspond à une chronicité et une répétition d'humeurs négatives, de tristesse, de crises de colère et d'irritabilité.

**Les addictions** viennent compléter la longue liste de comorbidités du TDAH avec deux types distincts. Tout d'abord, **les addictions avec drogues** qui sont extrêmement fréquentes chez les adolescents TDAH. Chez les adolescents concernés par les abus de substances, il a été montré que la moitié d'entre eux souffraient de TDAH. Ces addictions avec drogues concernent évidemment la nicotine, le cannabis, l'alcool et les autres drogues connues mais également le détournement de psychostimulants.

L'autre forme d'addiction concerne **les addictions sans drogues**, qui sont visibles chez les enfants utilisant en excès les consoles et jeux vidéo, la télévision, internet, les réseaux sociaux puis les jeux pathologiques et jeux d'argent en grandissant.

D'autres troubles comorbides importants sont **les troubles anxieux** qui sont concomitants avec le TDAH dans 33% des cas. Il s'agit, le plus fréquemment chez les enfants, de troubles anxieux généralisés (TAG) mais également d'anxiété sociale et de séparation ainsi que de différentes phobies spécifiques.

**L'état de stress post-traumatique (ESPT)** est également considéré comme un trouble comorbide du TDAH.

D'autres troubles du comportement comorbides sont associés au TDAH tels que les **troubles obsessionnels compulsifs (TOC)**, **les tics** ou encore **le syndrome Gilles de la Tourette (SGT)**.

Depuis la dernière révision du DSM c'est-à-dire dans le DSM-V, **les troubles du spectre autistique (TSA)** sont considérés comme comorbides avec le TDAH.

Présenter un TDAH prédispose aussi davantage aux comorbidités : **troubles du comportement alimentaire (TCA)** notamment chez les filles. Les TCA regroupent

des comportements tels que la boulimie, l'anorexie mentale mais aussi l'obésité. Le risque de TCA est multiplié par 1,82 pour un patient TDAH par rapport à la population générale.

Des liens étroits entre le TDAH et **les troubles de l'attachement** ont permis de rajouter ceux-ci à la liste des comorbidités du TDAH.

Des troubles de la personnalité sont également comorbides avec le TDAH : il s'agit du **trouble de la personnalité limite (TPL)** et du **trouble de la personnalité antisociale**.

**Les troubles du sommeil**, comorbidités importantes par leur fréquence et leur retentissement dans les TDAH regroupent non seulement les troubles tels que l'allongement du délai d'endormissement, l'activité nocturne, la somnolence diurne ou encore la diminution du temps et de la qualité du sommeil mais aussi des troubles tels que **le syndrome des jambes sans repos (SJSR)** et **l'apnée du sommeil**.

Il existe encore d'autres affections médicales comorbides avec le TDAH telles que **le traumatisme crânien** avec une association TDAH-traumatisme crânien s'expliquant par le fait que les symptômes du TDAH augmentent le risque de traumatisme crânien et qu'un traumatisme crânien peut lui-même potentiellement causer ou au moins aggraver les symptômes du TDAH.

**L'épilepsie** est une autre affection médicale considérée comme une comorbidité du TDAH.

Enfin, il existe deux autres troubles comorbides très fréquents notamment chez les enfants.

- **Les troubles de l'apprentissage spécifique**, avec une fréquence se situant entre 31 et 45% dans le TDAH, se manifestent par des grandes difficultés académiques notamment dans les domaines de la lecture, l'écriture et le calcul chez les enfants pourtant dépourvus de tout déficit intellectuel. Ces enfants se retrouvent alors en dessous de leurs capacités avec des conséquences scolaires puis professionnelles préjudiciables.

- **Les troubles de la coordination** sont aussi relevés, dont la prévalence élevée dans le TDAH entraîne des incapacités pour les activités du quotidien. (21)

Il a été choisi dans ce travail de ne pas détailler davantage ces différentes comorbidités. Seules certaines, ayant un rôle dans les problématiques relatives à l'approche nutritionnelle comme par exemple le TOP ou les TCA feront l'objet de

discussions afin d'identifier leurs conséquences et de proposer des solutions adaptées.

## 1.6 Le diagnostic

Il n'existe aucun marqueur biologique ou physique spécifique pouvant confirmer le diagnostic du TDAH (1,6) ; il reposera alors sur une évaluation complète.

La HAS a publié un référentiel pour le TDAH chez l'enfant ou l'adolescent. Elle met ainsi à disposition des recommandations de bonne pratique avec des méthodes et des démarches afin d'aider les praticiens pour la compréhension du trouble, son repérage, son diagnostic puis sa prise en charge et son suivi. (1)

Le diagnostic du TDAH ne peut être posé que par un médecin spécialiste tel qu'un psychiatre, un pédiatre, un pédopsychiatre ou encore un neurologue ayant acquis des compétences pour le diagnostic et la prise en charge de ce trouble.

Après un repérage préalable, le praticien de premier recours oriente l'enfant vers le spécialiste habilité à conduire l'évaluation.

L'évaluation diagnostique se compose tout d'abord d'entretiens (avec les parents puis avec l'enfant seul). Le spécialiste procède ensuite à un recueil d'informations auprès de l'environnement de l'enfant notamment son environnement scolaire. Puis il mène un examen clinique (physique, psychologique et psychiatrique) comprenant également une observation comportementale de l'enfant.

Le spécialiste doit non seulement rechercher les symptômes caractéristiques (inattention, hyperactivité et impulsivité) mais également leur caractère persistant et inapproprié selon l'âge de l'enfant ainsi que l'expression de ces symptômes dans plusieurs contextes différents (famille, école, ...), leur répercussion sur le quotidien de l'enfant et enfin, il doit écarter tout autre trouble, désordre ou pathologie pouvant être à l'origine des symptômes.

Le spécialiste réalise son évaluation diagnostique en s'appuyant sur les différentes classifications : principalement le DSM-V (annexe 1) et la CIM-11 (annexe 2). Il va également pouvoir utiliser des outils d'évaluation parmi lesquels les deux principales échelles sont l'échelle de Conners (CRS-R) (annexe 3) avec une version pour les parents et les enseignants et une autre version pour le patient lui-même ou encore l'échelle SNAP-IV (annexe 4) destinée aux parents et aux enseignants.

Le spécialiste mène ensuite un examen clinique comprenant également la recherche d'un diagnostic différentiel visant à écarter toutes autres pathologies susceptibles de fausser le diagnostic en raison de symptômes similaires à ceux du TDAH. En effet, des troubles du comportement, des apprentissages, ou encore les troubles du spectre autistique, par exemple, pourraient conduire le médecin à diagnostiquer un TDAH chez un enfant souffrant d'un autre trouble.

Enfin, il convient de rappeler que cette démarche diagnostique, bien qu'elle fasse l'objet d'une confirmation par le spécialiste exclusivement, peut souvent nécessiter le recours à différents autres professionnels spécialisés dont les orthophonistes ou les psychomotriciens car elle fait l'objet d'une évaluation pluridisciplinaire. (1)

### 1.7 Le traitement

Après avoir confirmé le diagnostic, le spécialiste décidera ensuite de la prise en charge de l'enfant. Celle-ci doit être multimodale et combine différents types thérapeutiques en fonction des caractéristiques cliniques que présente le patient. (1)

La prise en charge des symptômes du TDAH doit être systématiquement associée à celle des éventuelles comorbidités. (23)

Il existe deux principales modalités de prise en charge : la prise en charge non médicamenteuse et la prise en charge médicamenteuse.

La prise en charge non médicamenteuse repose sur des traitements psychoéducatifs et elle doit systématiquement être mise en œuvre avant toute éventuelle initiation du traitement médicamenteux.

Elle est d'ailleurs la seule prise en charge possible avant l'âge de six ans.

Cette prise en charge, globale, comprend :

- Les thérapies cognitivo-comportementales
- Les psychothérapies
- Les programmes de formations parentales
- Les techniques d'entretiens familiaux
- Les formations aux habilités sociales
- Les thérapies familiales
- Les prises en charge de perspective psychodynamique
- Les programmes d'intervention scolaire
- La remédiation cognitive

- Les « manipulations environnementales » et les interventions récréatives
- Le neurofeedback
- Les techniques de relaxation et thérapies physiques
- Ou encore l'homéopathie, l'acupuncture et la méditation. (1)

Ces thérapies peuvent, selon les besoins de l'enfant, être accompagnées d'autres rééducations pour prendre en charge les éventuelles comorbidités.

Après un délai d'un à six mois, si ces mesures psychoéducatives seules ne sont pas suffisantes, elles sont complétées, dès l'âge de 6 ans, par le traitement médicamenteux. (23)

Dans le cadre de ce travail, seule la prise en charge médicamenteuse sera développée. Ce traitement médicamenteux repose sur l'utilisation d'une seule molécule : le méthylphénidate.

### 1.7.1 Le méthylphénidate

Le méthylphénidate (MPH) est un psychostimulant dont la substance active précise est le chlorhydrate de méthylphénidate. Il est un dérivé de la pipéridine possédant une structure moléculaire proche de celle des amphétamines présentée dans la figure 1. (11)

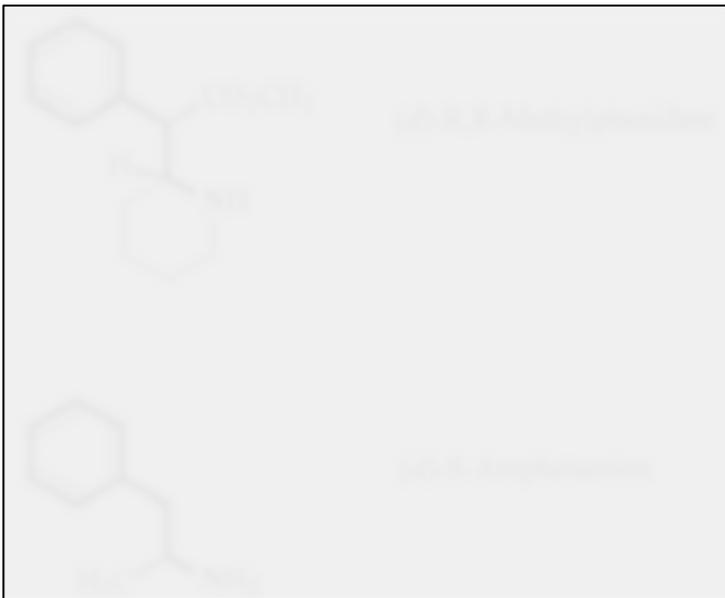


Figure 1: Analogies entre la structure du méthylphénidate et celle de l'amphétamine. (24)

C'est un psychostimulant du système nerveux, sympathomimétique d'action centrale. (25)

Le chimiste médicinal Léandro Panizzon a été le premier à décrire la synthèse chimique de cette molécule en 1944 dans les laboratoires Ciba à Bâle. En hommage à son épouse surnommée « Rita », qui fut la première à constater les effets cognitifs de cette molécule, le nom commercial de « RITALINE® » voit le jour en 1954 lors de la première commercialisation du MPH. Dès 1961, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis autorise l'usage du MPH en pédopsychiatrie. (11)

En France, le MPH a obtenu l'AMM en 1995 dans le cadre « d'une prise en charge globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes ». C'est actuellement en France, la seule molécule indiquée dans le traitement pharmacologique du TDAH. (1)

### 1.7.2 Indication

Le MPH dispose d'une AMM en France pour le traitement médicamenteux du TDAH. Son intitulé précis est « dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes ».

A titre informatif, il est également indiqué dans la prise en charge de la narcolepsie avec ou sans cataplexie après échec du modafinil chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans. (26)

### 1.7.3 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du MPH conduisant à la réduction des symptômes du TDAH n'est pas, à l'heure actuelle, clairement élucidé.

Néanmoins, les données actuelles suggèrent qu'il inhiberait la recapture de la dopamine et de la noradrénaline au niveau des neurones présynaptiques par blocage de leurs transporteurs respectifs : le transporteur de la dopamine DAT et le transporteur de la noradrénaline NET.

Cette inhibition conduit ainsi à l'élévation du taux de ces neurotransmetteurs au niveau de la fente synaptique dans les régions sous-corticales du cerveau et dans le cortex frontal. Ceci lui confère ses effets stimulants, le MPH étant un psychostimulant du

système nerveux central (SNC). La figure 2 présente le mécanisme d'action du MPH. (11,26)

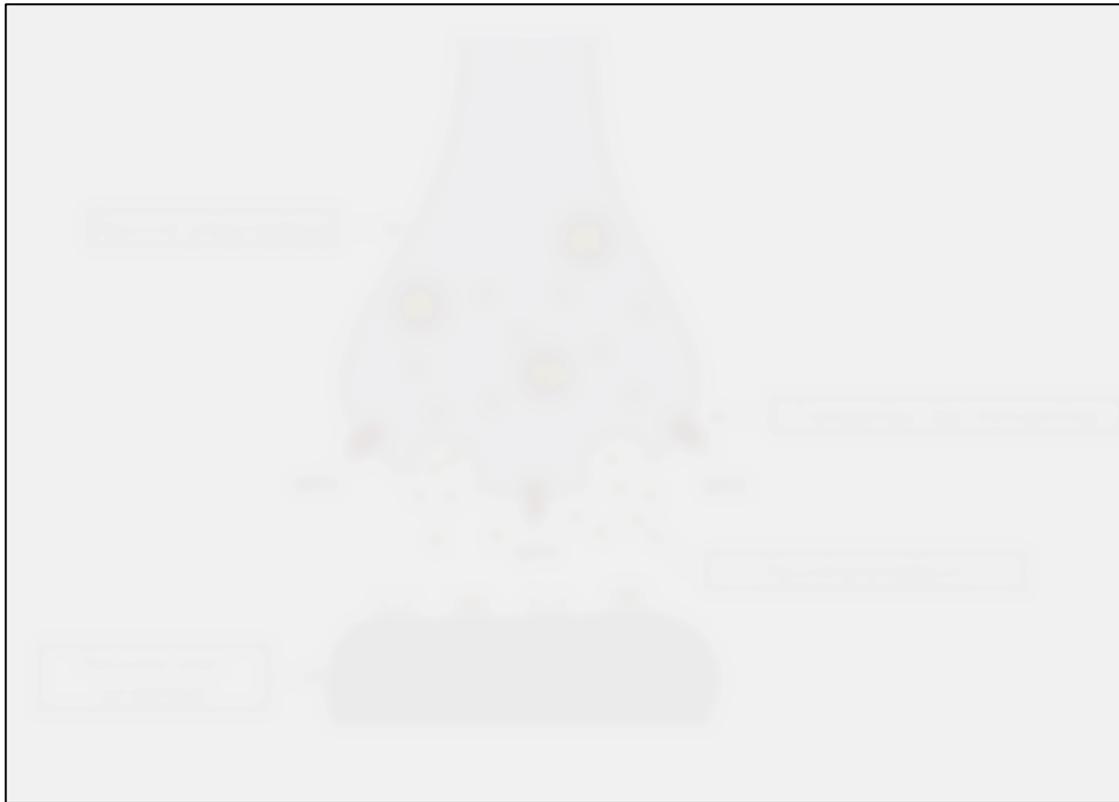


Figure 2: Schéma du mécanisme d'action du méthylphénidate par inhibition de la recapture des monoamines (dopamine et noradrénaline). (27)

#### 1.7.4 Pharmacocinétique

La connaissance de certaines caractéristiques pharmacocinétiques du MPH présente un intérêt pour la suite de ce travail. Seules celles-ci seront donc présentées :

Tout d'abord, la prise concomitante de nourriture n'influence pas l'absorption du médicament.

Ensuite, il convient de considérer que la concentration plasmatique maximale s'observe environ après une à deux heures pour les formes à libération immédiate mais avec une grande variabilité individuelle. La durée d'action des formes à libération immédiate est relativement brève (de 3 à 4 heures).

C'est pourquoi les formes à libération prolongée ou modifiée ont été formulées afin de diminuer le besoin de prises différentes au cours de la journée. Elles offrent ainsi une durée d'efficacité plus longue variant entre 8 et 12 heures environ. (1,26)

### 1.7.5 Les spécialités à base de méthylphénidate disponibles en France

Le tableau I présente les différentes spécialités à base de MPH disponibles en France.

TABLEAU I: Spécialités à base de méthylphénidate en France. (1)

Spécialité	Forme et dosage	Titulaire de l'AMM	Proportion de MPH LI/LP	Durée d'action
RITALINE®	Comprimé 10mg	Novartis Pharma	100% LI	3 à 4 heures
RITALINE® LP	Gélule 20, 30 ou 40mg		50% LI 50%LP	Environ 8 heures
CONCERTA® LP	Comprimé 18, 36 ou 54mg	Janssen Cilag	22% LI 78% LP	Environ 12 heures
QUASYM® LP	Gélule 10, 20 ou 30mg	Shire	30% LI 70% LP	Environ 8 heures
MEDIKINET®	Comprimé 5, 10 ou 20mg	HAC Pharma	100% LI	3 à 4 heures
MEDIKINET® LM	Gélule 5, 10, 20, 30 ou 40mg		50% LI 50% LP	Environ 8 heures

### 1.7.6 Administration et adaptation posologique

La posologie est individuelle et tient compte des besoins des patients et de leur réponse clinique au traitement.

Le MPH est administré par voie orale, il peut être pris avec ou sans prise concomitante de nourriture.

Il convient d'initier le traitement à la dose la plus faible possible. L'adaptation posologique doit être réalisée avec prudence.

Les formes à libération immédiate font l'objet de 2 à 3 prises quotidiennes tandis que les formes à libération modifiée ou prolongée ne nécessitent qu'une seule administration par jour, améliorant ainsi l'observance du traitement.

Les effets du MPH sur les symptômes du TDAH sont dose-dépendants :

- L'efficacité sur les symptômes du déficit de l'attention s'observent à une posologie d'environ 0,3 à 0,5mg/kg/j.

- L'amélioration des symptômes de l'hyperactivité et de l'impulsivité nécessite des posologies plus élevées (soit 0,5 à 1mg/kg/j).

La posologie maximale par jour est de 60 mg et ne doit pas être dépassée.

Si un ajustement posologique sur une durée d'un mois ne bénéficie d'aucune amélioration des symptômes du TDAH, le traitement sera interrompu.

Une interruption du traitement les week-end et jours fériés est possible au cas par cas. (11,26)

### 1.7.7 Contre-indications

Le MPH fait l'objet de nombreuses contre-indications. Cependant, dans le cadre de ce travail centré sur l'enfant, seules celles pouvant concerner les enfants seront abordées.

Il s'agit premièrement de la contre-indication de cette molécule chez les enfants de moins de six ans.

Le MPH est aussi contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients contenus dans la spécialité, en cas de diagnostic ou d'antécédents d'anorexie, de troubles de l'humeur, de dépression ou d'autres problèmes similaires d'ordre psychiatrique.

Enfin, il est contre-indiqué chez le patient souffrant de certaines affections cardiaques, cérébrales ou vasculaires. (26)

### 1.7.8 Interactions médicamenteuses

Le MPH présente des interactions en association avec plusieurs classes de médicaments. Néanmoins, au sein de ces classes, peu de médicaments sont utilisables ou ont un intérêt chez l'enfant.

Le MPH est contre-indiqué en association avec certains autres sympathomimétiques dont les spécialités contenant de la pseudoéphédrine (HUMEXRHUME®, RHINADVIL®, etc), de la naphazoline (DERINOX®), de l'oxymétazoline (ATURGYL®, DETURGYLONE®, PERNAZENE®) ou encore du tuaminoheptane (RHINOFLUIMUCIL®) mais ces dernières encore ne concernent que les patients de plus de 15 ans.

En ce qui concerne les interactions pharmacocinétiques, des adaptations posologiques et des dosages peuvent être nécessaires lors de l'initiation ou l'arrêt du

traitement du méthylphénidate, en cas de traitement concomitant avec certains médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE) en particulier des antiépileptiques comme le phénobarbital (GARDENAL®). (25,26)

### 1.7.9 Effets indésirables

Pour les effets indésirables, seuls ceux retrouvés fréquemment ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ou très fréquemment ( $\geq 1/10$ ) seront mentionnés ici et présentés dans le tableau II.

TABLEAU II: Effets indésirables fréquents et très fréquents du méthylphénidate.(26)

Catégorie	Très fréquents	Fréquents
Infections et infestations		Rhinopharyngites
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie, diminution de l'appétit, diminution de la prise de poids et de la croissance chez l'enfant lors du traitement prolongé
Affections psychiatriques	Insomnies, nervosité	Anorexie, labilité émotionnelle, agressivité, agitation, anxiété, dépression, irritabilité, comportement anormal, bruxisme
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice, somnolence
Affections cardiaques		Arythmie, palpitations, tachycardie
Affections vasculaires		Hypertension
Affections respiratoires		Toux, douleurs pharyngolaryngée
Affections de la peau et des tissus		Alopécie, hyperhidrose, prurit, rash, urticaire
Affections musculo-squelettiques		Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, sensation de nervosité, retard de croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant

Des solutions peuvent être apportées par la prise en charge nutritionnelle et l'alimentation pour remédier à certains effets indésirables comme l'anorexie et la diminution de l'appétit qui peuvent entraîner des risques au niveau de la prise de poids et la croissance de l'enfant.

De plus, ces effets indésirables fréquemment retrouvés chez les patients pourraient motiver l'arrêt du traitement médicamenteux. La prise en charge nutritionnelle pourra également être une option chez les patients ne supportant pas le traitement et devant l'arrêter. (26)

#### 1.7.10 Surveillance

En raison des risques pouvant être encourus par la prise de MPH au niveau de la fonction cardiaque, de la prise de poids, de la croissance ainsi que ses effets potentiels au niveau psychiatrique, une surveillance étroite est obligatoire et s'effectuera en deux parties :

##### **Dépistage avant traitement :**

Avant la prescription du MPH, il faut impérativement réaliser un bilan initial de l'état cardiovasculaire du patient avec la mesure de sa fréquence cardiaque et de sa pression artérielle. Son poids et sa taille seront également mesurés précisément et inscrits sur une courbe de croissance.

Le prescripteur établira également une anamnèse relevant l'ensemble des traitements médicamenteux du patient, la présence de troubles ou de symptômes associés (médicaux et psychiatriques) qu'ils soient antérieurs ou actuels ainsi que ses antécédents familiaux d'origine cardiaque (arythmie, mort subite) et de décès inexpliqués. (26)

##### **Surveillance continue :**

La croissance du patient devra être surveillée en continu : tous les 6 mois, son poids et sa taille sont examinés et reportés sur la courbe de croissance et son appétit est mesuré.

Son état cardiovasculaire est également surveillé en continu avec évaluation de sa pression artérielle et de son pouls à chaque adaptation de posologie puis tous les 6 mois.

Enfin, son état psychiatrique doit lui aussi faire l'objet d'un suivi à chaque adaptation de posologie, à chaque visite et au moins tous les 6 mois en recherchant l'apparition de troubles psychiatriques non préexistants et l'aggravation de ceux déjà présents.

La surveillance de l'usage détourné, d'abus et de mésusage du MPH est également requise. (26)

#### 1.7.11 Conditions de prescription et de délivrance

Toutes les spécialités à base de méthylphénidate sont classées sur la liste des stupéfiants et sont à prescription initiale annuelle restreintes aux médecins spécialistes des services de psychiatrie, neurologie et pédiatrie.

Depuis le 13 septembre 2021, la prescription initiale hospitalière n'est plus requise, ainsi le spécialiste exerçant en ville peut-être à l'origine de la prescription initiale annuelle.

La durée maximale de prescription est de 28 jours.

La prescription doit impérativement être faite sur une ordonnance sécurisée avec la rédaction en toutes lettres de la dénomination du médicament, du nombre d'unités thérapeutiques de prise, du nombre de prises, du dosage et de la durée de traitement ou du nombre d'unité de conditionnement. Les mentions relatives au prescripteur et au patient doivent être complètes ainsi que les autres critères de recevabilité.

Le nom de la pharmacie qui aura la charge de la délivrance doit être mentionnée sur l'ordonnance.

Le renouvellement est interdit, la délivrance par procédure exceptionnelle également.

Le chevauchement est interdit sauf mention contraire du prescripteur.

Le délai de présentation de l'ordonnance est de 3 jours après sa date d'établissement, passé ce délai, le pharmacien dispensera uniquement le nombre d'unités suffisantes pour couvrir les jours restants de sa prescription.

Le renouvellement peut être effectué par tout prescripteur sur une ordonnance sécurisée et sur présentation simultanée de la prescription initiale du spécialiste datant de moins d'un an.

Lors de la délivrance, toutes les modalités comme les transpositions sur l'ordonnance et l'inscription à l'ordonnancier suivent la réglementation des stupéfiants. (28)

## 1.8 Les conséquences du TDAH

Le TDAH est un trouble fréquent dans la population, caractérisé par des symptômes lourds de conséquences ; c'est un véritable problème de santé publique dont le diagnostic et la prise en charge revêtent une importance capitale.

### 1.8.1 Conséquences scolaires et professionnelles

Au niveau scolaire et professionnel, les sujets souffrant de TDAH présentent davantage de difficultés scolaires (30 à 50% de plus) que leurs pairs. Ils sont plus susceptibles de se trouver en situation d'échec scolaire, d'être absents, d'abandonner l'école ou d'être exclus de leur établissement. (3,29,30)

Il est également observé une réduction des performances scolaires, du niveau d'études, ils ont moins d'instruction et deux fois moins d'obtention de diplômes secondaires. (6,30)

Plus tard, au niveau professionnel, l'adulte TDAH a plus de risques d'être sous-qualifié, de réussir moins bien que ses pairs et d'avoir un salaire moins élevé. Ses performances au travail sont moins bonnes que les autres, il est également question de plus de risques d'absentéisme, de chômage et d'accidents au travail. (6,29,30)

### 1.8.2 Morbidité et mortalité

Le TDAH augmente également le risque d'accidents. Ces patients ont plus de risques d'avoir des accidents domestiques, des accidents de la route, de la voie publique. (29)

Ainsi, le risque d'accident de la route est multiplié par quatre pour un adolescent TDAH par rapport aux autres. (29)

Le risque de blessures est 40 à 50% plus important pour une personne souffrant de TDAH qu'en population générale et ces blessures sont souvent plus sévères. (3,6,30)

Le TDAH est également lié à une augmentation de la délinquance et des conduites à risque et notamment, l'alcoolisme, le tabagisme, la consommation de drogues, les jeux d'argent.

Mais il faut également noter que ces patients TDAH sont les auteurs de plus d'infractions, de harcèlement envers les autres, et qu'ils ont davantage de problèmes avec la loi, (délinquance, criminalité, incarcération plus élevées). (6,29,30)

Selon de récentes études, le TDAH prédispose également à un risque d'obésité plus important, et à d'autres pathologies (diabète, asthme, allergies ou maladies cœliaques). (6,30)

A l'adolescence, les grossesses non planifiées sont plus fréquentes chez les jeunes filles souffrant de TDAH. (30)

Au niveau de la mortalité, les données suggèrent que le TDAH augmente le risque de décès prématurés et de suicides. (30)

### 1.8.3 Conséquences psychologiques, sociales et familiales

L'adaptation sociale est aussi fortement impactée par ce trouble. Souffrir de TDAH compromet les capacités d'adaptation sociales engendrant souvent une incompréhension des autres, des conflits menant au rejet et à l'isolement social et ce, quel que soit l'âge. (3,6)

C'est une grande souffrance personnelle pour le sujet TDAH. Les études indiquent que leur qualité de vie est nettement diminuée par rapport aux sujets sans TDAH et celle-ci se dégraderait davantage en grandissant. (6,30)

Ils présentent plus de problèmes psychologiques et émotionnels. Chez eux beaucoup plus de complications anxieuses et dépressives sont observées.

La répétition d'échecs (scolaires, sociaux...) entraîne une dévalorisation chronique et une faible estime de soi. (6,30)

Le TDAH retentit également sur la famille avec notamment davantage de stress, de conflits, de difficultés pour les parents au niveau de leur vie de couple et de leur vie professionnelle.

Il y a, selon les études, deux fois plus de divorces dans les familles d'enfants TDAH. Le TDAH a également un impact important sur la fratrie. (3,29)

### 1.8.4 Retentissement/Investissement humain et économique

Ce trouble représente donc un investissement humain important, pour le patient, sa famille, son entourage, ainsi que pour le corps enseignant et les professionnels de santé qui y sont confrontés.

Mais il représente également un coût économique important que ce soit pour les familles et la société. Il n'existe pas de données précises en France mais son coût aux États-Unis par exemple est estimé à des milliards de dollars chaque année. (Coût des

prises en charges, des soins de santé, du chômage et de l'absentéisme, des besoins spécifiques, des accidents et des dommages matériels conséquents, etc.) (30)

Bien sûr, l'hétérogénéité du TDAH rappelle qu'un grand nombre des patients ne souffriront probablement jamais d'aucun de ces problèmes.

## 2. APPROCHE NUTRITIONNELLE

Plusieurs arguments permettent d'expliquer l'intérêt de l'approche nutritionnelle dans la prise en charge du TDAH chez l'enfant.

Premièrement, elle va permettre de prendre en charge le trouble lorsque la pharmacothérapie est impossible, inefficace ou insuffisante.

En effet, bien que l'efficacité du MPH ne soit plus à démontrer, il s'avère que 20 à 30% des patients souffrant de TDAH ne répondent pas à ce seul traitement pharmacologique disponible ou sont incapables de tolérer les nombreux effets indésirables qu'il engendre. (9,31)

Ceci concerne également les enfants de moins de 6 ans pour lesquels le MPH est contre-indiqué (29), de même que les patients souffrant de pathologies ou recevant des traitements contre-indiqués avec le MPH. (26)

De plus, le MPH serait moins efficace chez l'adulte que chez l'enfant. Étant donné que 50% des enfants TDAH continueront de souffrir de ce trouble à l'âge adulte, la recherche d'alternatives efficaces est judicieuse. (32)

Cette approche nutritionnelle peut aussi servir de relais à la pharmacothérapie. Certains enfants recevant du MPH observent une interruption de traitement les week-ends et pendant les vacances. Une prise en charge nutritionnelle pourra être utilisée pendant ces interruptions.

De plus, cette approche nutritionnelle peut également venir compléter la pharmacothérapie. En effet, il s'avère que certains nutriments (comme le zinc pour n'en citer qu'un seul), ont la capacité d'augmenter l'efficacité du MPH. (32)

Il faut également garder à l'esprit l'hétérogénéité du trouble. Celle-ci peut d'ailleurs expliquer l'échec du MPH chez les non-répondants, ses limites et son inefficacité. En

effet, le MPH ne fonctionne que sur une seule des différentes étiologies du trouble : l'hypothèse des neurotransmetteurs. Ce caractère hétérogène prouve que, pour que la prise en charge soit efficace, il va falloir agir sur l'ensemble des facteurs conduisant aux symptômes du TDAH qui diffèrent d'un patient à un autre.

Grâce à l'approche nutritionnelle, il est possible de compléter la pharmacothérapie là où elle ne peut agir et adapter la prise en charge selon le patient et ses besoins/symptômes. (9,10,31,32)

Enfin, il faut comprendre les différentes préoccupations et les inquiétudes des patients TDAH et celles de leurs parents notamment par rapport aux problèmes de sécurité à long terme et aux effets indésirables du MPH. Il faut tenir compte également de leur réticence à « donner » des psychostimulants à leurs enfants (9,31) et de leur préférence à les remplacer alors tant que possible par des approches « plus naturelles ».

Ces différentes raisons conduisent donc de nombreux parents à rechercher, essayer et se documenter sur les alternatives à la pharmacothérapie dont les différentes approches nutritionnelles.

Cela concernerait plus de 50% des parents d'enfants TDAH (33,34) voire davantage car une étude australienne rapporte que 64% des parents d'enfants TDAH de leur étude utilisaient des alternatives à la pharmacothérapie. (34,35)

Le problème est que, malheureusement, la majorité d'entre eux n'en informent pas leur médecin, seul un tiers d'entre eux le feraient d'après les études. (32-34)

Cependant, certaines alternatives peuvent être incompatibles avec le MPH ou inadaptées à l'enfant, ce qui peut engendrer des risques. (32)

Il est alors impératif pour les soignants d'être suffisamment renseignés sur ces alternatives. Ils doivent questionner les patients à ce sujet afin de connaître leurs préférences mais aussi savoir s'ils envisagent d'y recourir. Il est primordial d'éclairer les patients TDAH et leurs parents sur ces différentes approches afin d'en assurer l'efficacité mais aussi et surtout l'innocuité pour d'écarter tout risque ou incompatibilité.

## 2.1 Restauration des taux de neurotransmetteurs

Parmi les hypothèses étiologiques du TDAH, celles mettant en jeu un dysfonctionnement au niveau des neurotransmetteurs peut bénéficier d'une prise en charge nutritionnelle.

### 2.1.1 Les déséquilibres en neurotransmetteurs dans le TDAH

#### 2.1.1.1 *Fondements étiologiques de l'hypothèse des neurotransmetteurs*

##### 2.1.1.1.1 Les catécholamines : dopamine et noradrénaline

Les études et les recherches sur les nombreuses hypothèses étiologiques du TDAH mettent largement en évidence l'implication du système des catécholamines suivantes : la dopamine et la noradrénaline.

Ainsi, la revue de Prince publiée en 2008, a étudié le dysfonctionnement des catécholamines dans le TDAH.

D'après les études de génétique, sept gènes ont été significativement associés au TDAH.

Parmi ces sept gènes, il s'avère que quatre d'entre eux sont impliqués dans la signalisation des voies des catécholamines et en particulier celles de la dopamine. Il s'agit de variantes ou de polymorphisme des gènes suivants :

- Le gène du récepteur de la dopamine D4
- Le gène du récepteur de la dopamine D5
- Le gène du transporteur de la dopamine DAT1,
- Le gène de la bêta-hydroxylase : l'enzyme responsable de la conversion de la dopamine en noradrénaline (dont la dérégulation a d'ailleurs été significativement associée au déficit de l'attention soutenue) (1,36)

Des données génétiques, des données neurobiologiques obtenues grâce à des études d'imagerie apportent d'autres preuves de l'implication de ce système des catécholamines. (36)

D'après Prince, l'hypothèse neurologique du trouble TDAH met en cause des dysfonctionnements dans certaines régions cérébrales. Les zones concernées sont principalement le cortex préfrontal ainsi que les structures sous corticales qui lui sont associées. Ces régions sont impliquées dans les facultés d'attention, de cognition et de régulation de l'activité motrice. Ainsi, une défaillance dans ces zones cérébrales prédispose à des symptômes tels que ceux qui caractérisent le TDAH.

Les études passées en revue par Prince démontrent l'implication du système des catécholamines dans ces régions cérébrales. Les catécholamines sont en effet indispensables au fonctionnement de ces zones du cerveau. Les dysfonctionnements dans ces zones conduisant aux symptômes caractéristiques du TDAH seraient alors les conséquences de déficit en catécholamines ainsi que de dérégulations dans les voies de signalisation dopaminergique et noradrénergique. L'auteur précise que les dysfonctionnements dans le cortex préfrontal consécutifs à la dérégulation des catécholamines altèrent particulièrement les capacités d'attention et de vigilance. (36)

Enfin, la pharmacologie du méthylphénidate (MPH), molécule largement reconnue pour son efficacité dans la réduction des symptômes du TDAH, permet également d'apporter une autre preuve de l'implication du système des catécholamines dans l'étiologie de ce trouble.

L'efficacité du MPH repose sur son mécanisme d'action d'inhibition de la recapture des catécholamines (dopamine et noradrénaline) par blocage du transporteur de la dopamine DAT. Cette inhibition permet ainsi d'augmenter la concentration de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Ainsi, la réduction des symptômes du TDAH obtenue par l'administration de méthylphénidate témoigne directement de l'implication du système des catécholamines dans la symptomatologie de ce trouble. (11,37)

#### 2.1.1.1.2 Les indolamines : La sérotonine

En plus du déficit dans le système des catécholamines, il semblerait qu'un déficit en sérotonine, une indolamine, serait impliqué dans l'étiologie du TDAH.

La revue de Banerjee et al publiée en 2015 s'est attachée à présenter les hypothèses soutenant l'implication du système sérotoninergique dans l'étiologie du TDAH. À cet

effet, ils ont passé en revue les preuves pharmacologiques, neuro-anatomiques, expérimentales, cliniques et génétiques reliant ce système au TDAH. (38)

Des taux anormalement bas de sérotonine ont été mis en évidence chez les patients souffrant de TDAH. (38)

Au niveau pharmacologique, les auteurs rappellent que le méthylphénidate n'agit pas sur le système sérotoninergique et ajoutent qu'environ 30% des patients ne répondent pas à ce traitement.

Ainsi, l'hypothèse quant à l'implication de la sérotonine dans l'étiologie du TDAH a mené les chercheurs à étudier les effets des médicaments agissant sur le système sérotoninergique (tels que les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) comme la fluoxétine) afin d'étudier s'ils pouvaient augmenter l'efficacité de la prise en charge.

Ils ont obtenu des résultats probants, montrant alors que l'augmentation du taux de sérotonine joue un rôle dans la potentialisation de l'effet du méthylphénidate (bien que le mécanisme soit encore non élucidé). (38)

Cette publication a également passé en revue les études concernant l'efficacité des médicaments agissant sur le système sérotoninergique sans administration concomitante de méthylphénidate. Ces médicaments sont utilisés en deuxième intention dans la prise en charge du TDAH dans certains pays (hormis en France).

Ces études ont démontré une efficacité significative de ces traitements dans la réduction des symptômes du TDAH. (38)

### *2.1.1.2 Synthèse des neurotransmetteurs*

#### *2.1.1.2.1 Les catécholamines*

La biosynthèse des catécholamines nécessite plusieurs étapes sous l'action d'enzymes catalysantes et de cofacteurs indispensables à ces synthèses.

Biosynthèse de la dopamine et de la noradrénaline :

La phénylalanine est convertie en tyrosine grâce à l'enzyme phénylalanine hydroxylase. La tyrosine est à son tour convertie en L-DOPA par la tyrosine hydroxylase. La dopamine est ensuite obtenue à partir de la L-DOPA sous l'action de l'enzyme dopa décarboxylase.

Ces trois étapes nécessitent différents cofacteurs : les vitamines B3, B6, B9 et C mais aussi le fer, le zinc et le magnésium. (39,40)

Enfin, une seule étape est nécessaire à la conversion de la dopamine en noradrénaline sous l'action de l'enzyme dopamine hydroxylase et les cofacteurs cuivre et vitamine C. (39,40)

La figure 3 présente la biosynthèse des catécholamines.

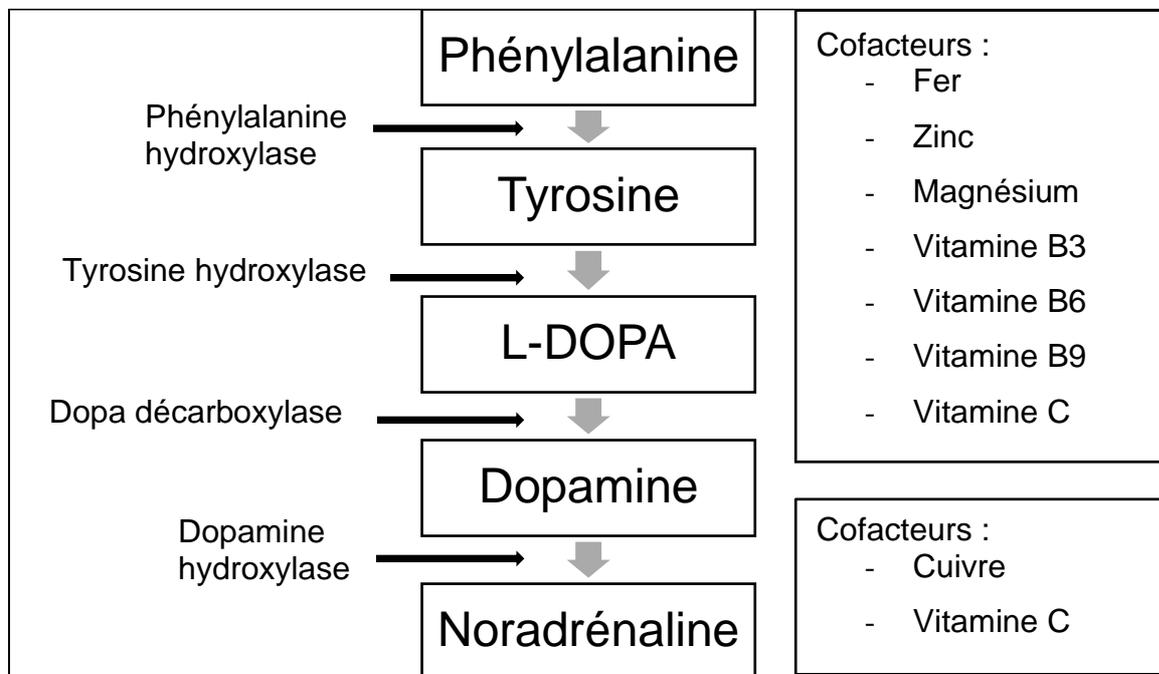


Figure 3: Synthèse de la dopamine et de la noradrénaline. (39,40)

#### 2.1.1.2.2 La sérotonine

La synthèse de la sérotonine s'effectue en deux étapes :

L'acide aminé L-tryptophane est converti en 5-hydroxytryptophane (5 HTP) par l'enzyme tryptophane hydroxylase. Cette conversion nécessite l'utilisation de cofacteurs indispensables à l'enzyme : le fer, le calcium et les vitamines B3 et B9. (40,41)

Ensuite, le 5 HTP est à son tour converti en sérotonine sous l'action de l'enzyme dopa décarboxylase qui nécessite impérativement les cofacteurs suivants : le magnésium, le zinc et les vitamines B6 et C. (40,41)

La figure 4 présente la synthèse de la sérotonine.

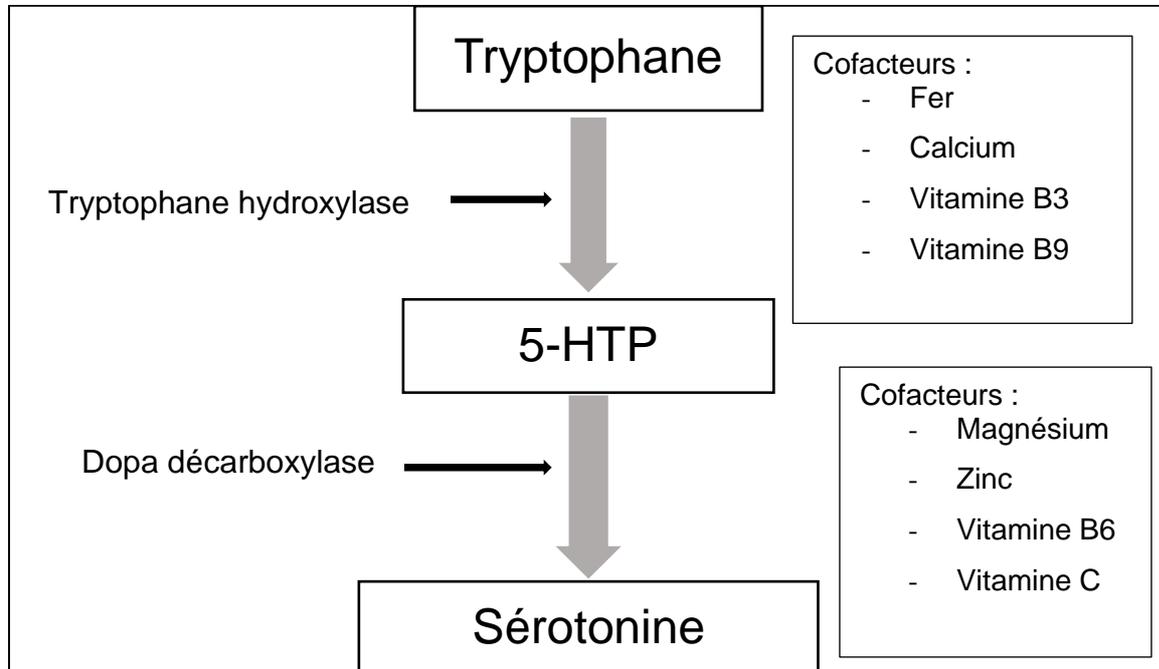


Figure 4: Synthèse de la sérotonine. (40,41)

## 2.1.2 La clinique et le diagnostic des déséquilibres en neurotransmetteurs

### 2.1.2.1 Clinique et profils des patients

#### 2.1.2.1.1 Les catécholamines

Comme évoqué précédemment, la clinique symptomatologique du TDAH présente des symptômes similaires à ceux provoqués par un déficit en dopamine et noradrénaline ce qui montre l'implication de ces neurotransmetteurs dans la pathogénèse du trouble.

En effet, la dopamine, est particulièrement impliquée dans le maintien de l'attention et la concentration et joue aussi un rôle dans les capacités d'apprentissage et de mémoire. Elle influe également sur la motivation, la recherche de récompense, la planification, l'organisation, le raisonnement et la prise de décisions (associées à la notion de conséquences à long terme). (22,29,42)

La noradrénaline, quant à elle, favorise les états d'alerte et de vigilance mais elle joue aussi un rôle dans l'attention, la concentration et les capacités d'apprentissage. (22,29,42)

Dans sa revue, Prince explique que les zones cérébrales précédemment citées (cortex préfrontal et structures sous-corticales) nécessitant impérativement un fonctionnement approprié des systèmes dopaminergiques et noradrénergiques sont à l'origine de facultés, qui, chez un patient TDAH sont souvent retrouvées comme défaillantes.

Il s'agit d'altérations dans les capacités d'organisation, de planification, d'attention, d'exécution, de filtration et de rejet des distractions ou stimuli extérieurs.

Mais ces défaillances concernent également la mémoire de travail, l'arbitrage, la modulation du comportement et notamment au niveau social, l'inhibition de l'impulsivité, la prise de décision dans une perspective de récompense, la motivation et la coordination des mouvements. (36)

Un déficit en dopamine (et en noradrénaline) est alors le reflet d'un sous type clinique particulier de patient TDAH : il s'agit évidemment du sous-type inattentif. (20)

La restauration des taux de dopamine et noradrénaline va donc principalement concerner les patients TDAH présentant un sous-type inattentif et dans une moindre mesure ceux du sous-type mixte ou combiné.

De plus, comme il a déjà été évoqué, les catécholamines, sont également impliquées dans les processus d'apprentissage et de mémoire.

Cette spécificité suggère que les patients TDAH concernés par les comorbidités des troubles des apprentissages spécifiques peuvent également bénéficier de la restauration des taux de dopamine et de noradrénaline. (20)

Le tableau III présente le tableau clinique de l'enfant TDAH présentant un déficit en dopamine et en noradrénaline et pouvant ainsi bénéficier de la restauration du taux de ces neurotransmetteurs.

TABLEAU III: Tableau clinique de l'enfant TDAH présentant un déficit en dopamine et noradrénaline.

Caractéristiques du patient TDAH présentant un trouble dans le système des catécholamines	
Sous-type clinique	Sous-type inattentif (principalement) Sous-type mixte ou combiné (à moindre mesure)
Symptômes caractéristiques	Déficit de l'attention, manque de concentration, facilement distrait, manque de motivation, défauts d'organisation et de planification, défauts d'inhibition comportementale
Comorbidités associées	Troubles des apprentissages spécifiques

#### 2.1.2.1.2 La sérotonine

La revue de Banerjee et al de 2015 a aussi examiné les différentes études concernant les symptômes observés lors d'une réduction des taux de l'acide aminé précurseur de la sérotonine : le tryptophane chez les patients TDAH.

Ils ont constaté que la diminution des taux de tryptophane avait un impact sur l'attention, l'impulsivité, l'hyperactivité, l'inhibition comportementale et encore davantage sur l'agressivité.

Dans leur conclusion, ils précisent que le système sérotoninergique serait principalement impliqué dans la régulation des symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité. Cependant, les études, notamment dans le domaine de la génétique, ne permettent pas de prouver l'implication de la sérotonine dans l'inattention. (38)

A la lumière de ces éléments, un profil précis de patient TDAH semble se dessiner : il s'agit des patients TDAH dont les symptômes de l'hyperactivité et l'impulsivité sont davantage présents. Ainsi, la restauration du taux de sérotonine concernerait donc principalement les patients TDAH du sous-type clinique hyperactif-impulsif et à moindre mesure le sous-type mixte.

Lors de cette étude, il est également démontré que le système sérotoninergique est très fortement impliqué dans la régulation de l'agressivité, des problèmes comportementaux et des troubles des conduites (TC). La restauration des taux de sérotonine pourrait alors contribuer à la gestion de ces comportements récurrents dans le TDAH. (38)

En plus de ces problèmes comportementaux et d'agressivité, la baisse du taux de sérotonine est associée à des troubles de l'humeur, des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), des troubles émotionnels et affectifs comme l'état dépressif, l'anxiété, la frustration ou l'irritabilité. (40)

Enfin, d'autres éléments sont caractéristiques du déficit en sérotonine. En plus de la prédominance des symptômes hyperactifs-impulsifs chez l'enfant, le déficit en sérotonine est fréquemment associé à un caractère oppositionnel.

Ceci suggère que les patients TDAH présentant la comorbidité trouble de l'opposition avec provocation (TOP) seraient concernés par ce déficit. Une autre comorbidité, celle des troubles du sommeil est aussi en lien avec ce déficit en sérotonine étant donné que cette indolamine est le précurseur de la mélatonine (hormone du sommeil).

La sérotonine régule également les comportements alimentaires et sa diminution pourrait expliquer certains troubles du comportement alimentaire (TCA) notamment dans les cas de compulsion alimentaire (boulimie).

Le déficit sérotoninergique est aussi corrélé à un terrain particulier d'états inflammatoires de bas grade. Cette corrélation s'explique par le fait que ces inflammations empêchent le métabolisme du tryptophane et plus précisément sa conversion en sérotonine. (7,43)

La revue de Banerjee et al a présenté des résultats soutenant que les médicaments augmentant les taux de sérotonine renforcent l'efficacité du méthylphénidate. Par conséquent, la restauration des taux de sérotonine peut permettre également d'augmenter l'efficacité de la prise en charge du TDAH chez un patient recevant déjà du méthylphénidate. (38)

Le tableau IV présente le tableau clinique de l'enfant TDAH présentant un déficit en sérotonine et pouvant ainsi bénéficier de la restauration du taux de sérotonine.

TABLEAU IV: Tableau clinique de l'enfant TDAH présentant un déficit en sérotonine.

Caractéristiques du patient TDAH présentant un trouble de la sérotonine	
Sous-type clinique	Sous-type hyperactif-impulsif (principalement) Sous-type mixte ou combiné (à moindre mesure)
Symptômes caractéristiques	Impulsivité, hyperactivité, agressivité, irritabilité, frustration, colère, hyperémotivité, anxiété, dépression, compulsion, caractère oppositionnel, impatience, troubles du sommeil, incapacité/ manque d'inhibition,
Comorbidités associées	Troubles de l'opposition avec provocation (TOP) Troubles des conduites (TC) Troubles de l'humeur et troubles anxieux Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) Troubles du comportement alimentaire (TCA)
Terrain particulier	Inflammations de bas grade Non-répondants ou faible réponse au méthylphénidate

### 2.1.2.2 Outils diagnostics

Pour permettre d'affiner et d'affirmer un déséquilibre suspecté au niveau des neurotransmetteurs, plusieurs outils peuvent être utilisés.

Tout d'abord, l'Institut Européen de Diététique et Micronutrition IEDM a mis au point un questionnaire spécialement basé sur les neurotransmetteurs impliqués dans le TDAH : la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine. Il s'agit du questionnaire DNS (Dopamine/Noradrénaline/Sérotonine). (annexe 5)

A partir de dix questions concernant chacun des neurotransmetteurs, une cotation de 0 à 3 a été établie, qui détermine des scores témoignant ou non d'un hypofonctionnement pour l'un ou plusieurs de ces neurotransmetteurs. (44)

Une autre façon d'affirmer ce diagnostic réside dans le dosage des catabolites des neurotransmetteurs par prélèvements urinaires chez les patients.

Par exemple pour la dopamine, il faudra doser son catabolite urinaire qui est l'acide homovanillique HVA. Le dosage du méthoxy-hydroxy-phényl-glycol MHPG témoignera du taux de noradrénaline. Enfin, la quantité de sérotonine est révélée par le dosage de son catabolite urinaire : l'acide 5-hydroxyindole acétique 5-HIAA. (7,39,41)

### 2.1.3 Restauration des déficits en neurotransmetteurs : les ressources nutritionnelles

Afin de restaurer les déséquilibres en neurotransmetteurs, il faut, conformément à leur synthèse vue précédemment, apporter les précurseurs de ces neurotransmetteurs. Il est également nécessaire d'y ajouter les cofacteurs vitaminiques et minéraux qui permettent de soutenir les enzymes en vue de la transformation de ces précurseurs en neurotransmetteurs souhaités.

L'alimentation va permettre d'apporter les nutriments nécessaires à l'augmentation des concentrations en précurseurs et en cofacteurs des neurotransmetteurs.

Ces nutriments peuvent être divisés en deux catégories :

- Les macronutriments qui comprennent les protéines, les glucides et les lipides.
- Les micronutriments parmi lesquels les vitamines et les minéraux.

Les apports alimentaires en macronutriments et micronutriments vont permettre d'obtenir respectivement les précurseurs des neurotransmetteurs et les cofacteurs nécessaires. (45)

#### 2.1.3.1 *Les macronutriments*

Dans le cadre de la restauration des taux de neurotransmetteurs, ce sont les protéines et les glucides qui présentent le plus d'intérêt. En effet, la modulation des apports de ces deux nutriments va permettre l'obtention préférentielle de précurseurs des catécholamines ou de la sérotonine.

Les précurseurs des catécholamines (acides aminés phénylalanine et tyrosine) font partie des grands acides aminés neutres (comme la leucine, l'isoleucine, la lysine, la valine et la méthionine), or ce n'est pas le cas du tryptophane, précurseur des

indolamines (dont la sérotonine). Cette différence revêt une importance dans la mesure où il existe une compétition entre les grands acides aminés neutres et le tryptophane pour leur transport à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE). Dans cette compétition, ce sont les grands acides aminés neutres qui auront l'avantage et passeront la BHE au détriment du tryptophane.

Or, l'enzyme tryptophane hydroxylase, qui est l'enzyme catalysant la première étape de conversion du tryptophane en sérotonine a une affinité très faible pour le tryptophane. La synthèse de sérotonine nécessite alors une importante quantité de tryptophane disponible au niveau cérébral.

L'apport macronutritionnel en protéines est en faveur de l'obtention des grands acides aminés neutres (dont la phénylalanine et la tyrosine).

L'apport en glucides, lui, permet d'augmenter les taux de tryptophane cérébraux. Ceci s'explique par une diminution des taux des grands acides aminés neutres par action de l'insuline sécrétée suite à la consommation de glucides. L'insuline n'ayant pas (ou très peu) cette action sur le tryptophane, la concentration de cet acide aminé au niveau du cerveau va augmenter. (40,46)

En 2002, Wurtman et ses collaborateurs ont mené une étude afin de déterminer les différences entraînées par la consommation d'un repas riche en protéines ou en glucides sur l'obtention plus importante de tyrosine (et des autres grands acides aminés neutres) ou de tryptophane.

Pour cela, les neuf participants de l'étude, à jeun, ont dans un premier temps, consommé un petit-déjeuner riche en protéines. Quelques jours après (entre 3 et 7 jours selon les participants), ils ont recommencé le protocole en consommant, cette fois, un petit-déjeuner riche en glucides.

Avant les repas, puis à des intervalles de 40, 80, 120 et 240 minutes après ceux-ci, des échantillons de sang ont été prélevés afin de doser les taux plasmatiques de tryptophane, de tyrosine et des autres grands acides aminés neutres ainsi que les taux d'insuline.

Les résultats obtenus ont clairement mis en évidence des différences dans l'obtention préférentielle du tryptophane ou des grands acides aminés neutres en fonction de la richesse en protéines ou en glucides du repas.

Le petit-déjeuner riche en glucides a entraîné une augmentation des taux plasmatiques de tryptophane par rapport aux autres acides aminés. Tandis que le petit-déjeuner riche en protéines diminuait les taux de tryptophane plasmatiques en faveur de ceux des autres acides aminés. (46)

Ces résultats sont présentés dans les tableaux V et VI et les figures 5 et 6.

TABLEAU V: Effets d'un repas riche en glucides sur les rapports plasmatiques en tryptophane ou tyrosine sur les aux autres acides aminés en fonction du temps. (46)

Repas riche en glucides		
Temps (en minutes)	Rapport plasmatique tryptophane/ autres acides aminés	Rapport plasmatique tyrosine/ autres acides aminés
40	-5,3	0,4
80	6,8	3,5
120	14,4	4,6
240	10,2	-4,7

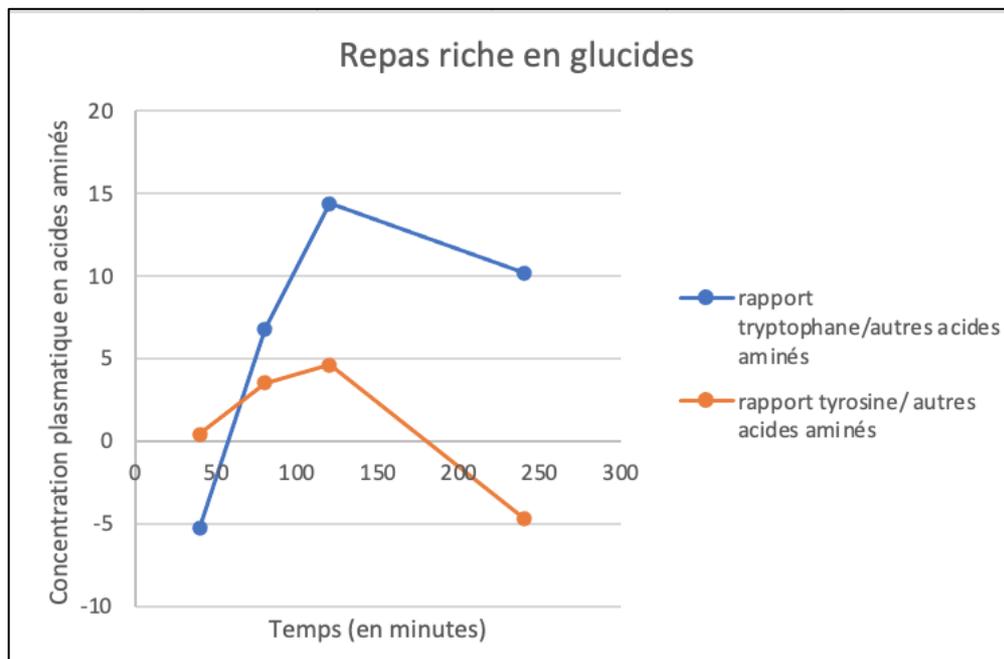


Figure 5: Représentation graphique des effets d'un repas riche en glucides sur les rapports plasmatiques en tryptophane ou tyrosine sur les aux autres acides aminés en fonction du temps. (46)

TABLEAU VI: Effets d'un repas riche en protéines sur les rapports plasmatiques en tryptophane ou tyrosine sur les autres acides aminés en fonction du temps. (46)

Repas riche en protéines		
Temps (en minutes)	Rapport plasmatique tryptophane/ autres acides aminés	Rapport plasmatique tyrosine/ autres acides aminés
40	-17,1	-9,1
80	-23,0	-15,3
120	-27,7	-19,8
240	-34,8	-21,9

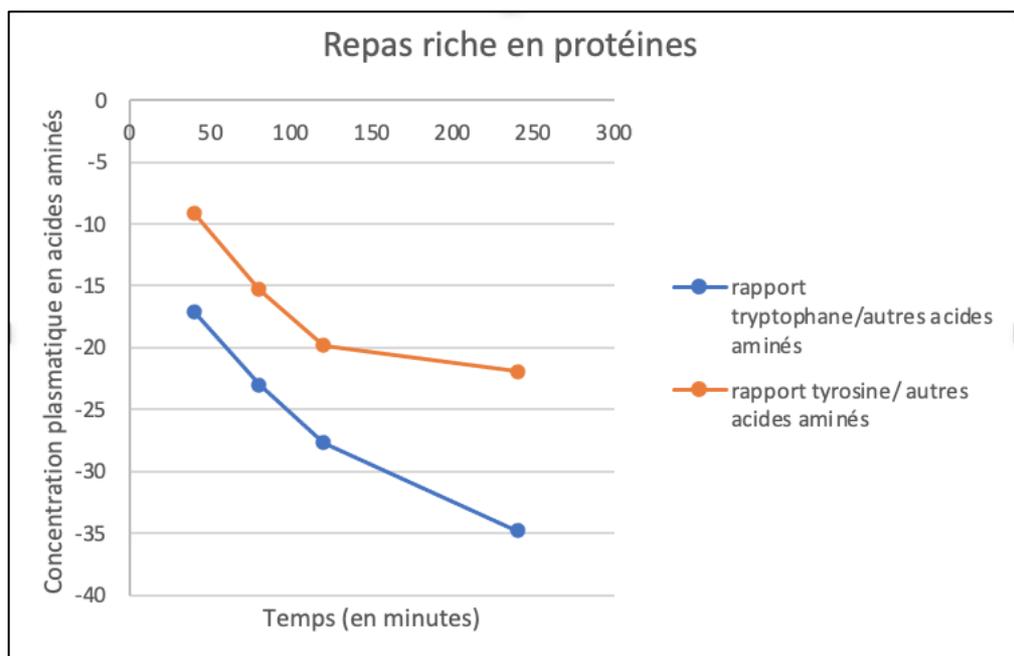


Figure 6: Représentation graphique des effets d'un repas riche en protéines sur les rapports plasmatiques en tryptophane ou tyrosine sur les autres acides aminés en fonction du temps. (46)

Les concentrations d'insuline ne différaient pas des valeurs de départ après la consommation du repas riche en protéines. En revanche, celles-ci augmentaient significativement après le repas riche en glucides.

Cette étude a donc permis de démontrer l'impact de la consommation de protéines ou de glucides sur l'obtention préférentielle de tryptophane ou de tyrosine (et autres grands acides aminés neutres).

Les auteurs ont alors conclu que la composition des repas pouvait modifier les taux plasmatiques d'acides aminés, et également modifier les concentrations de ces acides

aminés au niveau cérébral. Ils ajoutent alors que le contenu de ces repas peut donc permettre de moduler la synthèse du tryptophane et des catécholamines. (46)

Ainsi, pour obtenir préférentiellement les catécholamines, il faut privilégier un apport en protéines, et pour obtenir de la sérotonine, il faut miser au contraire sur un apport en glucides.

Certaines sources alimentaires sont particulièrement intéressantes compte tenu de leur richesse en protéines, il s'agit notamment de sources animales comme les viandes et principalement les viandes blanches (poulet, dinde) mais également les poissons, crustacés, les œufs et les produits laitiers (fermentés).

Il existe également des sources de protéines d'origine végétales parmi lesquelles les plus intéressantes sont les légumineuses, le soja et les oléagineux (amandes, arachides).

Les glucides proviennent principalement de produits céréaliers, de légumes et de fruits. Il est judicieux pour apporter des glucides de consommer par exemple des pâtes, du riz, des pommes de terre et des céréales brutes. (40,46)

#### *2.1.3.2 Les micronutriments*

Les micronutriments comprennent les vitamines et les minéraux, dont certains sont des cofacteurs nécessaires à la synthèse des neurotransmetteurs.

Ces nutriments sont apportés par l'alimentation, ils sont indispensables à de nombreux processus au niveau de l'organisme et leur carence peut être fatale. (45)

Il est alors important de consommer les aliments riches en ces micronutriments.

La synthèse des catécholamines s'effectue grâce à des enzymes catalysantes qui nécessitent l'apport des vitamines B3, B6, B9 et de la vitamine C ainsi que des minéraux : fer, zinc, magnésium et cuivre. (40)

La synthèse de la sérotonine requiert l'apport de fer, de calcium, de magnésium, de zinc et des vitamines B3, B6, B9 et C.

Le tableau VII, établi d'après la table de composition nutritionnelle des aliments Ciquel de l'ANSES, présente certains des principaux aliments riches en ces cofacteurs vitaminiques et minéraux à l'exception de la vitamine B6, du fer, du zinc et du magnésium qui seront développés dans la partie 2.3.2.

TABLEAU VII: Principales sources alimentaires riches en calcium, cuivre et en vitamines B3, B9 et C. (47)

Cofacteur	Principaux aliments riches en ce cofacteur
Vitamine B3	Gelée royale, céréales, thon, riz soufflé, cacahuètes, anchois, poulet
Vitamine B9	Menthe, fèves, haricots rouge, pois chiche, terrine de canard
Vitamine C	Goyave, cassis, persil, poivrons, citron, brocoli, tomates, fruits rouges
Calcium	Basilic, herbes de provence, lait, comté, parmesan, emmental
Cuivre	Cacao amer, escargots, noix de cajou, calamar, crabe, noisettes

#### 2.1.4 La place de la chronobiologie nutritionnelle

Au-delà de la restauration nutritionnelle préférentielle en catécholamines ou en sérotonine selon le sous-type clinique ou le déficit marqué en tel ou tel neurotransmetteur, il faut également prendre en compte le rythme biologique de l'organisme.

C'est ce que propose le concept de la chronobiologie nutritionnelle.

Le principe de ce modèle alimentaire est simple. Il propose d'apporter, par l'alimentation, les sources alimentaires riches en précurseurs des neurotransmetteurs aux moments de la journée où la vitesse de synthèse de ces neurotransmetteurs est la plus importante.

Ce concept permet donc, en plus de l'augmentation de l'apport des précurseurs des neurotransmetteurs, d'optimiser l'obtention de ces neurotransmetteurs grâce à leur synthèse plus importante. (7,48,49)

Afin de pouvoir appliquer cette méthode par rapport aux neurotransmetteurs clés du TDAH (dopamine, noradrénaline, sérotonine) plusieurs prérequis sont indispensables :

La biosynthèse des catécholamines (dopamine et noradrénaline) a lieu en première partie de la journée : c'est-à-dire le matin et en début de journée. C'est à ce moment de la journée que le pic de synthèse de ces neurotransmetteurs est maximal.

Ces catécholamines vont alors, permettre à l'enfant de bien commencer sa journée en influençant les états d'éveil, de motivation, d'initiation de l'action, de vigilance, d'attention et de concentration.

A l'inverse, la synthèse de la sérotonine (et plus largement celle des indolamines dont la mélatonine) a lieu principalement l'après-midi permettant alors la sécrétion de ces indolamines le soir et au début de la nuit.

Ces indolamines vont favoriser en fin de journée les états de calme, de détente et de bien-être ainsi que la préparation au sommeil et à l'endormissement.

Donc selon la biosynthèse naturelle des neurotransmetteurs et selon les besoins comportementaux nécessaires en fonction du moment de la journée, il faut un ratio en faveur des protéines (et des aliments riches en phénylalanine ou tyrosine) en première partie de journée et en faveur des glucides (et des aliments riches en tryptophane) en deuxième partie de journée. (7,48,49)

De plus, il faut prendre en compte qu'un enfant ne doit pas avoir une consommation excessive de protéines. L'apport nutritionnel conseillé ANC en protéines pour les enfants de 6 à 14 ans varie entre 17 et 42 grammes par jour selon l'ANSES. Les protéines doivent donc être consommées quasiment exclusivement le matin et le midi. (50)

Il faut alors s'éloigner du petit-déjeuner type occidental qui comporte des céréales raffinées, du pain blanc et des produits sucrés et lipidiques (pâte à tartiner chocolatée, beurre, miel, etc). Il sera remplacé par un petit-déjeuner avec un ratio protéines/glucides élevé. Il faut surtout veiller à écarter les produits sucrés ou les glucides raffinés qui entraîneraient une utilisation périphérique de la tyrosine. Les fruits peuvent être proposés mais pas les jus de fruits.

Le petit-déjeuner devrait idéalement contenir un minimum de 15 à 20 grammes de protéines.

Il peut être difficile de faire consommer des protéines à l'enfant au petit-déjeuner mais cela peut être facilité en proposant des œufs à la coque, du fromage blanc riche en protéines, du lait de soja, une tranche de jambon... (7,48)

À midi, le déjeuner doit également observer un ratio protéines/glucides élevé.

Les protéines (de toute sorte) doivent donc être privilégiées lors de ce repas. Il peut donc être proposé des sources de protéines d'origine animale (viandes, volailles, poissons, fruits de mer, etc) et végétale (tofu, soja, légumineuses comme les lentilles, les pois chiches, les haricots blancs et rouges, etc). (7,48)

La deuxième partie de la journée peut commencer avec une collation (goûter). C'est à partir de ce moment qu'il faut inverser le ratio protéines/glucides en faveur cette fois, des glucides. Les produits sucrés peuvent alors être proposés mais il convient de privilégier surtout les fruits. Les céréales, les pains et les oléagineux comme les amandes sont aussi à privilégier pour composer cette collation.

Pour sa richesse en tryptophane, le chocolat peut être intéressant pour accompagner du pain ou un autre glucide du goûter.

Le soir, lors du dîner, il faut essayer d'éviter les sources de protéines afin d'obtenir un ratio protéines/glucides bas pour favoriser l'obtention des indolamines. Il faut alors miser sur des glucides, féculents ainsi que des légumes. (7,48)

Concernant l'enfant recevant le traitement pharmacologique (méthylphénidate), ce modèle alimentaire est également applicable néanmoins, quelques particularités sont à considérer.

Comme il a déjà été évoqué, le méthylphénidate a pour effet indésirable la diminution de l'appétit.

Le petit déjeuner devrait donc avoir lieu de préférence avant la première prise de MPH. Ce premier repas, qui ne sera alors pas sous l'influence de l'effet anorexigène du MPH, par rapport aux autres repas revêt donc une importance capitale pour l'apport nutritionnel de l'enfant. La chronobiologie nutritionnelle impose un petit déjeuner majoritairement protéiné. Celui-ci devra également être assez conséquent afin

d'apporter une richesse énergétique pour l'enfant qui, sous l'influence de la molécule, aura tendance à moins s'alimenter le reste de la journée.

Au moment de la collation et du dîner à lieu un effet rebond, l'enfant retrouve alors son appétit en raison de l'effet anorexigène de la molécule qui a tendance à s'estomper. Cet effet rebond peut entraîner chez l'enfant une impulsion alimentaire qui le conduirait à consommer des produits alimentaires directement accessibles, qui lui procurent un plaisir immédiat mais qui sont souvent malheureusement les plus riches en sucre, sel et graisse, ultra transformés et donc les moins nutritifs.

Il est important de respecter le modèle de la chronobiologie alimentaire (avec l'apport de glucides) et de réguler ces comportements. Les collations glucidiques adaptées peuvent, pour cela, être préparées à l'avance. (22,26,51)

### 2.1.5 Restauration des déficits en neurotransmetteurs : Quelques exemples de compléments alimentaires et de botanique

#### 2.1.5.1 *Voie des catécholamines : Les compléments alimentaire de tyrosine*

Afin de soutenir les voies des catécholamines il est possible d'utiliser la L-tyrosine sous forme de compléments alimentaires. En effet, la L-tyrosine est le précurseur biochimique de la voie des catécholamines. Cette supplémentation a la particularité de pouvoir élever les taux de dopamine et de noradrénaline dans le système nerveux central.

Pour l'instant la dose efficace de L-tyrosine n'est pas encore précisément définie. Lors des études évaluant cette supplémentation en L-tyrosine, les doses efficaces varient de 500mg à 1g/j. (52)

La prise doit se faire à jeun une demi-heure avant le petit-déjeuner. Ce moment de prise permet ainsi d'éviter la compétition avec les autres grands acides aminés neutres venant du petit déjeuner. (42,52)

En augmentant les taux de catécholamines au niveau du cerveau, l'apport de L-tyrosine permet, d'après les études, d'améliorer les performances cognitives, la mémoire de travail et le contrôle inhibiteur. (52)

Ce qui est intéressant c'est que les compléments à base de L-tyrosine sont facilement accessibles au public en pharmacie. (52)

Une étude a été menée chez un enfant souffrant de TDAH et de phénylcétonurie comorbide. La phénylcétonurie se traduit par une incapacité de conversion de la phénylalanine en tyrosine. Chez ce patient, un traitement à base de 100mg/kg/j de L-tyrosine pendant 4 mois a été testé afin d'observer s'il conduisait à une réduction des symptômes. Les chercheurs avaient pour hypothèse que les symptômes du TDAH chez cet enfant pouvaient résulter d'un trouble de la dopamine dû à une carence en tyrosine. Leur hypothèse a été appuyée par les résultats qu'ils ont obtenu. Après les 4 mois de traitements, une amélioration spectaculaire des symptômes du TDAH a été observée chez cet enfant. (53)

Ces données suggèrent que les compléments alimentaires de L-tyrosine pourraient être efficaces pour réduire les symptômes du TDAH en augmentant les taux de dopamine cérébraux.

#### 2.1.5.2 Voie des catécholamines : Le *Mucuna pruriens*

Une légumineuse originaire du Sud de la Chine et de l'Est de l'Inde est fréquemment conseillée pour ses capacités à restaurer les taux de dopamine cérébraux. Il s'agit du pois mascate également connu sous le nom de *Mucuna pruriens*. (54,55)

La figure 7 présente une photographie des graines de *Mucuna pruriens*.

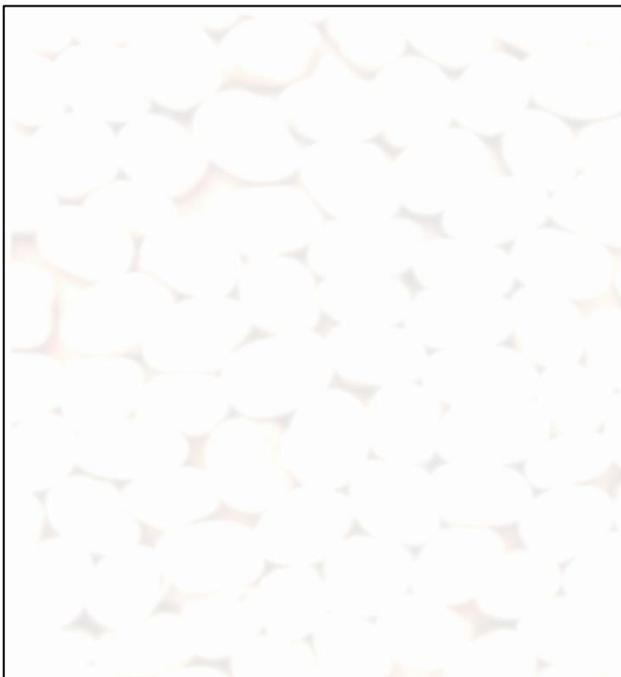


Figure 7: Graines de *Mucuna pruriens*. (55)

Cette plante est utilisée depuis des siècles en médecine ayurvédique pour traiter de nombreuses pathologies dont la maladie de Parkinson (caractérisée par un déficit en dopamine). Cette utilisation s'explique par la composition du *Mucuna pruriens*.

En effet, en plus d'être une excellente source de protéines, le principal constituant de cette légumineuse s'avère être la L-DOPA qui n'est autre que le précurseur direct de la dopamine.

Il a même été extrait de la L-DOPA contenue dans cette plante pour la formulation de compléments alimentaires pour la prise en charge de la maladie de Parkinson.

Cette plante présente alors un véritable potentiel car contrairement à la tyrosine, la L-DOPA a la capacité de traverser librement la barrière hémato encéphalique. Elle est ainsi directement disponible pour être convertie en dopamine au niveau du cerveau.

Le *Mucuna pruriens* est aussi une excellente source d'antioxydants avec notamment une composition riche en polyphénols ce qui permet également une protection cérébrale, membranaire et neuronale contre l'oxydation.

Cette plante ainsi que ses extraits peuvent donc être une ressource potentielle pour la restauration des déséquilibres au niveau des voies des catécholamines et peut être une promesse pour le futur du traitement pharmacologique du TDAH. (54,55)

#### 2.1.5.3 Voie des catécholamines : La granule de Ningdong

Le « Ningdong Granule » est une préparation largement utilisée en médecine traditionnelle chinoise.

Depuis quelques années, en Chine, son utilisation s'étend au traitement du TDAH. (31,56)

Le tableau VII présente la composition de la granule de Ningdong.

TABLEAU VIII: Tableau de composition de la granule de Ningdong. (57)

Composants	Ingrédients actifs	Quantité utilisée (g)
<i>Gastrodia elata</i> <i>Blume</i>	4-hydroxybenzaldéhyde, alcool p-hydroxybenzylique, gastrodine, parishine, 4, 4-dihydroxybenzyl sulfoxyde	6
<i>Uncaria rhynchophylla</i>	Rhynchophylline, isorhynchophylline, isocorynoxéine	20
<i>Lingusticum chuanxiong</i>	Acide férulique, senkyunolide, ligustilide, tétraméthylpyrazine	6
<i>Concha Haliotidis</i>	Carbonate de calcium, fer, radical phosphate, silicate, etc.	20
<i>Buthus martensii</i> <i>Karsch</i>	Uthotox, triméthylamine, taurine, bêtaïne, acide hexadécanoïque, acide octadécanoïque, etc.	3
<i>Scolopendra subspinipes mutilans</i> L. Koch.	3,8-dihydroxyquinoléine, 8-hydroxy-1H-2-benzopyran-1-one	-
<i>Placenta Hominis</i> placenta humain séché	Lutéostérone, tétrahydrocorticostérone, acides aminés, etc.	3
<i>Glycyrrhiza uralensis, G. glabra</i>	Glycyrrhizine, liquiritine, liquiritine apioside, isoliquiritine, apioside d'isoliquiritine, liquiritigénine	3

A l'heure actuelle, une seule étude est disponible pour témoigner de son efficacité dans le traitement du TDAH. Celle-ci apporte des preuves convaincantes pour considérer le potentiel de cette préparation dans le traitement de ce trouble.

Cette étude, conduite par Li et al en 2010, a cherché à évaluer l'efficacité à court terme de la granule de Ningdong NDG en le comparant au méthylphénidate MPH. Elle a également recherché à prouver sa sécurité d'emploi. De très bons résultats avaient déjà été décrits pour d'autres troubles tels que le syndrome Gilles de la Tourette et d'autres études animales apportaient des preuves convaincantes de son efficacité et de son innocuité.

L'étude a été menée pendant 8 semaines. Les 72 participants, des enfants diagnostiqués TDAH entre 6 et 13 ans, ont été séparés en 2 groupes. Le premier groupe recevait 5mg/kg/j de préparation de NDG et l'autre groupe était le groupe « contrôle » recevant 1mg/kg/j de MPH. Les chercheurs ont également essayé d'identifier le mécanisme d'action potentiel de la préparation de NDG.

Il y a eu, dans les 2 groupes une amélioration considérable des symptômes du TDAH (évaluée par les parents et les enseignants) sans différence significative entre les 2 groupes au terme des 8 semaines.

Le NDG semble alors avoir, à court terme, la même efficacité que le traitement pharmacologique de référence (MPH).

Mieux encore, le profil de tolérance du NDG est nettement supérieur à celui du MPH car celle-ci a donné beaucoup moins d'effets indésirables que le psychostimulant.

Afin de déterminer si son mécanisme d'action concerne le système dopaminergique, les niveaux de dopamine et de son métabolite l'acide homovanillique (HVA) ont été dosés.

La concentration de dopamine est restée inchangée pour les deux groupes mais la concentration en HVA a fortement augmenté pour le groupe recevant la préparation de NDG.

L'acide homovanillique est le métabolite principal de la dopamine et est un indicateur de l'activité dopaminergique.

Dans le groupe NDG, l'amélioration des symptômes du TDAH était positivement corrélée à l'augmentation de la concentration en acide homovanillique dans le sérum. Les chercheurs en ont donc déduit que la préparation de granule de NDG améliorait les symptômes du TDAH en renforçant l'activité dopaminergique prouvée par l'augmentation du taux d'HVA dans le sérum.

Cependant un effet secondaire a été retrouvé pour le NDG : l'hypersomnie. Toutefois, cet effet secondaire est mieux toléré que les effets secondaires du MPH.

Les résultats de cette étude apportent des preuves convaincantes de la promesse de cette méthode de traitement. C'est une méthode sûre et efficace. Son efficacité a en effet été contrôlée par le traitement pharmacologique de référence et son innocuité démontrée.

Cette méthode apporte donc un nouvel espoir de traitement alternatif du TDAH.  
(31,56)

#### 2.1.5.4 Voie des catécholamines : Le safran

Le safran ou *Crocus Sativus L.* est une plante herbacée appartenant à la famille des iridacées. (7)

Le safran compte près de 150 composants différents dont 4 principalement responsables de ses effets thérapeutiques : la crocétine, la crocine, la picrocrocine et le safranal. Leurs formules chimiques sont présentées par la figure 8. (58,59)



Figure 8: Formules chimiques des 4 principaux constituants responsables des effets thérapeutiques du safran. (59)

Le safran a déjà de nombreuses applications thérapeutiques dont le traitement de la dépression, de la maladie de Alzheimer, etc. D'après les données de littérature, les quatre constituants actifs cités précédemment ont la capacité d'inhiber la recapture de la dopamine et de la noradrénaline comme le traitement pharmacologique de référence du TDAH : le méthylphénidate, mais ils sont également des antagonistes des récepteurs NMDA et du GABA. Ces propriétés entraînent une amélioration de la mémoire et de l'apprentissage, une neuro-protection et un effet anxiolytique. (58)

Ces données suggèrent que le safran pourrait être un candidat potentiel dans le traitement du TDAH.

Une étude iranienne menée en 2019 a donc cherché à évaluer l'efficacité ainsi que l'innocuité du safran dans la prise en charge du TDAH. L'étude en double aveugle a duré six semaines avec 54 enfants diagnostiqués TDAH âgés de 6 à 17 ans. L'efficacité du safran a été évaluée par rapport à celle de la molécule de référence le méthylphénidate. Les participants ont été répartis dans 2 groupes pour recevoir, en fonction de leur poids, soit 20 à 30mg/j de méthylphénidate, soit 20 à 30mg/j de safran.

Les parents ainsi que les enseignants ont évalué les problèmes de comportement et d'attention chez les enfants. Pour les deux groupes (ceux recevant du safran et ceux recevant du MPH), les symptômes se sont remarquablement améliorés et il n'existait pas de différences significatives entre les deux groupes. Ainsi l'efficacité du safran a été jugée identique à celle du MPH. Concernant les effets secondaires, aucun effet indésirable grave n'a été observé dans les deux groupes. Il n'a été rapporté que des effets secondaires acceptables (maux de tête, bouche sèche, nausées, etc) et ceux-ci étaient équivalents dans les deux groupes, voire moindres pour le groupe recevant du safran. La tolérance du safran a donc été décrite comme acceptable et correcte. (58)

Son efficacité comparable au traitement pharmacologique de référence et sa tolérance convenable rendent donc le safran particulièrement intéressant.

Néanmoins, les études doivent être poursuivies afin d'avoir davantage de données notamment un contrôle par placebo ou des études à long terme.

Mais il est important de souligner que cette plante naturelle semble posséder un mécanisme d'action semblable au psychostimulant de référence du TDAH avec une inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline.

Ces données mettent en lumière le potentiel non négligeable du safran dans la prise en charge du TDAH chez l'enfant.

#### 2.1.5.5 Voie de la sérotonine : Les alternatives botaniques

Bien qu'aucune étude ne soit disponible dans le cadre de la prise en charge du TDAH, il s'avère que les graines de la plante *Griffonia simplicifolia* contiennent le précurseur direct de la sérotonine, le 5 HTP.

Celui-ci a la particularité de traverser librement la BHE et grâce à son apport direct, sa conversion en sérotonine ne nécessitera qu'une seule étape. (7)

Il présente donc un réel potentiel pour la restauration des taux de sérotonine. Des recherches futures sont souhaitables, et permettront peut-être de confirmer si cette alternative présente effectivement un intérêt.

En conclusion, toutes ces propositions vont pouvoir être utilisées afin de restaurer les potentiels déséquilibres concernant les neurotransmetteurs que ce soit pour l'enfant recevant ou non du méthylphénidate. Néanmoins, il reste encore d'autres facteurs importants à prendre en compte notamment en raison de l'hétérogénéité du trouble.

La suite de ce travail s'attachera à présenter ces différents facteurs et leurs éventuelles possibilités de correction.

## 2.2 Optimisation du fonctionnement du cerveau

### 2.2.1 L'importance du maintien d'une glycémie stable

Le maintien d'une glycémie stable est un enjeu crucial pour le cerveau de l'enfant et notamment en cas de TDAH. Le glucose étant l'énergie principale du cerveau, celui-ci en consomme en permanence. Le glucose joue donc un rôle fondamental dans l'activité cognitive. C'est par la prise alimentaire que l'apport de cette énergie est obtenu et afin de la rendre optimale, l'apport de glucose devra donc être adapté, constant et ne pas être trop rapide. (7,42,43)

L'apport inadapté, l'excès ou le déficit en glucose, expose à des fluctuations de la glycémie et ces hypo- ou hyperglycémies sont toutes deux extrêmement préjudiciables aux neurones. (7)

#### 2.2.1.1 Les hyperglycémies

La consommation d'un repas riche en glucose ou en glucides raffinés conduit à une élévation brutale du taux de glucose sanguin, c'est-à-dire à une hyperglycémie. Cette hyperglycémie entraîne automatiquement une réponse du pancréas *via* la libération d'insuline afin de diminuer cette surcharge glycémique.

Cette réponse à l'hyperglycémie provoque alors deux problèmes majeurs :

Premièrement, l'insuline sécrétée brutalement serait à l'origine d'une diminution de la synthèse de la dopamine. En effet, l'insuline orienterait l'utilisation périphérique de la tyrosine à des fins musculaires, provoquant alors une diminution des concentrations disponibles de ce précurseur de la dopamine au niveau du cerveau.

Deuxièmement, la libération accrue d'insuline fait chuter brutalement la glycémie appelée « hypoglycémie réactionnelle ». Cette chute de glycémie extrêmement brutale peut entraîner des perturbations du fonctionnement cérébral. (42,46,60)

#### *2.2.1.2 Les hypoglycémies*

L'hypoglycémie ne permet pas un apport d'énergie continu au cerveau, ce qui induit des effets négatifs sur la cognition et le comportement. (35,42)

Tout d'abord, les enfants sont encore plus vulnérables que les adultes aux effets néfastes de l'hypoglycémie sur les performances cognitives. En effet, dans une revue concernant les facteurs alimentaires du TDAH publiée en 2011, Milichap et al expliquent que lors d'une étude d'épreuve de charge du sucre, les fonctions cognitives des enfants étaient significativement réduites, alors qu'elles étaient préservées chez les adultes pour une même glycémie. (61)

Dans cette même revue, les auteurs ont rapporté les résultats concernant des études sur les effets du « sucre » sur le fonctionnement cérébral mesurés par électroencéphalogramme EEG. Il a alors été mis en évidence que les fluctuations glycémiques provoquaient des modifications sur l'EEG révélant des altérations au niveau du cerveau. Ces analyses de l'EEG montraient d'ailleurs que l'hypoglycémie aiguë affectait principalement le cortex frontal c'est-à-dire la région cérébrale du contrôle attentionnel. (61)

Ce contrôle attentionnel et ces régions cérébrales étant largement mises en cause dans le TDAH, ceci laisse suggérer l'impact des hypoglycémies sur l'exacerbation des symptômes attentionnels du TDAH.

D'autre part, de nombreuses données de littérature soutiennent que plusieurs sous-groupes de patients TDAH souffriraient d'un métabolisme anormal du glucose comme l'explique Benton dans son article publié en 2007. (60)

En 2007, Benton et al ont conduit une étude sur 19 enfants âgés de 6 à 7 ans afin de déterminer si les différences dans la composition glycémique des repas avaient une

influence sur les performances scolaires (notamment le maintien de la concentration ou encore les capacités de mémorisation) des enfants.

Ils ont à cet effet préparé 3 types de petit-déjeuners qui avaient des charges glycémiques différentes (bas, moyen, fort). L'étude a été menée sur une durée de 4 semaines. Le comportement en classe, la mémoire, les capacités de maintien de l'attention et les réactions face à des situations frustrantes ont été évaluées après ingestion des différents repas chez ces enfants.

L'étude a alors montré que les enfants ayant consommé un petit déjeuner à faible charge glycémique ont obtenu les meilleurs résultats pour la mémoire, l'attention, la gestion de la frustration et le comportement en classe. Les auteurs ont conclu que les résultats de cette étude sont intéressants dans la mesure où il peut être admis que la composition des repas peut augmenter les réussites scolaires des enfants. Conformément à la présente étude, un petit déjeuner à faible charge glycémique peut augmenter l'attention, la concentration sur une tâche et donc sur les performances scolaires.

Ceci est encore plus intéressant pour l'enfant atteint de TDAH qui présente des difficultés dans le maintien de l'attention et de la concentration et qui est souvent susceptible de se trouver en situation d'échec scolaire.

Ces données suggèrent alors que les enfants et particulièrement ceux souffrant de TDAH sont extrêmement sensibles aux variations extrêmes de la glycémie.

Au niveau des symptômes, il a été observé que l'hypoglycémie augmente les troubles de l'attention et de la mémorisation avec l'apparition d'un état de somnolence mais elle est reconnue également pour amplifier l'ensemble de la triade principale du TDAH : l'hyperactivité et l'impulsivité sont également fortement exacerbés en cas d'hypoglycémie. (20,42)

### *2.2.1.3 Approche nutritionnelle pour le maintien d'une glycémie stable*

Le glucose est donc extrêmement important pour le bon fonctionnement du cerveau car il constitue sa première source de carburant. Néanmoins comme il a été discuté précédemment, cet apport doit être régulier et adapté sinon il peut entraîner des effets néfastes pour le cerveau.

Il existe quelques moyens efficaces pour permettre d'éviter les variations importantes de la glycémie et donc de stabiliser la glycémie :

- L'index glycémique :

La première manière d'équilibrer la glycémie réside dans le choix des glucides qui vont être absorbés. Les glucides peuvent être différenciés en fonction de leur capacité à élever la glycémie. Cette notion est définie par l'index glycémique IG qui est un indicateur de la vitesse d'assimilation du glucose de l'aliment, c'est-à-dire le degré d'hyperglycémie entraîné par un aliment. Par définition l'IG mesure la biodisponibilité du contenu glucidique d'un aliment et est déterminé selon un apport glucidique standard (glucose ou 50g de pain blanc). L'IG varie de 0 à 100, de cette variation découlent 3 catégories d'aliments comme résumées dans le tableau IX:

TABLEAU IX: Catégories d'index glycémiques. (42,45)

Aliments à index glycémique faible ou bas	IG compris entre 0 et 50
Aliments à index glycémique moyen	IG compris entre 50 et 70
Aliments à index glycémique élevé ou fort	IG compris entre 70 et 100

Ainsi, l'aliment à IG bas permet une assimilation lente et régulière du glucose tandis que l'aliment à IG élevé entraîne une élévation rapide de la glycémie suivie d'une chute brutale de celle-ci et conduit à une hypoglycémie réactionnelle.

Le choix est alors simple : il faut privilégier la consommation d'aliments à IG bas, éviter ou au minimum diminuer la prise d'aliments à IG élevé et avoir une consommation raisonnable d'aliments à IG moyen. (7,20,42) Le tableau X indique les index glycémiques de quelques aliments courants. (45)

TABLEAU X: Index glycémiques de quelques aliments courants. (45)

Index glycémique IG	Aliments
IG bas (compris entre 0 et 50)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lentilles et autres légumes secs</li> <li>- Flocons d'avoine, pain complet, pain aux céréales</li> <li>- Pâtes, blé, soja</li> </ul>
IG moyen (compris entre 50 et 70)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pommes de terre cuisson vapeur</li> <li>- Riz, semoule</li> </ul>
IG élevé (compris entre 70 et 100)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pommes de terre en purée, chips, frites</li> <li>- Sucrieries, miel, gaufres, pain blanc type baguette</li> <li>- Céréales raffinées type corn flakes</li> </ul>

Pour une même proportion d'un même aliment, l'IG peut être influencé par plusieurs facteurs. Il s'agit notamment du mode de cuisson ou encore de la nature du repas : en effet des aliments avec une teneur en lipides ou en protéines pris de façon concomitante avec un aliment à IG élevé peuvent influencer l'index glycémique de ce dernier. (45)

Dans l'étude de Benton et al en 2007, 3 petits déjeuners qui variaient selon leur composition en aliments, ont été utilisés afin d'étudier leurs différents impacts sur la cognition. Les repas se différençaient par leur charge glycémique CG.

La notion de charge glycémique complète celle de l'index glycémique en tenant compte également de la portion d'aliments glucidiques ingérés. Elle est ainsi divisée en 3 catégories : CG faible, CG moyenne, CG élevée. Le tableau XI présente 3 exemples de petits déjeuners qui diffèrent selon leur charge glycémique. (45,60)

TABLEAU XI: Composition de petits déjeuners à charges glycémiques élevées, moyennes ou faibles. (60)

Exemple de petit déjeuner à charge glycémique élevée	Exemple de petit déjeuner à charge glycémique moyenne	Exemple de petit déjeuner à charge glycémique faible
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 25 grammes de corn flakes</li> <li>- 115 ml de lait demi écrémé</li> <li>- 2 cuillères de sucre</li> <li>- 1 gaufre</li> <li>- 1 cuillère à soupe de sirop d'érable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 60 g d'œufs brouillés</li> <li>- 1 tranche de pain</li> <li>- 10 g de confiture</li> <li>- 8 g de pâte à tartiner allégée</li> <li>- 125 g de yaourt hypocalorique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 g de jambon</li> <li>- 40 g de fromage</li> <li>- 30 g de pain de type pain complet</li> <li>- 8 g de pâte à tartiner allégée</li> </ul>

- L'association de protéines aux repas :

Une autre stratégie alimentaire permettant de réguler la glycémie consiste à associer des protéines ou encore des fibres au repas glucidique. En effet, comme l'expliquent Milichap et al dans leur revue de 2012, la consommation de protéines permet la stabilisation de la glycémie. Lorsqu'une consommation de « sucre » ou de glucides à

index glycémique élevé est associée ou précédée par un apport en protéines, la réponse hyperactive est limitée. Il en est de même pour l'ajout de fibres au repas glucidique. Benton et al en 2007 rapportent que la combinaison de fibres et de glucides permet la libération et l'assimilation du glucose plus lentement ce qui conduit à des effets positifs sur la cognition.

D'ailleurs, certaines sources de glucides sont également sources de protéines et de fibres ce qui permet directement de ralentir l'absorption en glucides. Il s'agit notamment des légumineuses telles que les lentilles et les pois chiches ou des céréales complètes (avoine, boulgour...). (7,22,60,61)

- Les aliments adjuvants et autres facteurs utilisables :

Certains ingrédients pouvant facilement être intégrés aux préparations des repas ont la capacité de permettre l'assimilation du glucose plus lentement et de façon régulière. Il s'agit notamment de certaines épices (la cannelle et le cumin) et d'un fruit (le citron) mais aussi du thé et du vinaigre. (42)

Enfin, certains autres facteurs permettent d'abaisser l'index glycémique.

Tout d'abord, il convient de diminuer la cuisson des aliments, dans cette perspective, la consommation de pâtes al dente peut être intéressante, les températures de cuisson ne doivent pas être trop élevées (cuisson vapeur plutôt que frits). Il faut aussi éviter les produits transformés ayant subi beaucoup de processus de fabrication.

Mais encore, il faut éviter de dénaturer les aliments c'est-à-dire qu'une pomme de terre entière cuite à la vapeur sera moins « hyperglycémiant » que celle transformée en purée et un fruit entier le sera moins que le jus obtenu à partir de ce dernier.

Dernier point, la maturité des fruits : la glycémie d'un fruit très mûr sera nettement supérieure à celle d'un fruit moins avancé (exemple concret avec les bananes vertes/mûres). (42)

### 2.2.2 L'amélioration de la fluidité des membranes et de la neurotransmission

Dans le cadre des traitements alternatifs à la pharmacologie dans la prise en charge du TDAH, les études sur les suppléments en acides gras AG, et plus particulièrement les oméga 3, sont les plus nombreuses. (62)

Ceci s'explique tout d'abord par l'importance de ces acides gras oméga 3 pour le bon fonctionnement cérébral en raison des nombreuses propriétés de ceux-ci mais également par la découverte de déséquilibres et de carences marquées en AG oméga 3 chez les patients TDAH elles-mêmes liés à une augmentation des symptômes de ce trouble. (62,63)

### 2.2.2.1 Les acides gras

Les acides gras oméga-3 AG $\omega$ 3 sont des acides gras essentiels AGE : cela signifie que l'organisme est dans l'incapacité de les synthétiser mais que leur essentialité impose qu'ils soient apportés par l'alimentation afin de couvrir les besoins physiologiques de l'organisme.

Les AGE appartiennent à la classe des acides gras polyinsaturés AGPI. Parmi ces AG  $\omega$ 3 deux sont particulièrement importants : il s'agit de l'acide docosahexaénoïque (DHA) et de l'acide éicosapentaénoïque (EPA). Ce sont des acides gras à longue chaîne obtenus par réactions enzymatiques à partir de leur précurseur : l'acide alphalinoléique (ALA). (7,40,63,64)

La figure 9 présente la synthèse enzymatique des acides gras oméga-3.

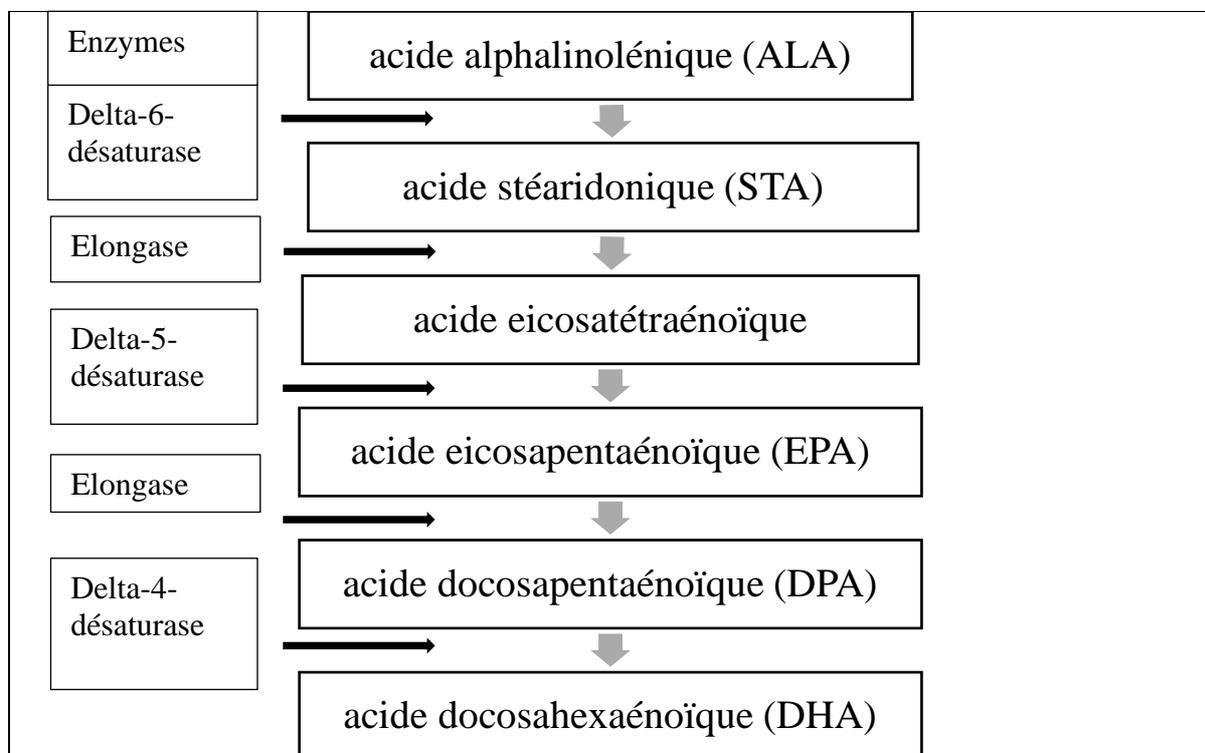


Figure 9: Synthèse enzymatique des acides gras oméga-3. (7,40,63,64)

### *2.2.2.2 Le rôle des acides gras*

Les AGE sont particulièrement abondants dans le cerveau qui est un organe « gras », ils entrent en effet dans la composition des membranes, des neurones et des synapses ce qui les rend essentiels à la structure et au fonctionnement cérébral. (7,9,42)

Ils assurent la bonne fluidité des membranes des neurones, la qualité des récepteurs et entrent dans la composition des phospholipides ce qui permet d'optimiser la neurotransmission de la dopamine et de la sérotonine dans le cerveau, notamment au niveau du cortex pré-frontal. (7,42,62,63)

De plus, les AG oméga-3 possèdent des propriétés anti-inflammatoires, ils protègent contre la neuro-inflammation et diminuent le stress oxydant. Ils sont ainsi d'excellents neuro-protecteurs et sont également reconnus pour leur participation à la régulation du fonctionnement immunitaire. (7,42,63)

### *2.2.2.3 Les carences en acides gras dans le TDAH*

Compte tenu de ces différentes propriétés, le rôle des AG  $\omega$ 3 est donc crucial pour le développement et le fonctionnement cérébral.

Malheureusement, la prévalence des carences en acides gras oméga-3 est très élevée dans la population générale et l'est encore plus en pédiatrie. (20)

Chez les patients souffrant de TDAH, des carences en AG  $\omega$ 3 ont été observées depuis de nombreuses années et ont suscité beaucoup d'attention conduisant les chercheurs à suggérer que ces carences pouvaient être un facteur potentiel dans la pathogénèse du trouble. (7,63,65)

En effet, différentes études scientifiques ont mis en évidence des niveaux faibles de DHA et d'EPA chez les enfants TDAH par rapport aux témoins sains comme le rapporte la méta-analyse de Chang et ses collaborateurs publiée en 2018. (63)

En plus de ces carences démontrées, il a aussi été constaté des déséquilibres dans le rapport  $\omega$ 3/ $\omega$ 6 en faveur des acides gras  $\omega$ 6. La raison de ces déséquilibres tiendrait à l'alimentation occidentale actuelle qui repose sur un apport plus élevé en acides gras  $\omega$ 6 qu'en  $\omega$ 3 selon les auteurs de la revue de Bloch et al publiée en 2011. Or, les AG $\omega$ 6 favorisent la neuroinflammation, altèrent les membranes et sont à l'origine d'une élévation de la production de médiateurs inflammatoires tandis que les  $\omega$ 3, eux, sont anti-inflammatoires et protègent de l'inflammation. Un rapport  $\omega$ 3/ $\omega$ 6 diminué va alors

avoir pour conséquence (en plus d'un risque de neuroinflammation), une altération de la neurotransmission. (62,65)

D'un point de vue clinique, il a été prouvé que les carences en AG  $\omega$ 3 ainsi que les déséquilibres des ratios  $\omega$ 3/ $\omega$ 6 en faveur des  $\omega$ 6 se retrouvaient positivement et significativement corrélés avec la sévérité des différents symptômes du TDAH comme le rapportent de nombreux articles scientifiques et le résume la revue publiée par Chang en 2018. (63)

Autre fait intéressant, des études préliminaires telles que celle de Brookes et al en 2006, suggèrent qu'il existe une association significative entre la survenue du TDAH et des variations du polymorphisme de gènes codants pour les enzymes désaturases des acides gras notamment l'enzyme delta-6-désaturase (gène FADS2). L'enzyme delta-6-désaturase est responsable de la conversion du précurseur des AG $\omega$ 3 (ALA) en acide stéarique lequel sera ensuite converti en EPA et DHA. Des variations du polymorphisme de ces gènes codant pour l'enzyme delta-6-désaturase entraînent une diminution de l'activité de celle-ci conduisant à une diminution de la synthèse d'EPA et de DHA. Ces données ont, au sein de la communauté scientifique, conduit à la formulation d'une hypothèse selon laquelle les enfants TDAH présenteraient des difficultés dans le métabolisme des AGE. Ces polymorphismes auraient d'ailleurs déjà été mis en cause dans l'origine de certains troubles fonctionnels et développementaux du cerveau. (7,40,64)

#### *2.2.2.4 La clinique de la carence en acides gras $\omega$ 3*

La clinique de la carence et des déséquilibres en acides gras  $\omega$ 3 a un retentissement non seulement sur le domaine cognitif mais également sur le comportement, l'humeur et les capacités scolaires. (20)

Concernant le TDAH, l'ensemble de la triade symptomatique est impacté et exacerbé par cette carence : inattention, hyperactivité et impulsivité. Néanmoins il a été observé aussi qu'une carence en  $\omega$ 3 a des répercussions significatives sur les performances cognitives et scolaires affectant la mémoire, le traitement de l'information, les capacités d'apprentissage, de calcul, d'écriture et de lecture, et même la communication verbale.

Enfin, le déficit/déséquilibre en  $\omega 3$  a des répercussions également sur l'humeur du patient : la stabilité émotionnelle, l'anxiété, la dépression ou encore l'exacerbation du comportement oppositionnel peuvent être alors observés. (20,63)

Il a ainsi été établi que les AG  $\omega 3$  sont impliqués dans quelques comorbidités dont : les troubles de l'humeur, les troubles des apprentissages spécifiques et le trouble de l'opposition avec provocation. (20,63)

Il est à noter que cette carence en AG  $\omega 3$  est particulièrement associée à un terrain particulier : il s'agit de symptômes atopiques évocateurs tels que l'eczéma, la peau squameuse ou écailleuse et la sécheresse cutanée ou oculaire. (63)

#### *2.2.2.5 Le diagnostic de la carence en acides gras $\omega 3$*

En cas de suspicion d'une carence ou d'un déséquilibre en acides gras  $\omega 3$ , il est tout d'abord possible de réaliser une enquête alimentaire au moyen d'un questionnaire portant sur les apports et les consommations en aliments riches en acides gras  $\omega 3$ . Puis ce diagnostic pourra être confirmé par un dosage des taux d' $\omega 3$  plasmatiques et des membranes des globules rouges ainsi que par le ratio  $\omega 3/\omega 6$  par prélèvement sanguin. (7,20)

#### *2.2.2.6 Les études concernant les acides gras $\omega 3$ dans le TDAH*

De nombreuses études concernant la supplémentation en acide gras  $\omega 3$  ont été conduites dans le cadre du TDAH. Elles permettent de démontrer l'efficacité ou non de la prise en charge du TDAH par les  $\omega 3$ , ainsi que l'innocuité de cette méthode. Ces études mettent également en évidence les symptômes qui peuvent être corrigés et les doses en  $\omega 3$  nécessaires à la correction de ces symptômes. Elles offrent aussi la possibilité de donner des pistes nutritionnelles grâce à la découverte d'effets-doses et des rôles des différents acides gras  $\omega 3$ .

La méta-analyse de Bloch portait sur 10 études cliniques comprenant un nombre total de 699 enfants souffrant de TDAH et permettait de comparer la supplémentation en acides gras oméga-3 *versus* placebo. Pour cela, la différence moyenne standard (DMS) a été utilisée, elle permet de calculer l'efficacité dans la réduction des

symptômes du TDAH de la méthode oméga-3 par rapport au placebo. Au total pour les 10 études, la moyenne du DMS est de 0,31. Cette méta-analyse rapporte ainsi un avantage certes faible mais toutefois assez significatif de cette alternative thérapeutique sur les symptômes du TDAH avec des effets indésirables bénins. Les auteurs concluent cependant que l'effet est nettement inférieur au MPH et ne recommandent donc pas de remplacer celui-ci par cette méthode surtout en cas de TDAH avec des symptômes fortement marqués. Néanmoins, en raison des propriétés des acides gras  $\omega 3$  et du profil d'effets secondaires négligeables, les auteurs expliquent qu'en association avec le MPH ou pour les patients qui ne souhaitent pas de traitement pharmacologique, cette supplémentation est intéressante. (62)

Lors de cette méta-analyse, les auteurs ont également remarqué une corrélation positive entre la dose d'EPA et l'atténuation des symptômes du TDAH comme le montre la figure 10. Ils ont observé que l'apport en EPA était toujours efficace dans la diminution des symptômes, ce qui n'est pas le cas de celui en DHA. De plus, ils font remarquer que le DHA en grande quantité peut malheureusement entraîner des effets pro-inflammatoires résultant de ses dérivés oxydés alors que l'EPA, même en grande quantité n'a pas d'effets pro-inflammatoires. L'EPA s'avère donc encore plus intéressant. (62)

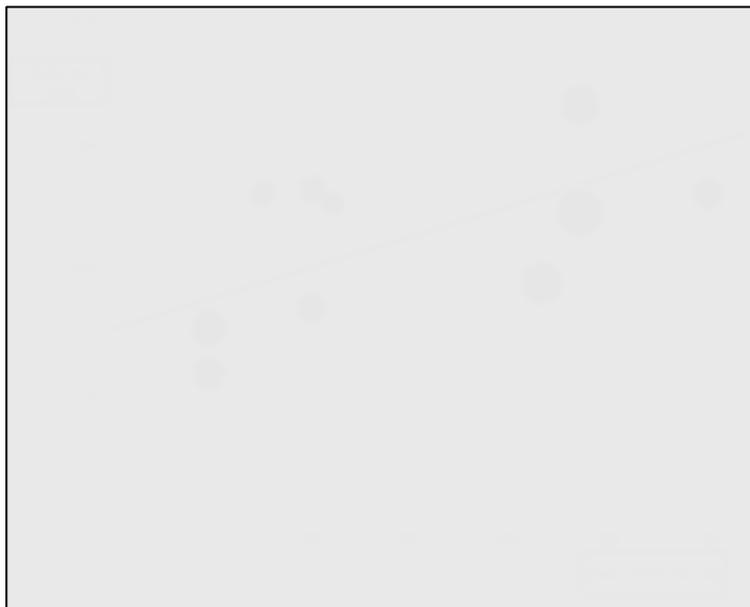


Figure 10: Efficacité de la méthode dans la réduction des symptômes du TDAH en fonction de la dose d'EPA (en mg). (62)

L'objectif de la deuxième méta-analyse, celle de Chang et al publiée en 2018, consiste à étudier l'efficacité de la supplémentation en  $\omega 3$  (seulement contrôlée par placebo cette fois) sur l'atténuation des symptômes du TDAH chez des enfants diagnostiqués et à mesurer les taux d'acides gras  $\omega 3$  dans la population souffrant de TDAH.

Il en ressort trois constats majeurs :

- Tout d'abord, les auteurs rapportent des niveaux faibles d'acides gras  $\omega 3$  chez les enfants TDAH que ce soit pour l'EPA ou le DHA.
- Ensuite, il a été établi une amélioration significative des symptômes composant la triade du TDAH chez ces enfants (inattention, hyperactivité et impulsivité) par rapport au placebo. Ils précisent cependant que les effets sur l'inattention sont obtenus quelle que soit la dose d'EPA administrée. En revanche, pour la correction des symptômes de l'hyperactivité et de l'impulsivité, des doses d'EPA nettement plus élevées étaient nécessaires pour obtenir une amélioration. Ils estiment ainsi que pour les patients concernés principalement par les symptômes hyperactivité-impulsivité (sous-type hyperactif-impulsif) il faudra, selon les auteurs, utiliser des doses plus élevées d'EPA c'est-à-dire de l'ordre de 4500mg.
- Enfin, la supplémentation en acides gras  $\omega 3$  avait amélioré significativement les performances cognitives. Les auteurs rapportent en effet une nette amélioration dans les tests relevant des erreurs de commission et d'omission.

L'efficacité de la supplémentation en  $\omega 3$  d'après ces auteurs, bien qu'elle soit qualifiée de modeste, reste significativement supérieure au placebo, et elle ne présente aucun effet indésirable ce qui la rend donc très intéressante pour les patients TDAH souffrant d'ailleurs de carences en  $\omega 3$ . (63)

L'efficacité de cette supplémentation s'expliquerait par les propriétés des  $\omega 3$  parmi lesquelles le soutien de la neurotransmission (sans parler des autres rôles antioxydants, etc). En effet, parce qu'ils constituent les membranes des synapses ainsi que celles d'autres structures cérébrales essentielles, les  $\omega 3$  sont extrêmement

importants car ils permettent que la neurotransmission s'effectue correctement. L'individu carencé en  $\omega 3$ , même avec une supplémentation en neurotransmetteurs va présenter une neurotransmission défailante et il en résultera, *de facto*, une diminution de l'action des neurotransmetteurs. L'apport d' $\omega 3$  permet de soutenir la transmission des neurotransmetteurs et, augmente leur efficacité en jouant aussi sur leurs récepteurs et transporteurs. (62,63)

### 2.2.2.7 *La prévention et la restauration des déséquilibres en acides gras $\omega 3$*

Ainsi, afin d'assurer la fluidité des membranes, d'optimiser la neurotransmission et de réduire les risques de neuro-inflammation, l'apport alimentaire en AG oméga-3 est indispensable étant donné que l'organisme, seul, n'est pas en mesure de les synthétiser.

Cependant, dans la restauration des taux d'acides gras  $\omega 3$ , il ne faut pas omettre deux problèmes majeurs discutés précédemment :

Le premier : l'alimentation occidentale actuelle est en faveur d'un apport plus élevé en AG oméga-6 qu'en oméga-3.

Le deuxième : certains enfants TDAH présenteraient potentiellement une défaillance pour l'enzyme delta-6-désaturase qui permet la conversion de l'ALA en EPA et DHA.

Il faut donc commencer par inverser le ratio de l'alimentation occidentale actuelle en faveur des acides gras  $\omega 6$  en diminuant les apports en  $\omega 6$  et en privilégiant au maximum ceux en  $\omega 3$ .

Voici par exemple quelques façons d'augmenter les apports en  $\omega 3$  plutôt qu'en  $\omega 6$  :

Il faut privilégier surtout les huiles de colza et de lin, les huiles de noix et soja sont acceptables, en revanche, les huiles de noisette ou encore tournesol sont à limiter en raison de leur rapport  $\omega 6/\omega 3$  élevé. L'huile d'olive est trop souvent utilisée dans l'alimentation alors qu'elle devrait seulement compléter l'huile de colza (utilisée comme huile principale).

Le tableau XII présente la composition en acides gras  $\omega 6$  et  $\omega 3$  et le rapport  $\omega 6/\omega 3$  des principales huiles utilisées couramment.

TABLEAU XII: Tableau de composition en acides gras  $\omega 6$  et  $\omega 3$  des principales huiles ainsi que leur rapport  $\omega 6/\omega 3$ . (42)

	Acide gras $\omega 6$	Acides gras $\omega 3$	Rapport $\omega 6/\omega 3$
Huile de colza	19,4%	7,54%	2,6
Huile de lin	13,5%	53,3%	0,3
Huile de noix	56,1%	11,9%	4,7
Huile de soja	52%	6,89%	7,5
Huile d'olive	6,75%	0,64%	10,5
Huile de noisette	11,7%	0,36%	32,5
Huile de tournesol	54,4%	0,075%	725,3

Il faut également éviter de consommer trop souvent des préparations industrielles comme les margarines qui contiennent, pour la plupart, des  $\omega 6$  en excès.

En plus des huiles, les noix, les graines de lin et les graines de chia sont particulièrement riches en  $\omega 3$  et peuvent donc être ajoutées facilement aux collations, dans les plats et les salades.

Enfin, il faut privilégier les sources alimentaires contenant directement l'EPA et le DHA au détriment de celles contenant le précurseur ALA qui va nécessiter l'action de l'enzyme potentiellement défaillante. Les sources d'EPA et de DHA sont d'origine animale (poissons gras par exemple), alors que l'ALA est retrouvé dans les sources d'acides gras d'origine végétale.

Une alimentation adéquate en sources d'oméga-3 consiste donc à privilégier les sources animales grâce à la consommation de poissons, notamment les poissons gras qui sont encore plus riches en oméga-3 que les autres poissons. Il s'agit par exemple du saumon, du maquereau, des sardines... Cependant, certains de ces poissons peuvent être pollués (PCB, Méthyl-mercure...), il est donc recommandé de ne pas en consommer en excès et de varier avec d'autres poissons ou de privilégier les petits poissons qui ont moins de risques d'être pollués (donc sardine et maquereau mais aussi harengs et anchois).

D'autres sources animales sont particulièrement intéressantes comme les œufs de la filière oméga-3 mais aussi les viandes et volailles de cette même filière.

Ainsi, pour les parents d'enfants TDAH (ou non) souhaitant optimiser les apports en AG $\omega$ 3, 3 éléments majeurs sont à retenir :

- Privilégier l'huile de colza
- Consommer des poissons gras
- Opter pour les œufs (et autres sources animales) de la filière  $\omega$ 3 (7,42)

Remarque : En association avec les acides gras oméga-3, il faut veiller à optimiser les apports en vitamine E. Cette vitamine permet d'assurer la fluidité membranaire et la protection du cerveau contre l'oxydation. Des niveaux faibles de vitamine E ont d'ailleurs été mis en évidence chez les enfants TDAH comme le rapportent Dvorakova et al en 2007 dans leur étude, et la restauration de ces déficits en vitamine E étaient associés à une amélioration comportementale chez ces enfants. L'apport en vitamine E peut être fait par exemple par la consommation d'amandes, de noisettes, d'avocats, de poissons, d'oléagineux et d'huiles (colza, tournesol, huile de foie de morue). (17,42)

#### 2.2.2.8 *Les phospholipides*

Les phospholipides PLP sont, comme les acides gras, des composants essentiels des membranes et tout particulièrement au niveau cérébral. Pour cette raison, ils sont indispensables au maintien et à l'intégrité des structures membranaires du cerveau et participent au maintien et à l'optimisation de la fonction cérébrale. Certains de ces phospholipides et leur utilisation dans de nombreuses pathologies cérébrales ont déjà fait l'objet de nombreuses études en raison de leurs propriétés très intéressantes. C'est le cas de la phosphatidylsérine PS qui est, en plus de ces nombreuses propriétés structurales décrites précédemment, également reconnue pour son implication dans la facilitation des voies dopaminergiques (ainsi que d'autres neurotransmetteurs importants). La PS est aussi la plus largement retrouvée au niveau cérébral, elle représente en effet 15% des phospholipides du cerveau. (9,66)

Des études ont été conduites afin d'éclaircir l'efficacité que pouvaient apporter les phospholipides PLP en particulier la phosphatidylsérine PS dans la prise en charge du TDAH.

En 2008, une étude a été publiée dans le Journal américain de nutrition clinique, dans laquelle, Vaisman et ses collègues ont cherché à démontrer si l'incorporation des acides gras  $\omega$ 3 (EPA et DHA) dans les phospholipides PLP augmentait la biodisponibilité sanguine et l'efficacité thérapeutique de ces  $\omega$ 3. L'étude conduite sur 83 enfants TDAH âgés de 8 à 13 ans, dont 60 ont terminé l'étude, a validé ces hypothèses. En effet, la combinaison PLP- $\omega$ 3, comparée aux contrôles par placebo et l'huile de poisson, a abouti aux meilleurs résultats : une importante augmentation des taux disponibles d'EPA et de DHA, une réduction des acides gras trans au profit de ces AG  $\omega$ 3 et surtout une amélioration significative des capacités d'attention soutenue et visuelle. Ces preuves de l'efficacité de l'association PLP- $\omega$ 3 suggèrent donc le rôle que peut jouer les PLP dans la stratégie d'amélioration du fonctionnement du cerveau. (67)

En 2011, Manor et ses collaborateurs ont effectué un essai sur des enfants TDAH avec une phase en double aveugle (15 semaines) puis une autre en ouvert (15 semaines), pour démontrer l'efficacité sur les symptômes du TDAH et la sécurité d'emploi d'une combinaison PS- $\omega$ 3 contrôlé par placebo. Parmi les 200 enfants recrutés, 150 sont arrivés au terme du protocole. Les résultats obtenus prouvent l'innocuité de cette combinaison car il a été observé une absence totale d'évènements indésirables importants. Les symptômes du TDAH ont été significativement améliorés dans le groupe recevant la combinaison PS- $\omega$ 3 par rapport au placebo, notamment pour les symptômes de l'hyperactivité et de l'impulsivité. Cette amélioration était d'ailleurs d'autant plus importante chez les enfants à dominante hyperactivité-impulsivité élevée. D'autres symptômes ont été améliorés grâce à cette supplémentation comme la labilité émotionnelle et les troubles comportementaux mais aussi les relations sociales, l'attention et les capacités d'apprentissage. Les auteurs soulignent que dans cette étude, ils ont pu observer un fait particulièrement intéressant : la combinaison PS- $\omega$ 3 a eu le bénéfice d'améliorer significativement les scores des échelles de la qualité de vie de façon progressive tout au long de l'étude. La qualité de vie a en effet été améliorée tant pour les patients que pour leurs parents. Ces résultats sont extrêmement encourageants en raison de la qualité de vie très souvent détériorée chez les enfants TDAH.

Enfin, cette étude, comme le concluent les auteurs, a permis de constater que la phosphatidylsérine combinée aux acides gras  $\omega 3$  peut être particulièrement intéressante pour les enfants TDAH et encore davantage pour le sous-groupe à dominante hyperactivité-impulsivité qui ont obtenu les meilleurs résultats. (66)

Les résultats de ces études, en association avec les propriétés des PLP et principalement de la PS, suggèrent que la supplémentation ou du moins l'apport alimentaire enrichi en PLP présente un intérêt pour les enfants TDAH.

Il est important de prendre en considération que toutes les sources de PS ne se valent pas car la composition en acides gras de ces PS dépend de leur origine. En effet, la principale différence entre les PS provenant de sources animales ou ceux issus des végétaux est que les PS des végétaux ne contiennent pas d'acides gras  $\omega 3$  contrairement aux PS d'origine animale. Ce sont donc les apports en PS provenant des aliments carnés ou des poissons par exemple, qu'il faut privilégier. (66)

### 2.2.3 La lutte contre le stress oxydant

Le stress oxydant aussi appelé stress oxydatif SO et les dommages ou lésions neuronales qu'il entraîne a déjà été incriminé dans de nombreuses pathologies mentales. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence le rôle important joué par ce SO dans certains troubles psychiatriques comme la schizophrénie, les troubles anxieux, dépressifs, bipolaires, les TOC, les troubles de l'humeur ou encore l'autisme. (68–70)

#### 2.2.3.1 *L'implication du stress oxydant dans le TDAH*

De nombreuses études scientifiques ont alors recherché l'existence possible d'un lien entre le stress oxydant et le TDAH.

Les données récentes et les preuves préliminaires qui vont être discutées par la suite semblent indiquer une réelle possibilité de contribution du SO dans la physiopathologie du TDAH. Ces nouvelles sont importantes car elles permettent une nouvelle hypothèse de traitement alternatif du TDAH basé sur l'apport nutritionnel d'antioxydants. (68–73)  
Le cerveau est, pour plusieurs raisons, extrêmement vulnérable au stress oxydant. (68–70)

### 2.2.3.2 *La définition du stress oxydant*

Le stress oxydant est un état obtenu par un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants en faveur des oxydants.

Sont appelés « oxydants », les radicaux dérivés de l'oxygène tels que les espèces réactives de l'oxygène : ERO. Plusieurs mécanismes prédisposent à l'obtention des ERO. Ce sont le plus souvent les mitochondries qui les libèrent lors de la production d'énergie via les réactions normales d'oxydo-réduction. Il existe également plusieurs facteurs environnementaux favorisant l'apparition de ces ERO comme la pollution, le tabac ou encore les UV. Ces ERO, étant des substances très réactives vont alors entraîner des dommages cellulaires, génétiques et cérébraux et vont être à l'origine de différents effets néfastes notamment pour les macronutriments (glucides, lipides et protéines) et l'ADN.

Les antioxydants quant à eux, permettent la diminution de ces ERO et protègent ainsi le cerveau et l'ensemble de l'organisme. Ils représentent ainsi la défense de l'organisme face aux oxydants et donc à l'oxydation.

En cas de défense antioxydante défectueuse ou insuffisante, il se produit une accumulation d'oxydants ce qui conduit à un stress oxydant. (72,73)

### 2.2.3.3 *Le mécanisme d'action du stress oxydant*

Le stress oxydant va avoir pour conséquences d'endommager les lipides, les protéines et l'ADN. Ainsi, la transduction du signal, l'expression des gènes et la formation des protéines sont perturbées et l'apoptose cellulaire est, elle, favorisée.

Les AGPI, constituants majoritaires du cerveau, sont extrêmement sensibles au SO. Ils se retrouvent fortement endommagés par un mécanisme oxydatif appelé peroxydation lipidique. Ceci affecte les membranes et inhibe les enzymes et les récepteurs qui leur sont liées aboutissant à une diminution de la fluidité membranaire, cruciale pour une neurotransmission efficace.

Le stress oxydant va entraîner au niveau des protéines des dommages à la fois au niveau enzymatique mais aussi au niveau des récepteurs et des protéines de transport.

Au niveau de l'ADN, le SO perturbe la structure de l'ADN mais aussi tous les mécanismes qui lui sont liés (réplication, transduction, expression...) conduisant ainsi à une altération de l'expression des gènes.

Le SO affecte aussi les neurones du cerveau, organe très riche en lipides qui sont à la fois oxydants et vulnérables à l'oxydation. Ceci nuit à l'intégrité neuronale.

D'autre part, les neurones sont riches en mitochondries, qui sont également génératrices de ERO et très vulnérables à l'oxydation. En cas de dysfonctionnement de celles-ci, il peut apparaître une diminution de la fonction bioénergétique et une apoptose cellulaire.

Les neurones ont un besoin énergétique accru pour fonctionner normalement, si les mitochondries ne sont pas fonctionnelles, la synthèse et la neurotransmission de la dopamine peuvent alors être altérées.

De plus, les mitochondries dysfonctionnelles peuvent générer l'oxydant  $H_2O_2$  qui est reconnu pour inhiber la libération de la dopamine au niveau du striatum (région du cerveau très impliquée dans la physiopathologie du TDAH).

La dopamine est également un neurotransmetteur très sensible à l'oxydation. En cas de déficit de l'organisme en antioxydants, la dopamine en s'oxydant peut générer des métabolites très réactifs qui vont pouvoir à leur tour engendrer un dysfonctionnement mitochondrial conduisant à un stress oxydant. Il en est de même pour la noradrénaline.

Il existe alors un véritable cercle vicieux (qui concerne également les lipides à la fois hautement oxydables et particulièrement vulnérables à l'oxydation) expliquant alors la nécessité d'une excellente défense antioxydante.

Le stress oxydant est donc particulièrement critique pour la voie des catécholamines, largement impliquée dans le TDAH car il va entraîner une diminution des taux de dopamine qui va s'auto-oxyder en cas de défense antioxydante insuffisante ce qui conduit à une neurotransmission défailante en raison de l'altération des neurones, des membranes et des lipides du cerveau. (69–73)

#### 2.2.3.4 *Les différents marqueurs du stress oxydant*

La défense antioxydante est représentée par le statut antioxydant total TAS et les oxydants dans l'organisme sont représentés quant à eux par le statut oxydant total TOS. Le ratio TAS/TOS, appelé indice de stress oxydant permet de déterminer l'état du stress oxydatif chez le patient.

Il existe également d'autres marqueurs pour évaluer l'état de stress oxydant :

- Le malondialdéhyde MDA par exemple est un marqueur révélateur du stress oxydatif et des dommages de l'ADN tout comme le 8-hydroxy-2'désoxyguanosine 8-OHdG.
- Parmi les marqueurs de la capacité antioxydante, il est possible de citer la catalase CAT ou encore le glutathion GSH qui est l'antioxydant non enzymatique majeur.
- Le GSH est aussi appelé glutathion réduit, sa forme oxydée étant le GSSG. Le ratio GSH/GSSG (glutathion réduit/oxydé) est également un marqueur important du stress oxydant. (68,70,72)

#### 2.2.3.5 *Les études concernant le stress oxydant dans le TDAH*

En 2015, Joseph et ses collègues ont publié une méta-analyse portant sur 6 études concernant au total 231 patients TDAH et 207 témoins. L'objectif de cette recherche était de mettre en évidence le rôle du SO dans le TDAH et d'étudier l'activité antioxydante chez les patients TDAH. Ils ont alors observé un taux d'antioxydants normal chez les patients TDAH et aucune preuve d'une diminution de l'activité de ces antioxydants. Cependant, les marqueurs du SO et des dommages oxydatifs étaient plus élevés chez les patients TDAH que chez les témoins. Les auteurs ont alors suggéré que les patients TDAH pouvaient être incapables de produire une réponse antioxydante suffisante en cas de stress oxydant accru. Bien qu'ils soulignent certaines limites de leur étude, ils estiment que ces résultats préliminaires témoignent d'un rôle potentiel du SO dans la physiopathologie du TDAH. Ils suggèrent alors qu'un apport de substances nutritionnelles antioxydantes, déjà utilisées dans certains troubles mentaux, peut aussi présenter un intérêt dans la prise en charge du TDAH. (69)

Cependant, une étude (qui ne faisait pas partie de la méta-analyse de Joseph et al.) a obtenu des résultats différents. Cette étude a été conduite en 2019 par Nassim et al.

dans le but de déterminer le statut antioxydant des patients TDAH par rapport à des témoins sains et d'évaluer ainsi la relation entre ce statut antioxydant et le TDAH. Les participants de cette étude : 32 patients TDAH et 32 témoins sains, étaient des enfants âgés de 6 à 13 ans. Pour chacun d'entre eux les marqueurs suivants ont été évalués : la capacité antioxydante totale TAC, le glutathion GSH, la catalase CAT et le malondialdéhyde MDA.

Les résultats obtenus n'ont montré aucune différence concernant les taux de MDA entre les patients TDAH et les témoins tandis que les marqueurs du statut antioxydant TAC, GSH et CAT étaient pour les patients TDAH significativement plus faibles que chez les témoins. Les auteurs sont arrivés à la conclusion que le faible niveau d'antioxydants s'expliquait par le fait que ces antioxydants avaient été utilisés pour lutter contre le SO accru. Ils estimaient alors qu'une thérapie antioxydante adjuvante serait très efficace pour soutenir l'organisme dans la défense contre le stress oxydant. (68)

D'autres études fournissent encore des preuves de l'implication du SO dans le TDAH. Les revues de Corona en 2020 et d'Alvarez Arellano et al en 2020 font état également d'une synthèse menée à partir de nombreuses études conduites sur le sujet et ajoutent que des taux élevés du marqueur MDA et du 8-OHdG ont été retrouvés chez les enfants TDAH témoignant de la présence de SO et de dommages oxydatifs de l'ADN. Ils ajoutent également que les études mentionnées ont mis en évidence chez les patients TDAH des élévations de la peroxydation lipidique, des augmentations du TOS et de l'indice de stress oxydant (c'est à dire le ratio TAS/TOS en faveur des TOS). (72,73)

Dans leur étude conduite en 2012, Ceylan et al ont, quant à eux, évalué les taux de différents marqueurs révélateurs d'un stress oxydatif chez des enfants et adolescents âgés de 7 à 15 ans. Cette étude reposait sur un échantillon de 35 patients TDAH et 35 témoins sains. Il s'est avéré que tous ces marqueurs étaient significativement plus élevés chez les enfants TDAH que chez les témoins. L'étude évaluait également l'activité enzymatique antioxydante des participants, cette activité était plus faible chez les patients TDAH que chez les témoins.

A lumière de ces résultats, ils ont émis l'hypothèse qu'une altération du métabolisme oxydatif pouvait jouer un rôle dans le TDAH.

Ils ont également mis en évidence une augmentation de l'activité de l'enzyme : oxyde nitrique synthase NOS corrélée à une élévation des scores **d'inattention** et **d'hyperactivité** chez les enfants TDAH. L'action enzymatique de la NOS permet à partir de la L-arginine d'obtenir de l'oxyde nitrique NO. Or l'oxyde nitrique est une espèce réactive de l'oxygène ERO, cette corrélation suggère encore une fois que l'augmentation de la production d'ERO (conduisant au SO) peut être responsable d'une exacerbation des symptômes du TDAH. Afin d'appuyer leurs résultats, les auteurs précisent que lors d'une étude animale sur un modèle murin de TDAH, il a été observé une amélioration des symptômes (**de l'inattention et de l'hyperactivité**) chez les rats après un traitement inhibiteur de la NOS. (70)

Un autre facteur important concerne le traitement pharmacologique du TDAH : le méthylphénidate MPH. En effet, d'après les revues d'Alvarez Arellano et al en 2019 et de Corona en 2020, de nombreuses études animales sur des modèles murins ont mis en évidence que le traitement par le MPH, qu'il soit aigu ou chronique, entraînait une augmentation du stress oxydant et des dommages oxydatifs au niveau cérébral. (72,73)

Ces différentes données expliquent donc l'impact bénéfique de la lutte contre le stress oxydant chez l'enfant TDAH, notamment celui sous médication, et ceux concernés par les symptômes révélant une défaillance dans la voie des catécholamines. Ainsi, la suite de cette partie s'attachera à proposer les différentes pistes nutritionnelles pouvant renforcer la défense antioxydante.

#### *2.2.3.6 Les antioxydants comme voie de traitement du TDAH*

Dans de nombreux troubles cérébraux, les antioxydants sont utilisés afin de diminuer le stress oxydant et les dommages oxydatifs que celui-ci peut entraîner. Ils vont par exemple opérer en réduisant la formation et l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène ERO. Ils jouent le rôle de protecteur des cellules. Certains traitements alternatifs du TDAH utilisant des nutriments naturellement antioxydants ont d'ailleurs démontré une réelle efficacité dans la réduction des symptômes de ce trouble. (69,71,72)

De nombreuses études sont disponibles afin de témoigner du statut antioxydant des enfants TDAH et de la corrélation possible entre ce statut antioxydant et les symptômes cliniques du TDAH. Par exemple, une étude a été publiée en 2006 par Dvorakova et al évaluant l'efficacité d'un antioxydant : le PYCNOGENOL® sur les taux de glutathion sur une cohorte de 43 enfants diagnostiqués TDAH âgés de 6 à 14ans. L'étude, contrôlée par placebo a mis en évidence, avant le début du protocole, que le statut antioxydant total des enfants souffrant de TDAH était en dessous des valeurs de références reconnues pour une personne en bonne santé. Ces valeurs de références se situent entre 1,1 et 1,7 mmol/l, les patients TDAH présentaient un statut antioxydant total en moyenne de 1,02 mmol/l. Or, il s'est avéré que le statut antioxydant total a eu tendance à augmenter (1,05 mmol/l) et que les taux de glutathion ont significativement augmenté grâce à la prise du traitement antioxydant, contrairement au groupe recevant un placebo. Cette tendance à la normalisation du statut antioxydant total a permis également d'augmenter l'attention chez les enfants TDAH. Les auteurs ont alors suggéré une corrélation entre l'intensité des symptômes attentionnels du TDAH et le statut antioxydant des enfants. (74)

Les mêmes auteurs ont publié une autre étude en 2007 sur des enfants TDAH dans laquelle ils ont mis en évidence des niveaux élevés du marqueur de l'épuisement de l'antioxydant glutathion (le glutathion oxydé GSSG) significativement associés à une augmentation des scores de l'hyperactivité et à une augmentation des catabolites urinaires des catécholamines. Ces données suggèrent alors que la diminution de cet antioxydant peut être responsable d'une augmentation des symptômes de l'hyperactivité par un catabolisme exacerbé des catécholamines du TDAH. (17)

D'autres études corroborent ces hypothèses :

Dans sa revue publiée en 2020, Corona rapporte les résultats d'une étude qui a observé un statut antioxydant total nettement plus faible chez les enfants TDAH par rapport aux témoins. L'auteur ajoute également qu'il a été relevé dans de nombreuses études une diminution des marqueurs du statut antioxydant et des baisses des activités des enzymes antioxydantes telles que la CAT chez les enfants TDAH. (73)

De la même manière, Alvarez et ses collaborateurs rapportent dans leur revue de 2020 qu'une étude récente a montré des taux significativement bas de la CAT, du GSH ainsi que de la capacité antioxydante totale chez les enfants souffrant de TDAH. (72)

Il existe de nombreux antioxydants naturels capables de renforcer la défense antioxydante de l'organisme pour diminuer le stress oxydant potentiellement impliqué dans la pathogenèse du TDAH.

Afin de mettre en évidence l'efficacité de la supplémentation en antioxydants, la littérature scientifique s'appuie souvent sur les résultats convaincants obtenus par 3 antioxydants importants :

Il s'agit tout d'abord des acides gras  $\omega$ 3. L'étude de Bloch et al. en 2011 a ainsi permis de montrer une amélioration des symptômes du TDAH grâce à la supplémentation en acides gras  $\omega$ 3 qui était nettement plus importante en fonction de l'augmentation des doses d'EPA. S'appuyant sur ces résultats, Joseph et al dans leur revue publiée en 2015 mettent en lumière l'importance de l'effet antioxydant de l'EPA sur la réduction des symptômes du TDAH. En effet, l'acide gras  $\omega$ 3 EPA est connu pour sa capacité à diminuer le SO. La consommation d'aliments riches en EPA comme les poissons gras pourrait alors soutenir la thèse de la défense antioxydante de l'organisme. (62,69)

Récemment, de nombreuses études préliminaires ont mis en évidence le potentiel de l'acide aminé N-acétylcystéine NAC. L'efficacité de l'utilisation de la NAC dans l'atténuation de nombreux symptômes psychiatriques a été associée à sa capacité à diminuer les espèces réactives de l'oxygène ERO et son effet protecteur contre les dommages oxydatifs. Ces preuves restent préliminaires mais il est important de souligner que la NAC est un précurseur du glutathion (antioxydant majeur). Ceci explique le rôle important de cet acide aminé au niveau de la diminution du SO. (69,72,73)

Le troisième antioxydant largement cité est retrouvé naturellement dans le brocoli et le chou-fleur. Il s'agit du sulforaphane SFN. D'après les revues de Corona (2020) et d'Alvarez Arellano et al (2020) citant de nombreuses études concernant le SFN, cet antioxydant a amélioré le statut antioxydant, en augmentant les taux de molécules antioxydantes et a réduit le stress oxydant dans de nombreux modèles cliniques et animaux. Son efficacité n'a certes pas été démontrée dans le TDAH, toutefois, le SFN

a été bénéfique dans de nombreux autres troubles neuropsychologiques notamment en augmentant l'antioxydant majeur : le glutathion. (72,73)

### 2.2.3.7 *Les micronutriments*

Certains micronutriments possèdent d'excellentes propriétés antioxydantes.

#### - Les vitamines :

La vitamine C, la vitamine E et la vitamine A sont par exemple des antioxydants particulièrement intéressants. Le coenzyme Q10, qui est une substance semblable aux vitamines est également un antioxydant de choix. (71)

#### - Les minéraux :

Parmi les minéraux, le fer, le magnésium, le zinc, le cuivre et le sélénium sont des cofacteurs indispensables pour les enzymes antioxydantes. (71)

Le fer est un catalyseur des réactions responsables du stress oxydant, ainsi, une diminution des niveaux de fer peut augmenter les risques d'apparition du SO. (69)

En revanche, le plomb est un minéral dont l'exposition a été proposée comme pouvant être un facteur environnemental influençant l'apparition du TDAH. Or, le plomb peut augmenter la survenue d'un stress oxydant en diminuant les taux de glutathion. (69)

### 2.2.3.8 *Les polyphénols et les caroténoïdes*

D'autres antioxydants entrant dans la composition des aliments sont particulièrement intéressants afin d'augmenter la défense de l'organisme contre le stress oxydant :

Il s'agit particulièrement des **caroténoïdes** et des **polyphénols**.

Tout d'abord, concernant les aliments contenant des **caroténoïdes**, les carottes sont les plus connues mais de nombreux autres aliments en sont pourvus, il faut miser sur les aliments de couleur orange : patate douce, goyave, melon, abricot, potiron, pamplemousse, mangue, saumon, crevettes, mais aussi les fruits et légumes verts comme les brocolis, cresson, épinard, choux, puis les aliments rouges : pastèque, tomate et les poivrons (orange, vert et rouge). Les aliments contenant des

caroténoïdes doivent être associés à une source de gras (beurre par exemple) pour favoriser leur absorption intestinale

Ensuite, les **polyphénols** qui sont d'excellents antioxydants permettent également une amélioration de la circulation cérébrale et l'optimisation de la mémoire de travail. Certains aliments contenant des polyphénols contiennent aussi des caroténoïdes, c'est le cas de quelques aliments orange cités précédemment (abricots, carottes, mangue...) mais ils sont également abondamment retrouvés dans les fruits surtout les fruits rouges, dans de nombreux légumes et légumineuses, certaines épices et le cacao.

Le thé vert est également une excellente source de polyphénols notamment le thé matcha. (42,73)

Un autre intérêt de la thérapie adjuvante à base d'antioxydants naturels réside dans la sûreté et l'innocuité de cette méthode particulièrement saine. (72)

Concernant la botanique, le *ginseng* est composé de substances phytochimiques antioxydantes puissantes : les ginsénosides. (73)

Mais deux autres alternatives botaniques connues pour leurs propriétés antioxydantes sont réellement prometteuses : il s'agit de l'extrait d'écorce de pin : Pycnogénol® et de la *bacopa monierri*

#### 2.2.3.9 Le PYCNOGENOL®

Le PYCNOGENOL® est un extrait standardisé de l'écorce de pin maritime français (*Pinus Pinaster*). Cet extrait est composé de biflavonoïdes, mélange de catéchines, d'acides phénoliques, de procyanidines et de taxifolines. (17)

Le PYCNOGENOL® est reconnu pour ses puissantes propriétés antioxydantes reposant sur ces différents composants phyto-chimiques. Ces composants sont d'ailleurs capables de passer librement la BHE contrairement à de nombreuses autres substances antioxydantes, ce qui permet ainsi d'exercer un effet antioxydant au niveau du SNC. (71)

De nombreuses études ont observé un effet bénéfique de l'administration de PYCNOGENOL® dans la réduction des symptômes du TDAH chez les enfants souffrant de ce trouble. (17)

Par exemple, Verlaet et al rapportent dans leur revue publiée en 2018 que la supplémentation en PYCNOGENOL® a permis d'obtenir de très bons résultats chez des enfants TDAH. Il a été observé que les capacités attentionnelles, la coordination visuo-motrice ont augmenté et l'hyperactivité a diminué chez les enfants souffrant de TDAH qui avaient pris du PYCNOGENOL pendant 1 mois. Ces améliorations n'ont pas été retrouvées dans le groupe contrôle recevant un placebo.

Les auteurs de cette revue rapportent également que dans une autre étude, le PYCNOGENOL® avait, chez les enfants TDAH participant à l'étude, augmenté le statut antioxydant total et réduit les dommages oxydatifs de l'ADN. (71)

En 2006, Dvorakova et al ont recruté 43 enfants de 6 à 14 ans souffrant de TDAH dans le but de mettre en évidence l'influence du PYCNOGENOL® sur les taux de glutathion et sur le statut antioxydant total des enfants TDAH. Leur étude était contrôlée par placebo. Contrairement à ce groupe placebo, les taux de glutathion oxydé (GSSG) ont diminué dans le groupe recevant le PYCNOGENOL® puis ont à nouveau re-augmenté après la période de sevrage. En revanche, les taux de glutathion (antioxydant) ont significativement augmenté grâce au PYCNOGENOL® et même pendant la période de sevrage. Le statut antioxydant total a été amélioré pendant le traitement par PYCNOGENOL® mais n'a pas été modifié dans le groupe placebo. Il a été relevé en outre que, plus ce statut antioxydant total augmentait, plus les capacités attentionnelles s'amélioraient.

L'influence positive du PYCNOGENOL® sur l'antioxydant majeur : le glutathion est alors l'une des propriétés antioxydantes les plus importantes de celui-ci. Mais il ne faut pas omettre ses nombreux autres effets permettant d'augmenter le statut antioxydant total, de réduire les dommages oxydatifs de l'ADN et de diminuer le SO. (74)

En 2006, Trebaticka et al ont conduit une étude sur 61 enfants TDAH âgés de 6 à 14 ans afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement de PYCNOGENOL® sur la réduction des symptômes du trouble. Pendant 1 mois, les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir soit 1 mg/kg/jour de PYCNOGENOL® soit un placebo. L'évaluation des symptômes du TDAH a été effectuée grâce à des échelles standardisées comme l'échelle de Conners pour les parents et les enseignants. Dans le groupe recevant 1mg/kg/jour de PYCNOGENOL®, l'ensemble des symptômes de la triade du TDAH se sont améliorés et une rechute a été observée 1 mois après l'arrêt du traitement.

Dans le groupe placebo, aucune amélioration n'a été notée. Les auteurs en concluaient que le PYCNOGENOL® semble alors efficace pour réduire les symptômes du trouble chez les enfants. (75)

Suite à cette étude, en 2007, Dvorakova et d'autres collaborateurs ont mené une recherche sur 57 enfants souffrant de TDAH âgés de 6 à 14 ans afin d'obtenir des preuves de l'efficacité du PYCNOGENOL® dans la diminution du catabolisme des catécholamines et la réduction du stress oxydant chez les enfants TDAH. Les enfants participants à ce protocole randomisé en double aveugle ont reçu soit 1mg/kg/jour de PYCNOGENOL® soit un placebo.

Au début de l'étude, un dosage des catécholamines urinaires a été effectué. Il a permis de mettre en évidence des taux plus élevés de catécholamines urinaires chez les enfants TDAH par rapport à des enfants témoins sains. Les auteurs ont alors suggéré que ce pouvait être le reflet d'un métabolisme anormal de la voie des catécholamines (augmentant leur excrétion et diminuant alors leur concentration disponible au niveau du cerveau). De plus, l'augmentation des taux de ces catabolites urinaires étaient corrélés à une intensité plus élevée des symptômes du TDAH et à une augmentation des taux de glutathion oxydé (marqueur de la diminution du statut antioxydant). (17)

Après 1 mois de traitement de 1mg/kg/j de PYCNOGENOL®, comme il a été vu dans l'étude précédente, les symptômes du TDAH à la maison et à l'école diminuent. (17,75) De plus, dans cette étude, le traitement au PYCNOGENOL® a également diminué les taux de catabolites urinaires ainsi que ceux de glutathion oxydé tandis que le glutathion réduit (antioxydant) a augmenté. Ce n'était pas le cas dans le groupe recevant le placebo.

Ces données suggèrent non seulement un lien entre le dysfonctionnement de la voie des catécholamines et le statut antioxydant mais également que la supplémentation à visée antioxydante par PYCNOGENOL® peut être efficace dans la lutte contre le stress oxydant et la réduction des symptômes du TDAH en influençant cette voie des catécholamines. (17)

D'après ces études, la posologie de 1mg/kg/jour de PYCNOGENOL® semble être le dosage efficace pour diminuer les symptômes du TDAH.

### 2.2.3.10 La *Bacopa*

Du côté de la botanique, une autre plante connue pour ses vertus antioxydantes semble posséder un potentiel pour le traitement alternatif du TDAH.

Il s'agit de la plante *Bacopa monnieri*, aussi connue sous les deux noms d'« *Herpestis monnieri* » ou « hysope d'eau ». La figure 11 présente la plante *Bacopa monnieri* et la formule chimique de ses constituants actifs.



Figure 11: La plante *Bacopa monnieri* et la formule chimique de ses constituants bioactifs. (7)

Depuis des siècles, elle est utilisée en médecine ayurvédique comme tonique cérébral car elle améliorerait la mémoire, la concentration et l'apprentissage et diminuerait également l'anxiété. (76)

D'après la revue sur les thérapies complémentaires du TDAH de Janice Pellow et al publiée en 2011, les recherches sur la plante *Bacopa monnieri* ont mis en évidence son action nootrope. Les auteurs de cette revue citent une étude conduite chez le sujet sain, à un dosage de 300mg par jour de *Bacopa monnieri*, les résultats obtenus lors de cette étude étaient très prometteurs. Par rapport au groupe témoin qui recevait un placebo et qui n'a montré aucune amélioration, le groupe traité avec *Bacopa monnieri* bénéficiait d'une vitesse de traitement visuel significativement améliorée, ainsi que d'une amélioration de l'apprentissage, de la consolidation de la mémoire et d'une réduction de l'anxiété. (9)

En Inde, des essais ont remarqué que *Bacopa monnieri* pouvait avoir un effet bénéfique sur les enfants ayant des problèmes de comportement ou des symptômes

comme ceux du TDAH. Chez des enfants TDAH, cette plante aurait par ailleurs démontré un effet positif sur les capacités d'apprentissage et de mémoire. (7)

C'est pourquoi, en 2014, Dave et al ont conduit une étude sur 31 enfants TDAH âgés de 6 à 12 ans afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la plante *Bacopa monnieri*. Les participants ont reçu un extrait standardisé de *Bacopa monnieri* de 225 mg pendant 6 mois. Les résultats sont très encourageants et, à l'exception des problèmes sociaux rencontrés dans le TDAH, les autres symptômes ont considérablement été améliorés. Ainsi, les symptômes d'agitation ont été réduits chez 93% des participants, la maîtrise de soi a été améliorée chez 89% des enfants, le déficit attentionnel a été réduit chez 85% d'entre eux, les problèmes d'apprentissage ont été réduits pour 78% des participants, la réduction de l'impulsivité a été observée chez 67% et les problèmes psychiatriques ont diminué chez 52% d'entre eux. La réduction des symptômes caractéristiques du TDAH oscillait entre 20 et 50%. (76)

De plus, aucun effet indésirable n'a été signalé lors de l'étude ce qui confère un avantage considérable à cette alternative par rapport aux traitements pharmaceutiques actuels. (76)

En effet, l'ensemble des études actuelles sur *Bacopa monnieri* suggère que la plante est toujours bien tolérée par les participants. (7,76)

Les constituants bioactifs de *Bacopa monnieri* lui conférant son efficacité seraient les saponines et plus particulièrement le bacoside A, responsable de l'action nootrope. (7,76)

Concernant son mécanisme d'action possible : la plante a été reconnue comme ayant des propriétés antioxydantes sur les régions du cerveau spécifiquement mises en cause dans le TDAH. Elle opère par un mécanisme de neuroprotection au niveau de l'hippocampe, du cortex frontal et du striatum notamment en agissant contre le stress oxydant et ses dommages oxydatifs. (76)

Elle pourrait alors protéger ces parties du cerveau décrites souvent comme étant anormales et plus petites chez les enfants TDAH lors des études de neuro-imagerie. (76)

De plus, *Bacopa monnieri* a également une action sur les catécholamines. Il a été démontré qu'elle a un effet protecteur contre la dégénérescence de la dopamine et qu'elle augmenterait ainsi le taux de dopamine disponible au niveau cérébral. Son mécanisme d'action se rapproche donc de celui du MPH avec en plus un puissant

mécanisme antioxydant et neuroprotecteur et a l'avantage d'être très bien tolérée. (7,76)

La plante *Bacopa monnieri* est alors une alternative sûre, tolérée et efficace, très prometteuse dans le traitement du TDAH. Elle pourrait être utilisée surtout pour les enfants ayant des problèmes d'agitation, de maîtrise de soi, de concentration et d'apprentissage. La posologie se situe entre 100 et 300 mg de bacosides par jour pour être efficace, sans dépasser les 300 mg par jour. C'est la teneur en bacosides qu'il convient de vérifier car ce sont ces principaux constituants actifs qui vont exercer les effets. (7)

## 2.3 Élimination des facteurs de risque

### 2.3.1 La prise en considération des potentiels facteurs déclenchants

Une autre hypothèse concernant le TDAH fait débat depuis de nombreuses années au sein de la communauté scientifique. Il s'agit de la possibilité que des mécanismes d'hypersensibilités soit liés à l'étiologie multifactorielle du trouble. A l'heure actuelle, ces hypothèses restent incertaines et purement hypothétiques néanmoins de nombreuses études sont menées pour valider ces postulats. Ceux-ci reposant sur différents axes qui relèvent aussi bien de l'immunologie, des mécanismes inflammatoires que de l'influence du microbiote et de l'axe cerveau-intestin.

#### 2.3.1.1 *Les hypothèses concernant le lien entre hypersensibilités et TDAH*

L'hypothèse d'une relation causale entre les hypersensibilités et le TDAH est née de l'observation d'associations fréquentes entre le TDAH et de nombreuses pathologies allergiques et inflammatoires. (77,78)

Xu et al ont publié une étude en 2022 portant sur un échantillon représentatif de la population pédiatrique américaine. L'étude a inclus 192573 enfants âgés de 4 à 17 ans dont 15376 diagnostiqués TDAH. Leur objectif était de confirmer, sur un large échantillon de participants, l'existence d'un lien entre les maladies allergiques et le TDAH comme le supposaient de nombreuses études antérieures. Ils ont ainsi mis en évidence un lien entre les allergies courantes telles que les allergies respiratoires, cutanées et alimentaires et le TDAH ce qui n'avait jamais été fait auparavant. (78)

Les mécanismes d'actions sous-jacents demeurent encore hypothétiques. Par exemple, dans leur revue de 2014, Verlaet et al proposent l'implication de mécanismes immunitaires suggérée par l'observation de niveaux accrus de cytokines chez les patients TDAH ou encore la ressemblance des symptômes et des effets retrouvés aussi bien dans le TDAH et dans les maladies allergiques (eczéma, etc) qui ont une composante immunitaire. Il s'agirait d'après ces auteurs de phénomènes d'hypersensibilité à médiation cellulaire et non pas d'allergie IgE médiée.

L'hypothèse d'une relation entre le TDAH et les troubles intestinaux n'est quant à elle pas exclue. L'axe cerveau-intestin pourrait aussi être en cause pour deux raisons principales :

D'abord parce qu'il peut exercer une influence sur les voies des neurotransmetteurs. Ensuite parce que la perméabilité intestinale peut être perturbée par un déséquilibre de sa flore lors d'exposition à des allergènes. Ceci provoque alors une hyperperméabilité intestinale susceptible d'occasionner un passage accru de substances toxiques et même neurotoxiques dans le sang. (79,80)

Les parties précédentes traitant des neurotransmetteurs, des acides gras ou encore du stress oxydant reposent sur des hypothèses dont les fondements s'appuient sur des mécanismes d'actions reconnus et sur des résultats positifs d'études de supplémentation c'est pourquoi il est justifié de leur accorder de l'importance.

En revanche, les données qui permettraient d'étayer les hypothèses concernant les phénomènes d'hypersensibilité pouvant être à l'origine de la survenue du TDAH ne disposent pas de bases solides c'est pourquoi il a été choisi de ne pas développer plus amplement ces hypothèses.

Toutefois, de nombreuses données mettant en cause certaines substances alimentaires et une certaine adhésion des parents à ces théories imposaient leur discussion rapide dans ce travail.

### *2.3.1.2 Les additifs, colorants, conservateurs et la « théorie de Feingold »*

Parmi ces substances les plus souvent incriminées, il y a notamment celles sur lesquelles repose la théorie de Feingold.

En effet, c'est en 1973 que le célèbre pédiatre et allergologue américain Benjamin Feingold proposa, pour la première fois, l'hypothèse selon laquelle les symptômes du TDAH pouvaient être causés ou au moins aggravés par certains aliments particuliers. (7,29)

Selon sa théorie, ce sont certains additifs alimentaires, colorants, conservateurs et arômes artificiels ainsi que les salicylates (y compris les salicylates naturels) qui sont incriminés. (7,29)

Il proposa alors un régime connu sous les noms de « diète de Feingold » ou « Régime Kaiser Permanente (KP) » qui est un régime d'exclusion de tous les aliments incriminés. (29,81)

C'est à peu près à cette même époque que naissent les premières polémiques autour de la RITALINE® avec la recherche de traitements alternatifs ce qui confère au régime de Feingold une grande popularité. (29)

Bien que Feingold dit observer une amélioration des symptômes du TDAH chez 50% des patients atteints de ce trouble grâce à la mise en place de son régime (7,29), les résultats des nombreuses études évaluant ce régime par la suite furent controversés. La plupart de ces études n'ont pas réussi à trouver une semblable efficacité. (61)

En plus de ces études appelées études d'exclusion (car elles éliminent de l'alimentation l'aliment suspect), des études de provocation (consistant à la recherche d'effets néfastes provoqués par l'exposition des participants aux substances incriminées) ont été conduites afin de mettre en évidence l'impact de ces additifs sur l'aggravation des symptômes du TDAH. Il en résulte que l'exposition à ces aliments ne provoque pas d'aggravation du comportement chez tous les enfants TDAH et pas non plus chez la moitié d'entre eux comme l'estimait Feingold. (29,61)

En 2007, la revue de Brassett-Harket évoque l'absence de preuves soutenant que les additifs et conservateurs seraient liés au TDAH et qu'ils ne peuvent en être considérés comme l'une des causes principales de ce trouble. (82)

Cependant, malgré toutes ces conclusions négatives, les données de littérature, au sein de nombreuses revues et méta-analyses, rapportent qu'en effet, un petit sous-groupe d'enfants, principalement d'âge pré-scolaire semble réagir négativement aux études de provocation par ces aliments et qu'un régime d'exclusion de ceux-ci leur est bénéfique. (29,35,61,81)

Bien que ce régime puisse donc apporter une efficacité chez un sous-groupe d'enfants, l'application d'un tel régime s'avère extrêmement compliquée. Suivi à la

lettre, le régime de Benjamin Feingold exclut notamment les sources de salicylates naturels qui comprennent les fraises, tomates, pommes, raisins, oranges (à titre d'exemple) mais aussi les aliments comme le chocolat, le miel, les charcuteries et salaisons jusqu'à certains dentifrices et produits d'entretien. La mise en place de ce régime excluant donc des fruits et légumes contenant des salicylates naturels s'avère trop contraignante et même potentiellement dangereuse (car pouvant entraîner des carences) cumulée au fait que son efficacité n'est pas clairement démontrée. (29)

Ce régime KP a d'ailleurs été adapté afin de n'exclure que les colorants et conservateurs artificiels. (81)

Ce sont ces derniers qui semblent les plus importants à surveiller. Selon la littérature, la méfiance doit être particulièrement portée sur le benzoate de sodium (E211) et les colorants.

Ces suspicions ont conduit les instances de santé à étudier la véracité de ces hypothèses. (81)

Il en ressort des résultats d'études comme celle de McCann et al publiée dans The Lancet en 2007. Dans cette étude de provocation, ils ont recruté une cohorte d'enfants de 3 ans et une autre d'enfants de 8 et 9 ans pour mener un essai en double aveugle contrôlé par placebo. Leur objectif était d'étudier si la consommation d'un mélange composé d'un additif (le benzoate de sodium (E211)) et de nombreux colorants alimentaires artificiels (sous forme de boisson) affectaient les comportements des enfants. Leurs résultats ont mis en évidence un effet néfaste de la consommation de cet additif et ces colorants sur les comportements des enfants, et plus marqué dans le groupe d'enfants âgés de 3 ans. La consommation de ces boissons a exacerbé les comportements de la triade du TDAH : hyperactivité, inattention et impulsivité. Les auteurs ont alors conclu que cette étude, ayant été menée en population générale (et non pas sur des enfants diagnostiqués TDAH), montre que tous les enfants sont vulnérables face à ces aliments. Evidemment, dans le cas des enfants souffrant de TDAH, présentant alors déjà ces symptômes, la menace est encore plus importante. (83)

Ceci a d'ailleurs conduit le Parlement de l'Union Européenne, en 2009, à adopter une loi exigeant que les entreprises procèdent obligatoirement à l'étiquetage de mise en garde relatif à la possibilité de causer des troubles du comportement et de l'attention

chez les enfants sur les produits contenant six colorants particuliers. Il s'agit des colorants suivants :

- Le jaune soleil (E110)
- Le rouge allura (E129)
- La tartrazine (E102)
- Le jaune de quinoléine (E110)
- La carmoisine (E122)
- Le ponceau 4R (E124). (7,81,84)

A la lumière de toutes ces données, il faut retenir qu'un régime KP strict semble trop contraignant et non recommandable en raison d'une efficacité hypothétique. Néanmoins, comme le résumant Nigg et al dans leur grande méta-analyse de 2014, au vu de l'absence totale d'intérêt nutritionnel des additifs, colorants et conservateurs alimentaires, il paraît judicieux d'en éviter tant que possible toute consommation. (81) Cependant, contrairement aux colorants qui sont des éléments nutritionnels relativement accessoires, pouvant alors être facilement écartés, le benzoate de sodium, de par ses importantes propriétés de conservation, entre dans la composition de nombreuses préparations alimentaires. (83)

Le rôle des professionnels de santé est alors crucial au niveau de la santé publique et nutritionnelle des patients. C'est en particulier celui des praticiens de ville, comme le pharmacien d'officine qui va être au cœur de cette prise en charge grâce à la proximité qu'ils ont avec les patients.

Il faut éduquer sur ces additifs, leur impact comportemental, informer sur les étiquetages et donner aux parents les clés de compréhension afin qu'ils puissent facilement limiter ces aliments sans forcément suivre un régime trop strict sans réfléchir.

Afin de limiter les risques d'exacerbation des symptômes des enfants TDAH, il est recommandé de limiter les additifs, colorants, arômes et conservateurs. La démarche à suivre est alors d'observer un modèle nutritionnel le plus sain possible en écartant les préparations industrielles et en augmentant les « préparations maison ».

Il est possible de proposer aux parents des listes de substances à éviter en raison de leurs possibles influences sur les comportements du TDAH.

La liste suivante est un exemple de ces listes, pouvant d'ailleurs être distribuées à l'officine à des parents d'enfants TDAH.

Liste de substances à éviter à cause de leur susceptibilité à entraîner ou exacerber des comportements de type TDAH :

- Benzoate de sodium (E211)
- Le jaune soleil (E110)
- Le rouge allura (E129)
- La tartrazine (E102)
- Le jaune de quinoléine (E110)
- La carmoisine (E122)
- Le ponceau 4R (E124) (42)

### *2.3.1.3 Le sucre et le TDAH*

L'autre grande théorie populaire incriminant l'impact d'un aliment « hypersensibilisant » concerne le sucre.

Selon une idée reçue largement répandue, la consommation de sucre pourrait être un facteur déclencheur dans l'apparition des symptômes de type TDAH. Une majorité de parents considèrent ainsi que la consommation excessive de sucre ou de produits sucrés pourrait être à l'origine d'hyperactivité chez leurs enfants. (35)

Cette opinion, largement relayée sur Internet et les forums concernant le TDAH, incite alors les parents à diminuer voire à interdire totalement le sucre et les produits sucrés à leurs enfants dans le but de réduire les symptômes du TDAH.

De nombreuses études se sont intéressées au lien hypothétique entre le sucre (saccharose), l'aspartame, les édulcorants et le TDAH et l'exacerbation de ses symptômes (notamment les comportements hyperactifs et inattentifs). Mais, malgré une multitude d'études, les preuves font défaut pour incriminer le sucre. (7)

Il y a déjà plus de 25 ans que cette hypothèse est étudiée. En effet, en 1995, Wolraich et al ont conduit une méta-analyse afin de clarifier l'influence possible du sucre sur les symptômes cognitifs et comportementaux des enfants. Sur la base d'une recherche documentaire, ils ont examiné 23 études portant sur le sujet. En s'appuyant sur les résultats de ces études, les auteurs ont conclu qu'il n'existait pas de lien entre

la consommation de sucre et le TDAH ni même entre la consommation de sucre et l'apparition de problèmes comportementaux et cognitifs. Ils soulignent surtout l'influence de la croyance populaire et des parents.

Cependant, ces auteurs n'excluent pas qu'un sous ensemble d'enfants pourrait tout de même être affecté négativement par cette consommation de sucre. (85)

Néanmoins, d'après la revue de Searight et al en 2012 examinant les différentes thérapies complémentaires utilisées pour le TDAH en pédiatrie, un article plus récent aurait nuancé cette affirmation. Cet article soulignait alors que l'ingestion de sucre augmentait l'hyperactivité et l'inattention dans 25% des études qu'ils ont examinées. (35)

Il est donc impossible de négliger le rôle du sucre car bien qu'il ne concerne pas tous les enfants, un sous-groupe d'enfants réagit négativement à la consommation excessive de produits sucrés. (61)

À travers la littérature, plusieurs hypothèses semblent alors s'imposer afin d'expliquer ce phénomène.

- Selon la première, un sous-groupe d'enfants atteints de TDAH présenterait une sensibilité particulière aux sucres raffinés. (35)

L'exacerbation des symptômes resulterait alors cette fois d'un réel mécanisme d'hypersensibilité au sucre ce qui justifierait pourquoi seul un groupe restreint d'enfants TDAH réagirait de cette manière. (35,79)

- Une autre hypothèse a été proposée selon laquelle l'inattention et l'hyperactivité consécutive à une ingestion du sucre résulterait d'une hypoglycémie réactionnelle abordée partie 2.2.1. (35,61)
- Enfin, une autre proposition a été avancée par Johnson et al en 2011, soutenant que le sucre augmenterait la libération de la dopamine provoquant, à long terme, une diminution des récepteurs dopaminergiques et une désensibilisation de l'axe de signalisation de la dopamine. Cela peut entraîner un état de déficience de la dopamine que l'enfant ne peut corriger qu'en consommant plus de sucre. Il peut alors s'en suivre une dépendance au sucre et un risque accru d'obésité ainsi qu'un système dopaminergique defectueux entraînant des comportements de type TDAH. Cette dernière hypothèse

incrimine donc l'effet chronique ou à long terme de la consommation excessive de sucre et non l'ingestion aiguë de produits sucrés comme les autres hypothèses. (86)

En dépit de toutes ces hypothèses et propositions, la controverse demeure et à l'heure actuelle, il n'existe pas de preuve convaincante pour établir un lien entre la consommation de sucre et le TDAH. (61)

D'autre part, la conviction des parents concernant le rôle du sucre dans le TDAH influence énormément les résultats. En effet, les parents ont tendance à être beaucoup plus attentifs et critiques par rapport aux symptômes de leurs enfants lorsque ces derniers ont consommé du sucre. (35,61,87)

Ceci est clairement démontré par l'étude de défi menée en 1994 par Hoover et Milich. Dans cette étude, 35 garçons de 5 à 7 ans considérés comme « sensibles au sucre » ont été répartis en deux groupes. Il a été dit aux mères que l'un des groupes d'enfant recevait une importante dose de sucre et que l'autre groupe recevait un placebo. Les mères devaient évaluer les comportements hyperactifs de leurs enfants suite à la consommation du sucre ou du placebo. Elles étaient informées de ce qu'avait reçu leur enfant. Lors de cette étude, les mères évaluant les comportements des enfants qui avaient reçu une forte dose de sucre ont décrit des comportements beaucoup plus négatifs que les mères des enfants recevant le placebo. En réalité, les enfants ont tous reçu le placebo. Cette étude a montré que les mères croyant que leur enfant avait consommé du sucre en quantité importante ont été beaucoup plus critiques, attentives et ont jugé leurs enfants comme étant beaucoup plus hyperactifs que les mères croyant appartenir au groupe placebo. Cette étude a donc révélé l'influence importante que joue l'attente et les croyances des parents sur la consommation de sucre par rapport aux réels effets comportementaux qu'elle entraîne sur les enfants. (88)

Pour les quelques enfants montrant effectivement une exacerbation des symptômes en association avec la consommation de sucre, il peut être judicieux de rechercher une hypersensibilité ou une intolérance au sucre afin qu'elles puissent être corrigées. Mais pour la majorité des enfants, le respect d'une alimentation saine et équilibrée commençant par une consommation raisonnable et modérée de produits sucrés reste suffisant. (87)

*A fortiori*, il pourrait être contre-productif d'éliminer toutes formes de sucreries chez l'enfant car cet interdit pourrait lui donner l'envie d'en consommer en excès dès qu'il en aura l'occasion.

Enfin, toutes les source de sucre ne se valent pas, les fruits même à haute teneur en sucre doivent évidemment être préférés aux gâteaux et autres confiseries. (22)

#### 2.3.1.4 *Les autres hypothèses de facteurs déclenchants*

D'autres facteurs déclenchants ont été proposés comme pouvant être en lien avec le TDAH comme par exemple certaines intolérances alimentaires. De nombreuses études ont recherché s'il existait des liens entre le TDAH et certains troubles alimentaires d'origine allergique comme la maladie cœliaque, les intolérances au gluten ou au lactose. Dans l'ensemble, et comme le résumant les auteurs Xu et al dans leur publication de 2022, les résultats sont contradictoires et les preuves d'association ne sont pas démontrées. Les régimes d'éviction du gluten ou du lactose sont parfois proposés au sein de la littérature ou encore sur Internet comme thérapie alternative du TDAH. Toutefois, il n'existe aucune preuve permettant de soutenir que de tels régimes puissent être efficaces sauf en cas de réelle pathologie cœliaque ou d'intolérances diagnostiquées. (78)

Autre que l'éviction du gluten et du lactose, des régimes comme les régimes oligoantigéniques sont proposés en cas de TDAH avec l'éviction des aliments considérés comme sensibilisants tels que les noix, les œufs, le fromage, etc. Les données d'efficacité de ces régimes sont également non concluantes, ne permettant pas de les recommander pour la prise en charge du TDAH. (78)

Ces régimes chez l'enfant pourraient être plus dangereux que bénéfiques avec le risque d'entraîner des carences nutritionnelles à long terme.

#### 2.3.2 *La prévention des carences micronutritionnelles*

Cette partie présente les propriétés, l'état des carences, les études de supplémentation et les possibilités d'apport des principaux micronutriments présentant un intérêt dans le TDAH. Elle se limite donc au fer, au zinc, au magnésium, à la vitamine B6 et vitamine D. D'autres micronutriments sont en réalité également étudiés dans le TDAH notamment la vitamine B3 ou niacine, la vitamine B9 ou acide folique,

la vitamine B12 ou cobalamine, la vitamine C ou acide ascorbique, les vitamines E ou tocophérols, le cuivre, le sélénium... Mais les données les concernant ne sont pas suffisantes pour appuyer leur rôle dans la physiopathologie du TDAH, il serait donc vain de les proposer aux enfants TDAH.

### 2.3.2.1 *Le fer*

#### 2.3.2.1.1 *Le fer et ses propriétés*

Le fer est un minéral essentiel à de nombreuses fonctions dans l'organisme. Il participe notamment au maintien de la défense immunitaire, prend part à la respiration cellulaire et joue un rôle au niveau du transport de l'oxygène et des électrons. Il participe même à la synthèse de l'ADN. (89)

Mais ce qui lui confère une importance clé dans le TDAH est principalement son rôle en tant que cofacteur majeur de la tyrosine hydroxylase, l'enzyme permettant la synthèse de la dopamine et de la noradrénaline. (89–91)

La neurotransmission dopaminergique est alors sous l'influence du fer. (92)

Un état de carence en fer modifie le métabolisme de ce neurotransmetteur (89) en entraînant une production de dopamine moindre mais également en diminuant la densité et l'activité des récepteurs de la dopamine ainsi que le transport de celle-ci. (90–93)

De plus, le fer possède un effet neuroprotecteur au niveau du SNC contre les effets du plomb qui est un facteur de risque environnemental bien documenté du TDAH.

En effet, le plomb au niveau du SNC est connu pour ses effets délétères sur la dopamine. Il peut altérer sa production, sa libération et même la qualité de ses récepteurs. Il menace également l'intégrité cérébrale en perturbant structurellement la barrière hémato-encéphalique BHE. Le fer possède un effet protecteur contre cette exposition au plomb *via* notamment la protection de la BHE. (94)

#### 2.3.2.1.2 *La carence en fer dans le TDAH*

Parmi les carences minérales, la carence en fer est l'une des plus fréquente chez les patients. La population pédiatrique, relativement concernée, y est la plus vulnérable. (7)

Plusieurs associations ont été faites entre le TDAH et les niveaux faibles de fer chez les enfants. (93)

Afin de déterminer l'existence d'un état de carence en fer chez un patient, un indicateur fiable est utilisable. Il s'agit du dosage de référence qui est celui de la protéine de stockage du fer : la ferritine dosée dans le sérum des patients. Ce taux de ferritine sérique, lorsqu'il est abaissé, témoigne alors d'une carence en fer. (90,91,95)

Konofal et al ont mené une étude en 2004 afin d'évaluer la carence en fer chez les enfants TDAH. Ils ont alors recruté 53 enfants TDAH et 27 témoins sains (comme groupe contrôle) et ont dosé la ferritine sérique chez ces participants.

Des taux de ferritine sérique en moyenne 2 fois plus faibles, ont été observés chez les enfants TDAH par rapport aux témoins. Des taux sériques de ferritine inférieurs à 30ng/ml sont considérés comme anormalement bas. Dans cette étude, 84% des enfants TDAH avaient des taux inférieurs à cette valeur de 30ng/ml. 32% de ce groupe TDAH présentaient même des taux de ferritine sérique inférieurs à 15ng/ml, valeur considérée comme extrêmement faible.

Cette étude a montré que les réserves de fer étaient plus basses lorsqu'un enfant souffre de TDAH comparé aux témoins et qu'un enfant souffrant de TDAH était à risque de carence en fer. (92)

Une autre étude, conduite plus tard, en 2019 par Wang et al à Taïwan a obtenu des résultats similaires.

Cette étude permet d'appuyer les résultats de la précédente mais cette fois à plus large échelle car elle a été menée sur 216 enfants TDAH comparés à 216 témoins sains, également des enfants.

Les taux sériques de ferritine ont été dosés.

Les résultats ont révélé des taux beaucoup plus faibles chez les enfants TDAH que chez les témoins. (93)

De nombreuses autres études ont obtenu de pareils résultats avec des concentrations en ferritine faibles chez les patients TDAH comme en témoigne la récente revue de littérature de Robberecht et ses collaborateurs publiée en 2020.

Cette revue rapporte également que des études ont découvert que les niveaux de fer dans les cheveux, les urines ou le cerveau (fer thalamique) sont plus faibles chez les enfants TDAH que chez leurs pairs sans TDAH. (90)

#### 2.3.2.1.3 Les causes de la carence en fer

Le principale cause des carences en fer repose sur l'insuffisance de son apport dans l'alimentation. Un apport nutritionnel en fer adéquat pourrait suffire à éviter cette carence. (89,91)

#### 2.3.2.1.4 Les symptômes de la carence en fer

Le tableau clinique caractéristique de la carence en fer comprend des symptômes facilement reconnaissables. Il s'agit notamment de la fatigue, la faiblesse, la frilosité, la pâleur, l'apathie, l'essoufflement, la baisse de l'appétit, l'irritabilité et l'anxiété. (7,22)

Chez l'enfant, le développement cognitif, moteur et même la croissance sont très fortement menacés par la carence en fer. (7,22)

La carence en fer entraîne ou aggrave également des symptômes caractéristiques du TDAH notamment en raison du rôle important que joue le fer au niveau du système dopaminergique.

Ainsi, en cas de carence, s'observent des troubles de l'attention et de la concentration, des difficultés d'apprentissage, des instabilités émotionnelles et des comportements hyperactifs, impulsifs et oppositionnels. (7,22,92)

Dans l'étude de Konofal et al en 2004 sur la carence en fer chez les enfants TDAH décrite précédemment, les auteurs ont également évalué les scores des symptômes du TDAH en les comparant aux taux de ferritine sérique des enfants.

Ils ont retrouvé une corrélation entre les symptômes du TDAH et les faibles taux de ferritine sérique.

En effet, plus les enfants étaient carencés en fer, plus les symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité étaient sévères.

Ils précisent surtout que ce sont les déficits cognitifs qui se retrouvent être les plus marqués lors des carences en fer tels que l'inattention et les troubles de l'apprentissage. (92)

Enfin, le fer ayant un rôle neuroprotecteur contre les effets délétères d'une exposition au plomb, la carence en fer peut aggraver la toxicité du plomb. (94)

#### 2.3.2.1.5 Les études de supplémentation en fer dans le TDAH

En 2007, une étude visant à évaluer l'efficacité de la supplémentation en fer dans la prise en charge du TDAH chez l'enfant a été conduite par Konofal et ses collaborateurs.

Dans cette étude, 23 enfants âgés de 5 à 8 ans souffrant de TDAH ne recevant pas de traitement psychostimulant ont été recrutés.

Tous les enfants de cette étude devaient avoir des taux de ferritine sérique inférieurs à 30ng/ml pour participer, révélant chez eux un état de déficit en fer.

Pendant les 12 semaines de l'étude, les enfants ont reçu soit 80mg/j de sulfate ferreux soit un placebo.

Des échelles d'évaluation des symptômes du TDAH ont permis d'analyser l'efficacité du traitement à base de sulfate ferreux dans l'amélioration de ces symptômes.

De plus, les dosages de la ferritine sérique ont été effectués afin d'observer si le traitement permettait de corriger les déficits en fer.

Dans le groupe placebo, les taux de ferritine sérique n'ont pas évolué contrairement au groupe recevant le traitement dans lequel les taux ont augmenté.

Une diminution des symptômes du TDAH et de leur sévérité a été observée dans le groupe recevant le traitement de 80mg/j de sulfate ferreux pour l'ensemble de la triade symptomatique (impulsivité, inattention, hyperactivité) mais avec une diminution d'autant plus marquée pour les symptômes d'inattention.

Dans le groupe placebo, aucune amélioration n'était à noter.

Bien qu'elle ait été menée à petite échelle, les résultats de cette étude suggèrent qu'en cas de carence en fer chez un enfant TDAH, une supplémentation en ce minéral peut apporter un réel bénéfice pour améliorer les symptômes de ce trouble.

Les auteurs concluaient d'ailleurs que la recherche d'une carence en fer devrait être menée avant l'instauration d'un traitement psychostimulant afin de commencer par une reconstitution des réserves de fer et d'évaluer si cela peut suffire pour l'enfant. (91)

Une étude iranienne conduite dix ans plus tard par Panahandeh et al a cette fois étudié l'efficacité de la supplémentation en fer en tant qu'adjuvant au traitement par méthylphénidate pour diminuer les symptômes du TDAH.

42 enfants TDAH de 5 à 15 ans ont été randomisés en deux groupes de même effectif. Pendant les 2 mois de traitement, le groupe « cas » a reçu 5mg/kg de sulfate ferreux et 1mg/kg de méthylphénidate par jour et le groupe « témoin » a reçu 1mg/kg/j seulement.

Comme dans l'étude précédente, les taux de ferritine sérique ont augmenté après les 2 mois de traitement de sulfate ferreux dans le groupe concerné par cette supplémentation, sans changement dans le groupe témoin.

De plus, comparé au groupe témoin, une amélioration plus importante de la réduction des symptômes du TDAH a été observée dans le groupe recevant le sulfate ferreux en plus du méthylphénidate.

Après avoir appuyé leurs résultats par la citation de nombreuses autres études ayant obtenu des résultats similaires, les auteurs recommandaient aux psychiatres de considérer la possibilité de prescrire du sulfate ferreux dans le cadre du TDAH. (95)

Dans leur revue de littérature, Robberecht et al en 2020 ont examiné de nombreuses études concernant la supplémentation en fer dans le TDAH. Ces études démontrent que la supplémentation en ce minéral est particulièrement intéressante pour les patients du sous-type inattentif.

Ils expliquent également que cette supplémentation permet chez le patient recevant un traitement psychostimulant de diminuer les doses nécessaires pour être efficace et de réduire le risque d'accidents cardiovasculaires inhérents au méthylphénidate. (90)

#### 2.3.2.1.6 Tolérance et effets secondaires du fer

Concernant la tolérance du traitement, la supplémentation en fer est généralement bien tolérée. Il est à noter que des événements indésirables gastro-intestinaux peuvent cependant apparaître tels que des douleurs abdominales, des vomissements et des constipations.

Toutefois, le fer étant pro-oxydant, la supplémentation doit être effectuée sous contrôle médical et n'est recommandée qu'en cas de carence avérée. (90,91)

### 2.3.2.1.7 Optimisation de l'apport en fer

L'«European Food Safety Authority» EFSA qui, en français, est l'autorité européenne de sécurité alimentaire émet des propositions de références nutritionnelles pour la population.

Ce sont ces références de l'EFSA qui sont considérées en priorité par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ANSES.

Parmi ces références, l'EFSA propose :

- Le Besoin Nutritionnel Moyen BNM qui est la moyenne des besoins nutritionnels d'une population donnée
- La Référence nutritionnelle pour la Population RNP est l'apport qui permet de couvrir en théorie les besoins de presque l'ensemble population
- L'Apport Satisfaisant AS qui est l'apport moyen pour une population qui permet d'obtenir un statut nutritionnel jugé satisfaisant. Lorsqu'il est impossible de définir le BNM et la RNP, c'est l'AS qui est pris en compte

L'EFSA a donc établi des BNM et RNP en fer pour les enfants, celles-ci sont présentées dans le tableau XIII.

*TABLEAU XIII: BNM et RNP en fer chez les enfants de 1 à 17 ans d'après l'EFSA. (96)*

Age	BNM en fer (mg/j)	RNP en fer (mg/j)
Enfants de 1 à 2 ans	4	5
Enfants de 3 à 6 ans	3	4
Enfants de 7 à 11 ans	5	6
Enfants de 12 à 17 ans	8	11

D'après les données du Ciqual, le fer est retrouvé principalement dans les viandes et notamment dans le foie, dans les poissons et fruits de mer, dans le jaune d'œuf, les noix et céréales, les légumineuses et les légumes à feuilles vertes. (47,96)

Le tableau XIV propose une liste non exhaustive de 15 aliments faciles d'utilisation qui comptent parmi les plus riches en fer ainsi que leur teneur moyenne en fer.

TABLEAU XIV: Teneur moyenne en fer de quelques aliments les plus riches en fer d'après la table Ciquel. (47)

<b>Aliment</b>	<b>Teneur moyenne en fer (mg/100g)</b>
Ao-nori (algue noir des sushis séchées)	234
Thym / Basilic / Menthe séchés	124 / 89,8 / 87,5
Cacao amer en poudre	48,5
Boudin noir	22,8
Chocolat noir sans sucre ajoutés	22,8
Paprika / Gingembre / Curry en poudre	21,1 / 19,8 / 19,1
Feuilles de thé	18
Poivre noir	17
Soja	15,7
Foie de volaille	12
Safran	11,1
Palourde	9,67
Poulpe	9,54
Gésier de canard confit	9,4
Tomates séchées	9,09

Il est évident que le rôle du pharmacien peut aider les parents à trouver des alternatives pour améliorer les apports en fer chez leur enfant TDAH.

Il conviendra de conseiller d'introduire davantage d'aliments riches en fer, solution efficace et sans effets indésirables. Ces aliments sont à associer à un apport en vitamine C, qui est retrouvée dans certains fruits et légumes car cette vitamine augmente l'absorption du fer. En cas de suspicion de carence, il est possible de proposer de consulter un médecin pour pallier une éventuelle carence en fer après un dosage du fer.

### 2.3.2.2 Le zinc

#### 2.3.2.2.1 Le zinc et ses propriétés

Le zinc est un minéral intéressant en tant que cofacteur dans plus de 100 réactions enzymatiques au niveau cérébral.

Il est notamment un cofacteur requis de la delta-6-désaturase, enzyme limitante du métabolisme des acides gras essentiels qui permettent d'assurer la qualité de la neurotransmission.

Il est également cofacteur du métabolisme des prostaglandines.

De cette manière, le zinc participe à la stabilisation de la membrane des neurones. (7,97,98)

Le zinc est également requis pour l'activation de la pyridoxine en phosphate de pyridoxal, forme active de cette vitamine B6 qui intervient dans le métabolisme des neurotransmetteurs notamment pour l'obtention de la sérotonine à partir du tryptophane et de la dopamine à partir de la L-dopa. (40,97)

Le zinc est aussi nécessaire à l'obtention de la mélatonine intervenant dans la régulation de la dopamine.

Ce minéral joue donc aussi un rôle indirect dans le métabolisme de la dopamine. (97,98)

Fait intéressant, il a été découvert *in vitro* qu'il existait sur la face extracellulaire du transporteur de la dopamine (DAT), un site de liaison pour le zinc de haute affinité.

Ainsi, lorsque le zinc se lie aux transporteurs cela entraîne une importante diminution du transport de la dopamine et donc une inhibition de sa recapture.

C'est par ce mécanisme d'inhibition de la recapture de la dopamine que les psychostimulants comme le méthylphénidate exercent leurs effets thérapeutiques. (98)

Il est alors possible de supposer qu'en cas de déficit en zinc, les sites de liaison de celui-ci inoccupés au niveau du DAT vont être utilisés pour le transport de la dopamine. Ce transport de la dopamine sera alors plus important ce qui diminuera la concentration de ce neurotransmetteur au niveau de la fente synaptique.

La figure 12 présente le fonctionnement du transport de la dopamine dans la synapse. (98)



Figure 12: Schéma du transport de la dopamine par le transporteur DAT dans la synapse. (98)

Le zinc pourrait donc permettre de moduler l'activité de la dopamine, neurotransmetteur clé du TDAH. (98)

Face à toutes ces données, le zinc revêt alors une importance structurelle et fonctionnelle au niveau cérébral et dans les mécanismes en lien avec le TDAH.

#### 2.3.2.2.2 La carence en zinc dans le TDAH

Plusieurs études ont évalué les niveaux de zinc chez les patients souffrant de TDAH. L'article de Villagomez et al publié en 2014 présente plusieurs d'entre elles.

Que ce soit dans les cheveux ou dans le sérum, les études ont mis en évidence des taux en zinc inférieurs à la normale chez les enfants TDAH.

De plus, dans cet article ainsi que dans une grande méta-analyse de Scassellati et ses collaborateurs (2012), les études comparant les niveaux de zinc chez les patients TDAH et chez les témoins sains ont été passées en revue.

Ces études démontrent dans une grande majorité des cas que les taux de zinc sont nettement inférieurs chez les patients TDAH que chez les témoins sains.

Ces niveaux inférieurs ont été retrouvés non seulement dans le sérum mais également dans les dosages des urines, des cheveux et du plasma.

Une étude pilote conduite en 2010 a même observé que la prévalence de la carence en zinc est 8 fois plus importante chez l'enfant souffrant de TDAH qu'en population générale. (99,100)

#### 2.3.2.2.3 Les causes de la carence en zinc

Les carences en zinc peuvent être imputables à des insuffisances d'apports alimentaires ou à des malabsorptions.

Elles peuvent également faire suite à des phénomènes d'inflammations, d'infections ou d'allergies.

Parfois même, les carences en zinc peuvent être induites par la prise de certains médicaments. (32,99,101)

#### 2.3.2.2.4 Les symptômes de la carence en zinc

Les carences en zinc peuvent entraîner des diminutions de l'appétit, du goût et de l'odorat. Elles peuvent également diminuer la vitesse de cicatrisation ainsi que le fonctionnement immunitaire.

Au niveau cognitif, les carences en zinc entraînent des retards du développement et des troubles. L'enfant est plus nerveux, plus inattentif et sa vitesse de traitement de l'information est ralentie. (32,40,101)

La recherche concernant le zinc et le TDAH chez l'enfant a mis en évidence une corrélation entre la carence en zinc et l'intensité des symptômes du TDAH. (100)

Par exemple, Arnold et al ont conduit une étude en 2005 afin d'établir s'il existe une relation entre les niveaux de zinc chez les enfants TDAH et la sévérité des symptômes du trouble.

48 enfants diagnostiqués TDAH de 5 à 10 ans ont participé à l'étude. Leurs taux sériques en zinc ont été dosés et leurs symptômes du TDAH étaient soumis à l'évaluation des parents et des enseignants.

Conformément aux études précédentes, les auteurs rapportent des taux sériques en zinc faibles chez les enfants TDAH.

Ils ont également observé une corrélation entre l'intensité des symptômes du TDAH et les faibles niveaux de zinc.

Plus le déficit en zinc était marqué, plus grande était l'inattention chez les enfants, les résultats étaient en revanche moins impressionnants pour l'hyperactivité et l'impulsivité. (102) Cependant, d'autres études ont établi les mêmes résultats cette fois pour les symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité permettant de compléter ceux d'Arnold et al. (100)

La carence en zinc semble donc affecter négativement la triade symptomatologique principale du TDAH.

Une autre étude présentée dans l'article de Villagomez rapporte une énième conséquence de la carence en zinc.

Les auteurs ont remarqué que plus le niveau de zinc chez le patient était élevé (du moins, en quantité suffisante), meilleure était la réponse au traitement.

Ils ont alors émis l'hypothèse que des faibles niveaux de zinc ou une carence en ce minéral devraient être corrigés afin de permettre une réponse optimale au traitement. (99)

Enfin, le zinc joue un rôle dans l'élimination et le métabolisme des métaux lourds, sa carence est alors susceptible d'aggraver les problèmes de toxicité des métaux lourds (fréquemment cités dans l'étiologie environnementale du TDAH). (9)

#### 2.3.2.2.5 Les études de supplémentation en zinc dans le TDAH

Bilici et al ont réalisé en 2003 une étude en double aveugle contrôlée par placebo du sulfate de zinc comme thérapie pour le TDAH.

400 enfants TDAH âgés de 6 à 14 ans ont été randomisés en 2 groupes de même effectif. Pendant les 12 semaines de l'étude, le premier groupe a reçu 150 mg par jour de sulfate de zinc et le deuxième groupe, un placebo.

Les chercheurs ont évalué l'innocuité du traitement à base de sulfate de zinc ainsi que l'efficacité de celui-ci sur la réduction des symptômes du TDAH à l'aide d'échelles et de questionnaires validés.

Premièrement, contrairement au groupe placebo, dans le groupe recevant le sulfate de zinc, les taux sériques de zinc chez les patients ont augmenté.

L'innocuité a également été démontrée. En effet, la méthode a été généralement bien tolérée hormis quelques effets secondaires gastro-intestinaux. Le seul fréquemment cité était le goût métallique dans la bouche, qui, cependant n'a pas motivé d'arrêt de traitement.

Enfin, le groupe recevant du sulfate de zinc a bénéficié d'une amélioration significative des symptômes de l'hyperactivité, de l'impulsivité et des problèmes de socialisation par rapport au groupe placebo. Néanmoins, les chercheurs disent ne pas avoir observé une nette amélioration pour ce qui est des symptômes d'inattention. Ils en arrivent à la conclusion que comme la supplémentation en zinc ne corrige pas l'ensemble des symptômes du TDAH, celle-ci ne devrait être utilisée de préférence que comme soutien des traitements médicamenteux. (103)

Remarque : Comme il a été présenté précédemment, Arnold et al, dans leur étude de 2005 avaient soutenu que les niveaux inférieurs de zinc prédisposaient davantage à l'inattention qu'aux autres symptômes. (97)

Il est alors permis de supposer que la supplémentation en zinc peut tout de même être bénéfique pour traiter les symptômes d'inattention et que les résultats contradictoires de Bilici et al pourraient être la cause de biais ou de limites.

Il s'avère, par ailleurs, qu'une étude récente publiée en 2020 par Noorazar et ses collaborateurs permet d'appuyer ces suppositions.

Dans cet essai clinique randomisé en double aveugle d'une durée de 6 semaines, 60 enfants TDAH de 7 à 12 ans sous méthylphénidate ont été recrutés.

Le groupe témoin recevait 0,5 à 1mg/kg/j de MPH et un placebo et le groupe « cas », la même dose de MPH complétée par 10mg de zinc sous forme de sulfate de zinc.

La sévérité des symptômes du TDAH était évaluée par les parents grâce au questionnaire de Conners. (Annexe 3)

Au terme des 6 semaines, les résultats n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes en ce qui concerne les sous échelles d'hyperactivité et d'impulsivité. Cependant, l'amélioration concernant les symptômes d'inattention était bien plus significative dans le groupe supplémenté en zinc par rapport au groupe témoin. Les auteurs concluaient que l'ajout du zinc au traitement par MPH pouvait apporter un bénéfice chez les enfants TDAH pour améliorer l'attention. (104)

Un autre essai en double aveugle contrôlé par placebo visant à démontrer l'efficacité du zinc en complément du traitement pharmaceutique (MPH) dans la prise en charge du TDAH a été mené par Akonzadeh et al en 2004.

Pendant 6 semaines, 44 enfants TDAH de 5 à 11 ans ont reçu soit 1mg/kg/j de MPH et un placebo soit 1mg/kg/j de MPH et 55mg/j de sulfate de zinc.

L'évaluation des symptômes du TDAH reposait sur des échelles pour les enseignants et les parents.

Dans cette étude, les symptômes ont eu tendance à s'améliorer dans les 2 groupes. Au début de l'étude et jusqu'aux 2 premières semaines l'amélioration était quasi identique.

Puis, au cours du temps, une diminution plus importante des symptômes a été observée dans le groupe supplémenté en zinc par rapport au groupe témoin.

A la fin de l'étude, la différence entre les 2 groupes était significative comme le montrent les figures 13 et 14 présentées ci-après. (105)

L'étude a ainsi démontré que la supplémentation en zinc comme adjuvant au MPH permet une efficacité supérieure à la thérapie par MPH seule.

Le zinc permet de potentialiser l'effet du MPH selon ses auteurs.

De plus, le sulfate de zinc au cours de cette étude a été bien toléré avec une innocuité semblable au placebo. (105)

Les figures 13 et 14 présentent les résultats des scores sur les échelles d'évaluation du TDAH des parents et des enseignants des deux différents groupes de traitement. (105)



Figure 13: Score des deux groupes de traitement sur l'échelle d'évaluation des parents d'après AKONZADEH. (105)



Figure 14: Score des deux groupes de traitement sur l'échelle d'évaluation des enseignants d'après AKONZADEH. (105)

#### 2.3.2.2.6 Les effets secondaires du zinc

L'excès de zinc peut néanmoins être dangereux, c'est pourquoi il faut l'envisager en accord avec un professionnel de santé.

En effet, en plus du goût métallique dans la bouche cité fréquemment, des effets secondaires gastro-intestinaux de type douleurs, crampes, diarrhées, perte d'appétit, nausées ou encore des maux de tête peuvent apparaître.

En cas d'excès chronique, une baisse voire une suppression de la fonction immunitaire peut survenir. (32,99)

#### 2.3.2.2.7 La supplémentation en zinc

Il a été observé comme le rapporte Villagomez dans son article que les enfants TDAH sont plus susceptibles que leurs pairs sans TDAH d'être carencés en zinc.

La cause serait, entre autres, un apport alimentaire insuffisant. (99)

Ainsi, il peut être pertinent d'effectuer, en cas de réponse insuffisante aux traitements pharmacologiques ou encore chez les personnes à risque de carences, des dosages plasmatiques, sériques ou capillaires des niveaux de zinc. Ceci dans le but de rechercher si l'enfant est carencé en zinc. (99)

A la lumière des données concernant le zinc, la mise en place d'une supplémentation en ce minéral peut être évoquée avec le praticien en complément du traitement pharmacologique.

Cette supplémentation en zinc pourrait permettre une amélioration de la réponse au traitement et/ou une réduction de la dose efficace de méthylphénidate. (40)

Néanmoins, les posologies du zinc utilisées varient selon les études. C'est pourquoi elles devront, en accord avec le praticien, être définies au cas par cas, selon le patient, son âge et ses symptômes. (89)

Cette option de traitement adjuvant bénéficie, en plus de son potentiel d'efficacité débattu précédemment, de plusieurs autres avantages.

Elle est bien tolérée, peu coûteuse et les compléments en zinc sont facilement disponibles en officine de ville. (98,99)

### 2.3.2.2.8 Optimisation de l'apport en zinc

L'EFSA a établi des BNM et RNP en zinc pour les enfants résumées dans le tableau XV.

*TABLEAU XV: BNM et RNP en zinc chez les enfants de 1 à 14 ans d'après l'EFSA. (96)*

Age	BNM en zinc (mg/j)	RNP en zinc (mg/j)
Enfants de 1 à 3 ans	3,6	4,3
Enfants de 4 à 6 ans	4,6	5,5
Enfants de 7 à 10 ans	6,2	7,4
Enfants de 11 à 14 ans	8	10,7

Les aliments les plus riches en zinc sont la viande, les abats, le fromage, les légumes, les poissons et fruits de mer. (47,96)

Le tableau XVI propose une liste non exhaustive de 15 aliments faciles d'utilisation qui comptent parmi les plus riches en fer ainsi que leur teneur moyenne en zinc.

*TABLEAU XVI: Teneur moyenne en zinc de quelques aliments les plus riches en zinc d'après la table Ciquel. (47)*

Aliment	Teneur moyenne en zinc (mg/100g)
Huître	21,8 à 45
Crabe	11
Bœuf	8 à 10,5
Sésame / Pavot	10,2 / 9,05
Veau	8,81
Langouste	7,27
Agneau	7,14
Biscotte	7
Jambon	6,5
Cacao amer en poudre	6,4
Gésier de canard confit	6 / 5,7
Viande des Grisons	5,9
Noix de cajou / Pignon de pin	5,6
Gruyère	4,89
Beaufort	4,75

En plus des conseils concernant une alimentation enrichie en zinc, le pharmacien d'officine peut orienter les parents des enfants TDAH vers une complémentation en zinc sous forme de compléments alimentaires destinés aux enfants qui ne nécessitent pas de prescription médicale.

### 2.3.2.3 *Le magnésium*

#### 2.3.2.3.1 *Le magnésium et ses propriétés*

Le magnésium est l'un des cations les plus abondants de l'organisme. Il est impliqué dans plus de 300 systèmes enzymatiques et intervient dans de nombreuses voies métaboliques et physiologiques.

Par exemple, il joue un rôle dans la génération d'énergie ou encore dans la synthèse des protéines.

Il joue également un rôle important lors de la synthèse des acides gras essentiels ainsi que dans l'apoptose des cellules nerveuses.

Ce minéral est également un cofacteur requis de l'enzyme tyrosine hydroxylase. Il est donc indispensable à la synthèse de la dopamine et de la noradrénaline à partir de la tyrosine.

Dans la synthèse des indolamines, il intervient en tant que cofacteur de la dopa décarboxylase, permettant ainsi l'obtention de la sérotonine à partir du 5HTP.

De plus, des études sur modèles murins ont démontré que le magnésium interagissait avec de nombreux récepteurs de la dopamine, noradrénaline et sérotonine. Il semblerait que ce minéral joue en effet un rôle dans la liaison des neurotransmetteurs à leurs récepteurs. (99,106)

#### 2.3.2.3.2 *La carence en magnésium dans le TDAH*

Plusieurs études ont mis en évidence des taux de magnésium abaissés chez les enfants souffrant de TDAH. (90,99)

En 1997, une étude a été réalisée en Pologne par Kozielec et al. L'étude avait pour objectif d'évaluer les niveaux de magnésium sur une cohorte d'enfants TDAH. 116 enfants TDAH âgés de 9 à 12 ans ont participé à l'étude, la mesure des niveaux de

magnésium a été effectuée par des dosages dans les cheveux, le sérum et le plasma. Les chercheurs ont alors observé que 95% des enfants TDAH de leur étude étaient carencés en magnésium.

77,6% des enfants avaient un déficit marqué en magnésium mesuré dans les cheveux, 58,6% au niveau du magnésium érythrocytaire et 33,6% au niveau du sérum. (107)

Dans une étude française conduite en 2006 par Mousain-Bosc et al, les taux de magnésium érythrocytaire de 40 enfants souffrant de TDAH ont été dosés et comparés à ceux de 36 enfants témoins sains. Les résultats de cette étude ont révélé que les taux de magnésium érythrocytaire des enfants TDAH étaient significativement plus faibles que ceux des témoins. (108)

Une autre étude conduite en 2007 par Nogovitsina et al permet d'appuyer ces résultats. En effet, dans cette étude les dosages plasmatiques et érythrocytaires en magnésium ont révélé des différences entre les enfants TDAH et les témoins sains. Que ce soit dans le plasma ou les érythrocytes, les enfants TDAH présentaient des niveaux de magnésium plus faibles que les témoins. (109)

#### 2.3.2.3.3 Les symptômes de la carence en magnésium

La carence en magnésium entraîne de nombreux symptômes notamment en lien avec le système nerveux. Elle fait apparaître des symptômes tels que la fatigue, l'irritabilité, la nervosité, l'insomnie, l'agitation. Elle expose également à des risques de troubles de l'humeur et d'agressivité. Des crampes musculaires notamment au niveau des paupières peuvent survenir aussi.

Les symptômes caractéristiques du TDAH sont également susceptibles d'apparaître ou d'être amplifiés en cas de carence en magnésium plus particulièrement les troubles de la concentration et l'hyperactivité.

La recherche a en effet établi une corrélation entre la carence en magnésium et l'apparition ou l'aggravation des symptômes du TDAH. (7,40,90)

#### 2.3.2.3.4 Les études de supplémentation en magnésium dans le TDAH

En 2006, Mousain-Bosc et ses collaborateurs ont étudié l'efficacité d'une supplémentation en magnésium et en vitamine B6 dans la réduction des symptômes du TDAH chez des patients souffrant de ce trouble.

Parmi les 76 participants de cette étude, 40 enfants (d'âge moyen 6 ans et demi) souffraient de TDAH. Les participants ont reçu pendant 8 semaines un traitement de 6mg/kg/j de magnésium et de 0,6mg/kg/j de vitamine B6.

Leur niveau de magnésium érythrocytaire a été dosé au cours de l'étude ainsi que l'évaluation de la sévérité des symptômes du TDAH notés de 0 à 4. (La note 0 correspondait à une absence de symptômes et la note 4 signifiait que le patient était très symptomatique.)

Cette supplémentation en magnésium et vitamine B6 a tout d'abord permis une augmentation des taux de magnésium érythrocytaire chez les enfants présentant, au début de l'étude, des niveaux en magnésium faibles.

De plus, ce traitement a permis une amélioration significative de l'ensemble des symptômes évalués. Ces symptômes comprenaient l'hyperactivité, l'inattention, et l'hyperémotivité/agressivité.

À l'arrêt du traitement, les auteurs ont observé une réapparition des symptômes cliniques.

Ces auteurs, grâce à leurs résultats satisfaisants, recommandaient alors cette supplémentation car elle peut être un bénéfice pour certains enfants TDAH.

Ils précisent que celle-ci doit être conduite sur une période d'au moins 8 semaines pour montrer une efficacité. (108)

D'autres études sur les effets de la supplémentation en magnésium et en vitamine B6 chez les enfants TDAH ont permis de retrouver des résultats similaires. (90)

Il est possible de citer notamment les travaux de Nogovitsina et al publiés en 2007 qui ont mis en évidence une réduction des symptômes d'anxiété, d'hyperactivité et d'inattention chez les enfants TDAH après 30 jours de traitement à base de magnésium et de vitamine B6. (109)

#### 2.3.2.3.5 Les effets secondaires du magnésium

Les effets secondaires du magnésium sont des nausées, des crampes ou encore des diarrhées cependant en cas de surdosage, il s'avère être extrêmement toxique voire mortel. (99,101)

### 2.3.2.3.6 Optimisation de l'apport en magnésium

L'EFSA n'a pas pu établir les BNM et RNP mais a proposé les AS du magnésium pour les enfants qui sont résumés dans le tableau XVII.

TABLEAU XVII: AS en magnésium chez les enfants de 1 à 14 ans d'après l'EFSA. (96)

Age	AS (mg/j)
Enfants de 1 à 3 ans	180
Enfants de 4 à 6 ans	210
Enfants de 7 à 10 ans	240
Enfants de 11 à 14 ans	265

Le magnésium est très abondant dans les oléagineux, le chocolat et le café, certaines céréales complètes, les crustacés et les mollusques mais également dans plusieurs eaux minérales d'après le Ciqual. (47,96)

Le tableau XVIII propose une liste non exhaustive de 15 aliments faciles d'utilisation parmi les plus riches en magnésium ainsi que leur teneur moyenne en ce minéral.

TABLEAU XVIII: Teneur moyenne en magnésium de quelques aliments les plus riches en magnésium d'après la table Ciqual. (47)

Aliment	Teneur moyenne en magnésium (mg/100g)
Ao-nori (algue noir des sushis)	2440
Basilic / Menthe séchés	602
Cacao amer	500
Graines de lin	379
Sésame	346 à 378
Noix de cajou	280
Amande	268 à 279
Safran	264
Haricot mungo	228
Chocolat noir 70%	200
Quinoa	197
Tomates séchées	194
Fèves	192
Beurre de cacahuètes	174
Noisette	160

Comme pour le zinc, le rôle du pharmacien est de donner des conseils pour enrichir en magnésium l'alimentation de l'enfant TDAH en suggérant des aliments riches en magnésium. Il peut également conseiller aux parents d'opter pour des eaux minérales riches en magnésium et même de cuire les aliments (comme le riz ou les pâtes) dans ces eaux.

Enfin, il pourra, si nécessaire, proposer des compléments alimentaires adaptés aux enfants.

#### 2.3.2.4 La vitamine B6

##### 2.3.2.4.1 La vitamine B6 et ses propriétés

Il a été suggéré que des carences en vitamines du groupe B pouvaient participer à l'étiologie multifactorielle du TDAH. (10)

Parmi ces vitamines B, la vitamine B6 est celle ayant retenu le plus grand intérêt au sein de la communauté scientifique par rapport au TDAH.

La vitamine B6 ou « pyridoxine » est une vitamine indispensable au développement et au bon fonctionnement du système nerveux central.

La carence en pyridoxine peut entraîner des troubles neurologiques dont deux souvent retrouvés chez l'enfant TDAH : la cognition réduite et le dysfonctionnement autonome. (22,110)

La vitamine B6 est un cofacteur indispensable à la synthèse des neurotransmetteurs impliqués dans le TDAH.

L'activité des enzymes permettant la synthèse de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine dépend du taux de phosphate de pyridoxal PP (la forme active de la vitamine B6). (40,110,111)

Ces enzymes sont celles intervenant dans la formation de la dopamine à partir de la L-DOPA, du 5HTP à partir du tryptophane et enfin de la sérotonine à partir de la 5HTP. (40)

Une étude conduite en 2013 par Dolina et al a mis en évidence que l'activité des enzymes dépendantes de la PP était diminuée chez les enfants TDAH par rapport aux témoins. Cette activité réduite entraînait une diminution des niveaux de ces neurotransmetteurs notamment de la sérotonine. (111)

#### 2.3.2.4.2 La carence en vitamine B6 chez les enfants TDAH

Des études cliniques ont mis en évidence des taux réduits de vitamine B6 chez les patients souffrant de TDAH par rapport à des témoins sains. (93)

En 2017, Altun et ses collaborateurs ont comparé les taux sériques de pyridoxine de 30 enfants souffrant de TDAH à ceux de 30 enfants témoins sans TDAH. Les participants étaient âgés de 6 à 15 ans. Ils ont ainsi observé des taux sériques significativement plus faibles de cette vitamine chez les enfants TDAH par rapport aux témoins.

La moyenne des taux sériques de pyridoxine chez les enfants TDAH étaient de 45,41ng/ml contre 53,87ng/ml chez les témoins. (110)

Des carences en pyridoxine peuvent être dues à des apports insuffisants en cette vitamine ou à des mécanismes de malabsorption. (45)

Certains médicaments peuvent être également responsables des carences en vitamine B6. Il s'agit par exemple de l'isoniazide qui est un antagoniste de la vitamine B6. (45,111)

Une étude a d'ailleurs mis en évidence qu'un traitement à base d'isoniazide chez l'enfant faisait apparaître des symptômes tels que ceux du TDAH. Quand les chercheurs ont ensuite supplémené les enfants avec des doses importantes de vitamine B6, les symptômes ont été corrigés. (111)

Une carence en pyridoxine expose à des symptômes principalement au niveau neurologique. Ces symptômes comprennent notamment une réduction des performances cognitives et des capacités de mémorisation, des troubles de l'humeur comme l'irritabilité et de la dépression.

Elle peut également entraîner des problèmes comportementaux et des symptômes tels que l'hyperactivité. (22,110)

### 2.3.2.4.3 La supplémentation en vitamine B6

Dans l'étude de Mousain Bosc et al conduite en 2006 sur une cohorte d'enfants TDAH, la supplémentation composée d'une association de magnésium et de vitamine B6 a permis de réduire les scores d'hyperactivité, d'inattention et d'impulsivité chez les enfants. (108)

Bien que les preuves de l'efficacité de la vitamine B6 soient préliminaires, certains chercheurs suggèrent que des suppléments en vitamine B6 peuvent permettre de corriger les symptômes du TDAH chez les patients.

De plus, ils témoignent de l'innocuité de la méthode qui n'a pas entraîné d'effets secondaires lors des études, même à long terme. (111)

### 2.3.2.4.4 Optimisation de l'apport en vitamine B6

L'EFSA a établi des BNM et RNP en vitamine B6 pour les enfants présentées dans le tableau XIX.

TABLEAU XIX: BNM et RNP en vitamine B6 chez les enfants de 1 à 14 ans d'après l'EFSA. (96)

Age	BNM en vitamine B6 (mg/j)	RNP en vitamine B6 (mg/j)
Enfants de 1 à 3 ans	0,5	0,6
Enfants de 4 à 6 ans	0,6	0,7
Enfants de 7 à 10 ans	0,9	1,0
Enfants de 11 à 14 ans	1,2	1,4

La vitamine B6 est retrouvée abondamment dans des sources végétales comme les céréales, légumes amylicés, soja, fruits et agrumes. Elle est également retrouvée dans les sources animales (dans les foies de viande et dans le poisson). (47,96)

Le tableau XX propose une liste non exhaustive de 15 aliments faciles d'utilisation qui comptent parmi les plus riches en fer ainsi que leur teneur moyenne en vitamine B6.

TABLEAU XX: Teneur moyenne en vitamine B6 de quelques aliments les plus riches en vitamine B6 d'après la table Ciquel. (47)

Aliment	Teneur moyenne en vitamine B6 (mg/100g)
Gelée royale	6,2
Son de riz	4,07
Biscuits secs à haute teneur en vitamines	3,7
Sauge ou menthe séchées	2,69/ 2,58
Poivre ou piment de cayenne	2,45
Paprika	2,14
Céréales équilibrés enrichis en vitamines	1,89
Vinaigre balsamique	1,71
Levure de boulanger	1,5
Pistache grillée	1,3
Ail	1,1
Carotte	1,04
Saumon fumé	1
Sole	1
Magret de canard	0,98

Après avoir expliqué comment optimiser les apports en vitamine B6 par l'alimentation, le pharmacien d'officine pourra éventuellement proposer des compléments alimentaires pédiatriques contenant de la pyridoxine. Il sera intéressant de proposer l'association magnésium/vitamine B6.

### 2.3.2.5 La vitamine D

#### 2.3.2.5.1 La vitamine D : propriétés

La vitamine D est une vitamine liposoluble indispensable à l'homéostasie osseuse et calcique. (112)

La vitamine D ainsi que ses métabolites passent facilement la BHE permettant alors d'exercer des effets au niveau du système nerveux central. (112,113)

Elle possède des propriétés antioxydantes, joue un rôle dans l'expression des gènes et peut affecter le SNC *via* des mécanismes de translocation calcique. (112,113)

La vitamine D est aussi impliquée au niveau développemental et fonctionnel des cellules nerveuses et des neurones. (112,114)

La vitamine D joue également un rôle au niveau du système dopaminergique.

Il a été mis en évidence qu'elle possède un effet neuroprotecteur des voies dopaminergiques notamment par son rôle important dans la différenciation et la survie des neurones dopaminergiques.

De plus, elle régule également l'activité dopaminergique car elle permet l'expression à la hausse de l'enzyme tyrosine hydroxylase responsable de la conversion de la tyrosine en dopamine. (112–115)

La vitamine D est aussi impliquée au niveau du système sérotoninergique en régulant la synthèse de sérotonine par action sur l'enzyme de conversion du tryptophane en sérotonine : la tryptophane hydroxylase. (112,114,115)

#### 2.3.2.5.2 Les carences en vitamine D chez les enfants TDAH

Plusieurs études ont mis en évidence des niveaux de vitamine D plus faibles chez les patients souffrant de TDAH que chez les témoins. (115)

Par exemple, une étude cas-témoins en Turquie menée par Goksujur et al en 2014 a évalué les taux sériques de vitamine D chez 60 patients TDAH comparés à 30 témoins sains. Les patients étaient âgés de 7 à 18 ans.

Une différence significative des taux de vitamine D a été retrouvée entre les deux groupes. Les patients TDAH présentaient des valeurs plus faibles de vitamine D (en moyenne 20,9ng/ml) par rapport aux témoins dont la moyenne était de 34,9ng/ml.

Les auteurs ont alors suggéré une corrélation entre le TDAH et des niveaux faibles de vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. (116)

Dans une grande méta-analyse, 13 études évaluant le statut en vitamine D et le risque de TDAH ont été passées en revue.

Cet article, publié en 2018 par Khoshbackht et al permet de fournir des preuves supplémentaires de la relation entre le faible statut de vitamine D et le risque d'apparition de TDAH.

En effet, les études cas-témoins analysées dans cette revue mettaient toutes en évidence un niveau abaissé en vitamine D chez les patients par rapport aux témoins sains. (114)

#### 2.3.2.5.3 Les études de supplémentation en vitamine D dans le TDAH

Dans une étude conduite en Iran par Dehbokri et al (2018), 96 enfants souffrant de TDAH ont été répartis en 2 groupes. Lors des 6 semaines de l'étude, 51 participants ont reçu une supplémentation en vitamine D sous forme de perle à une posologie de 50000UI/semaine. Les 45 autres participants ont reçu un placebo.

Les taux sériques de vitamine D ont été mesurés au départ et à la fin de l'étude dans le but de mettre en évidence des carences chez les patients.

L'évaluation des symptômes a été réalisée grâce à l'échelle de Connors.

La vitamine D a permis une amélioration des scores d'inattention de l'échelle de Connors chez l'ensemble des participants supplémentés.

De plus, tous les scores du questionnaire de Connors ont été améliorés grâce à la supplémentation chez les enfants qui étaient carencés en vitamine D au début de l'étude.

Cette étude a montré que la supplémentation en vitamine D améliore l'attention chez les enfants TDAH ainsi que les autres symptômes caractéristiques du TDAH en cas de carence en cette vitamine. (112)

Une autre étude a fourni des résultats similaires. Cette étude a été conduite sur des enfants TDAH et a également démontré une efficacité de la supplémentation en vitamine D par rapport au placebo. Cette méthode a en effet amélioré significativement les symptômes d'inattention, d'hyperactivité, d'impulsivité et d'opposition chez les patients. (117)

D'autres études ont testé l'efficacité de la supplémentation en vitamine D en tant que traitement adjuvant au méthylphénidate sur les symptômes des enfants atteints de TDAH.

Dans l'étude de Mohammadpour et al en 2016, 62 enfants TDAH de 5 à 12 ans ont reçu soit du méthylphénidate à une posologie de 0,3 à 1mg/kg/j et 2000UI de vitamine D soit la même posologie de méthylphénidate et un placebo.

La mesure des taux sériques de vitamine D a été effectuée au départ et 8 semaines après. Ces taux sériques ont augmenté dans le groupe supplémenté en vitamine D avec également une amélioration des symptômes du TDAH en soirée. Ces symptômes en soirée évalués par les auteurs de cette étude comprenaient la difficulté à faire ses devoirs, l'hyperactivité et l'inattention. (113)

Gan et al en 2018 ont publié une méta-analyse de plusieurs études afin d'évaluer les avantages et les inconvénients de la supplémentation en vitamine D dans le TDAH en tant qu'adjuvant au méthylphénidate.

Après avoir passé en revue les résultats des études, ils ont mis en évidence une amélioration faible, mais significative dans tous les scores du TDAH (inattention, hyperactivité, problèmes de comportement). Cependant, aucune amélioration dans les scores d'opposition n'a été retrouvée.

Dans cette revue, ils ont également mis en évidence que les taux de vitamine D ont augmenté grâce à la supplémentation.

De plus, cette méthode n'a pas entraîné d'effets secondaires graves et est généralement bien tolérée. (118)

#### 2.3.2.5.4 La supplémentation et l'alimentation en vitamine D dans le TDAH

Étant donné qu'une carence en vitamine D se trouve largement répandue chez les enfants atteints de TDAH, la recherche de cette carence peut s'avérer utile chez les enfants à risque. En effet, le traitement permettant de pallier ce déficit est relativement simple à mettre en place, disponible facilement, sûr et peu coûteux. (113)

La vitamine D est essentielle, elle est activée par les rayons du soleil. En hiver et dans certaines régions du monde, le manque de soleil peut entraîner un déficit en vitamine D. Les besoins en vitamine D ne peuvent pas être couverts seulement par l'alimentation. C'est pourquoi, il est souvent nécessaire d'avoir recours à la supplémentation de novembre à avril dans les régions de l'hémisphère nord. Ceci est d'autant plus vrai chez les enfants TDAH souvent carencés en vitamine D.

Le pharmacien de ville pourra alors orienter les parents d'enfants TDAH vers une alimentation enrichie en vitamine D. En cas de besoin, il pourra aussi recommander des compléments alimentaires adaptés aux enfants avec de la vitamine D.

### 2.3.2.5.5 Optimisation de l'apport en vitamine D

L'EFSA n'a pas pu établir les BNM et RNP mais a proposé les AS de la vitamine D pour les enfants présentés dans le tableau XXI.

TABLEAU XXI: AS en vitamine D pour les enfants de 1 à 17 ans d'après l'EFSA. (96)

Age	AS (µg/j)
Enfants de 1 à 3 ans	15
Enfants de 4 à 10 ans	15
Enfants de 11 à 17 ans	15

Les aliments les plus riches en vitamine D sont des poissons gras, l'huile de foie de morue et le jaune d'œuf. (47,96)

Le tableau XXII propose une liste non exhaustive de 15 aliments faciles d'utilisation parmi les plus riches en fer ainsi que leur teneur moyenne en vitamine D.

TABLEAU XXII: Teneur moyenne en vitamine D de quelques aliments les plus riches en vitamine D d'après la table Ciqual. (47)

Aliment	Teneur moyenne en vitamine D (µg/100g)
Huile de foie de morue	250
Œuf de saumon	27
Hareng fumé	22
Flétan	21,2
Truite	18,7
Sardine	14
Jaune d'œuf	11,4
Thon	7,8
Chanterelle ou girole	5,3
Graisse de canard	4,8
Anchois	4,6
Lard	3,1
Foie gras	2,75
Rillettes de poisson/d'oie	2,58/2,53
Saindoux	2,5

## CONCLUSION

Tout au long de sa vie, l'enfant souffrant de TDAH va devoir faire face à de nombreuses difficultés. L'impact de ses symptômes sur ses capacités scolaires puis professionnelles et sur ses habilités sociales vont entraver sa qualité de vie et celle de son entourage. Ce trouble neuro-développemental est de ce fait, bien qu'il soit presque invisible, un réel handicap.

L'une des complexités de ce trouble réside dans son caractère hétérogène. Chaque patient est unique et nécessite une prise en charge adaptée à son profil. Cette particularité peut d'ailleurs expliquer les échecs rencontrés par la prise en charge pharmacologique.

La prise en charge nutritionnelle présentée dans ce travail permet de personnaliser le traitement de l'enfant TDAH en fonction de ses propres besoins. La grande diversité des nutriments et leurs différentes propriétés permettent de couvrir les nombreux dysfonctionnements mis en cause dans le TDAH.

L'étiologie reposant sur le dysfonctionnement des neurotransmetteurs, qui est la plus pertinente à l'heure actuelle, peut facilement être corrigée par l'approche nutritionnelle comme il l'a été démontré dans ce travail. De plus, cette approche permet, au-delà de la simple restauration des taux défailants de neurotransmetteurs de soutenir leur synthèse grâce à l'apport des cofacteurs enzymatiques indispensables à celles-ci. Elle permet également l'optimisation de la neurotransmission au niveau cérébral. Or comme ces différentes propriétés ne font pas partie du mécanisme d'action du méthylphénidate, l'approche nutritionnelle peut avoir une efficacité qui dépasse le champ de compétences de la molécule de référence.

Ce travail démontre également que pour les enfants de moins de 6 ans pour lesquels le méthylphénidate est contre-indiqué, ainsi que pour ceux qui ne répondent pas ou qui ne tolèrent pas cette seule molécule disponible en France, des solutions alternatives existent. De plus, celles-ci sont facilement disponibles, peu coûteuses et largement mieux tolérées que le méthylphénidate.

Premier acteur de santé en ville, le pharmacien d'officine bénéficie d'une place privilégiée pour l'accompagnement des patients TDAH et de leur famille. C'est le premier interlocuteur qui, par ses connaissances médicales, pharmacologiques et

nutritionnelles, va pouvoir repérer l'enfant TDAH en analysant son traitement et conseiller le patient et sa famille par rapport à la maladie et à la prise en charge. Grâce à ce travail, l'officinal va pouvoir expliquer les différentes modalités de prise en charge nutritionnelles possibles selon les besoins du patient et son sous-type clinique. Fort de ses connaissances et parce qu'il dispose d'un arsenal de compléments alimentaires dans son officine, il pourra prodiguer à ces patients des conseils adaptés et leur proposer des compléments qui contiennent des vitamines, des minéraux ou encore des acides gras oméga-3.

Ce travail n'est pas destiné seulement aux officinaux, il semble en effet intéressant de porter à la connaissance des médecins (spécialistes ou généralistes) et des parents un résumé concernant les nombreuses données relatives à la prise en charge du TDAH chez l'enfant. En effet, les propositions de prise en charge nutritionnelle du TDAH sont très vastes dans la littérature et beaucoup ne sont pas pertinentes. Ceci peut décourager le professionnel de santé ou les parents voulant mettre en place cette prise en charge.

Cette thèse reste néanmoins non exhaustive, en effet, il existe d'autres mécanismes étiologiques proposés dans la littérature qui pourraient jouer un rôle dans la survenue ou l'exacerbation du TDAH. Ces derniers pourraient également bénéficier d'une correction par l'approche nutritionnelle. Ce travail se restreint aux étiologies dont les fondements sont les plus pertinents. Néanmoins, une émergence de données récentes souligne une nouvelle association avec le TDAH. Il s'agit des phénomènes de dysbioses, c'est-à-dire d'altérations de la flore intestinale. Celles-ci seraient à l'origine de défaillances au niveau du système dopaminergique pouvant alors entraîner une augmentation de la survenue de TDAH ou de ses symptômes.

La restauration de la flore intestinale par le biais de la nutrition pourrait donc être une nouvelle piste de prise en charge du TDAH par l'approche nutritionnelle. Davantage de travaux sont nécessaires afin de comprendre les mécanismes sous-jacents ce qui permettrait de trouver des solutions adaptées *via* l'approche nutritionnelle. Les dysbioses sont aujourd'hui fréquemment corrigées par des thérapies probiotiques avec des résultats très satisfaisants. De nombreux probiotiques sont naturellement présents dans les aliments. De ce fait, l'approche nutritionnelle peut donc encore s'avérer utile dans la prise en charge du TDAH chez l'enfant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. HAS (Haute Autorité de Santé). Conduite à tenir en médecine de premier recours, devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité [Internet]. 2014 [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/tdah\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/tdah_argumentaire.pdf)
2. Konofal E, Lecendreux M. Histoire du TDAH, Trouble Déficit de l'Attention-Hyperactivité. Plus d'un siècle de concepts [Internet]. [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/14360969-Histoire-du-tdah-plus-d-un-siecle-de-concepts-d-eric-konofaltrouble-deficit-de-l-attention-hyperactivite.html>
3. Wodon I. Déficit de l'attention et de l'hyperactivité chez l'enfant et l'adolescent. Wavre, Belgique: Mardaga; 2009. 232 p.
4. Lecendreux M, Konofal E, Faraone SV. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and associated features among children in France. *J Atten Disord.* août 2011;15(6):9 p.
5. 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.* juin 2007;164(6):7 p.
6. Crocq MA, Guelfi JD, Boyer P, Pull CB, Pull MC. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e édition. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2015. 1176 p.
7. Jortay J, Piasco F, Narang P. Enfants TDA/TDAH : Approche nutritionnelle. Ferrières, Belgique: Medicatrix; 2019. 144 p.
8. Bahadori S, Purper-Ouakil D. Génétique du trouble déficitaire de l'attention-hyperactivité. *Perspect Psy.* juin 2011;50(1):23-31 p.
9. Pellow J, Solomon EM, Barnard CN. Complementary and alternative medical therapies for children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Altern Med Rev J Clin Ther.* déc 2011;16(4):323-37.
10. Harding KL, Judah RD, Gant C. Outcome-based comparison of Ritalin versus food-supplement treated children with AD/HD. *Altern Med Rev J Clin Ther.* août 2003;8(3):319-330 p.
11. Zimmer L, Fourneret P. All you need to know about methylphenidate (and dared not ask). *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* avr 2018;25(3):229-235 p.
12. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, 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.* juin 2003;160(6):13 p.
13. Mick E, Biederman J, Faraone SV, 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.* avr 2002;41(4):8 p.
14. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr.* avr 2014;168(4):8 p.
15. 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.* déc 2004;89(12):7 p.

16. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. févr 2008;121(2):8 p.
17. Dvoráková M, Jezová D, Blazíček P, Trebatická J, Skodáček I, Suba J, et al. Urinary catecholamines in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): modulation by a polyphenolic extract from pine bark (pycnogenol). *Nutr Neurosci*. août 2007;10(3-4):7p.
18. Pizzorno JE, Murray MT, ND HJB. *The Clinician's Handbook of Natural Medicine*. 3e édition. St. Louis, Missouri: Churchill Livingstone; 2015. 1008 p.
19. Eubig PA, Aguiar A, Schantz SL. Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environ Health Perspect*. déc 2010;118(12):14 p.
20. Coudron O. Déficit de l'attention et Micronutrition. *Santé Intégr*. 2010;15:6 p.
21. Masi L, Gignac M. TDAH et comorbidités en pédopsychiatrie. *Pathologies psychiatriques, affections médicales, troubles de l'apprentissage et de la coordination*. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. juin 2017;175(5):422-429p.
22. Cerqueira E. *TDAH 21 jours de menus*. Montreal, Canada: Modus Vivendi; 2019. 231 p.
23. VIDAL. Recommandations TDAH [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/tdah-1471.html>
24. Rioult A. La Ritaline un médicament qui fait débat [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.francenetinfos.com/la-ritaline-medicament-qui-fait-debat-51454/>
25. VIDAL. RITALINE 10 mg cp séc [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ritaline-10-mg-cp-sec-14546.html>
26. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit - RITALINE 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60059081&typedoc=R>
27. Loureiro-Vieira S, Costa VM, de Lourdes Bastos M, Carvalho F, Capela JP. Methylphenidate effects in the young brain: friend or foe? *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. août 2017;60:14 p.
28. Meddispar. RITALINE [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/RITALINE-10-B-30/\(type\)/letter/\(value\)/R/\(cip\)/3400933929404](http://www.meddispar.fr/Medicaments/RITALINE-10-B-30/(type)/letter/(value)/R/(cip)/3400933929404)
29. Lecendreux M, Konofal E, Touzin M. *L'hyperactivité T.D.A.H.* Paris, France: Solar; 2007. 384 p.
30. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, Zheng Y, Biederman J, Bellgrove MA, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. sept 2021;128:789-818 p.
31. Ahn J, Ahn HS, Cheong JH, Dela Peña I. Natural Product-Derived Treatments for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Safety, Efficacy, and Therapeutic Potential of Combination Therapy. *Neural Plast*. 2016;2016:1320423.
32. Rucklidge JJ, Johnstone J, Kaplan BJ. Nutrient supplementation approaches in the treatment of ADHD. *Expert Rev Neurother*. avr 2009;9(4):461-476 p.
33. Sarris J, Kean J, Schweitzer I, Lake J. Complementary medicines (herbal and nutritional products) in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review of the evidence. *Complement Ther Med*. août 2011;19(4):216-227 p.
34. Chan E. The role of complementary and alternative medicine in attention-

deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. févr 2002;23(1 Suppl):S37-45 p.

35. Searight HR, Robertson K, Smith T, Perkins S, Searight BK. Complementary and alternative therapies for pediatric attention deficit hyperactivity disorder: a descriptive review. *ISRN Psychiatry*. 2012;2012:8 p.
36. Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol*. juin 2008;28(3 Suppl 2):7 p.
37. Purper-Ouakil D, Lepagnol-Bestel AM, Grosbellet E, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Med Sci MS*. mai 2010;26(5):10 p.
38. Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochem Int*. mars 2015;82:17 p.
39. Pharmacorama. Métabolisme des catécholamines endogènes [Internet]. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-adrenergique-dopaminergique/metabolisme-catecholamines-endogenes/>
40. Duff J. Chapter Fourteen - Nutrition for ADHD and Autism. In: Cantor DS, Evans JR, éditeurs. *Clinical Neurotherapy*. Boston, Etats-Unis: Academic Press; 2014. p. 26 p.
41. Pharmacorama. Sérotonine [Internet]. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-serotoninergique/serotonine/>
42. Liesse V. *Le grand livre de l'alimentation spécial énergie: Le bien-être passe d'abord par l'assiette!* Paris, France: leduc; 2019. 382 p.
43. Coudron O. Nutrition et cerveau [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.tdah-france.fr/Nutrition-et-cerveau.html>
44. IEDM (Institut Européen de Diététique et Micronutrition). Le DNS (Dopamine / Noradrénaline / Sérotonine) (français, anglais et espagnol) [Internet]. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.iedm.asso.fr/le-dns-dopamine-noradrenaline-serotonine-francais-anglais-et-espagnol/>
45. Schlienger JL. *Nutrition Clinique Pratique: Chez l'adulte, l'enfant et la personne âgée*. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2018. 392 p.
46. Wurtman RJ, Wurtman JJ, Regan MM, McDermott JM, Tsay RH, Breu JJ. Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *Am J Clin Nutr*. janv 2003;77(1):5 p.
47. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>
48. Coudron O. Approche nutritionnelle et chrono biologique des états d'humeur. *NAFAS*. 2001;5-13(18):5 p.
49. Riché D. Billet d'humeur: En finir avec la chrononutrition ? [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://sdpo.com/billet-dhumeur-en-finir-chrononutrition-denis-riche/>
50. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
51. CADDRA (Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Alliance). *Lignes directrices canadiennes sur le TDAH*. Toronto, Ontario: CADDRA; 2010. 160 p.
52. Jongkees BJ, Hommel B, Kühn S, Colzato LS. Effect of tyrosine

- supplementation on clinical and healthy populations under stress or cognitive demands--A review. *J Psychiatr Res.* nov 2015;70:50-7.
53. Posner J, Gorman D, Nagel BJ. Tyrosine supplements for ADHD symptoms with comorbid phenylketonuria. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009;21(2):228-30.
  54. Lampariello LR, Cortelazzo A, Guerranti R, Sticozzi C, Valacchi G. The Magic Velvet Bean of *Mucuna pruriens*. *J Tradit Complement Med.* oct 2012;2(4):9 p.
  55. Pathania R, Chawla P, Khan H, Kaushik R, Azhar Khan M. An assessment of potential nutritive and medicinal properties of *Mucuna pruriens*: a natural food legume. *3 Biotech.* juin 2020;10(6):15.
  56. Li JJ, Li ZW, Wang SZ, Qi FH, Zhao L, Lv H, et al. Ningdong granule: a complementary and alternative therapy in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl).* août 2011;216(4):9 p.
  57. Lv H, Lin H yan, Zhao H, Li A yuan, Lin Y, Yao B. Effects of ningdong granule on DA, DRD2, and HVA in a rat model of Tourette's syndrome. *J Tradit Chin Med Chung Tsa Chih Ying Wen Pan.* juin 2012;32(2):283-8.
  58. Baziar S, Aqamolaei A, Khadem E, Mortazavi SH, Naderi S, Sahebolzamani E, et al. *Crocus sativus* L. Versus Methylphenidate in Treatment of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Double-Blind Pilot Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* avr 2019;29(3):8 p.
  59. Srivastava R, Ahmed H, Dixit RK, Dharamveer null, Saraf SA. *Crocus sativus* L.: A comprehensive review. *Pharmacogn Rev.* juill 2010;4(8):200-8.
  60. Benton D, Maconie A, Williams C. The influence of the glycaemic load of breakfast on the behaviour of children in school. *Physiol Behav.* nov 2007;92(4):717-24.
  61. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* févr 2012;129(2):330-337 p.
  62. 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.* oct 2011;50(10):10 p.
  63. Chang JPC, Su KP, Mondelli V, Pariante CM. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* févr 2018;43(3):12 p.
  64. Brookes KJ, Chen W, Xu X, Taylor E, Asherson P. Association of fatty acid desaturase genes with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* nov 2006;60(10):1053-61.
  65. Pei-Chen Chang J. Personalised medicine in child and Adolescent Psychiatry: Focus on omega-3 polyunsaturated fatty acids and ADHD. *Brain Behav Immun - Health.* oct 2021;16:100310.
  66. Manor I, Magen A, Keidar D, Rosen S, Tasker H, Cohen T, et al. The effect of phosphatidylserine containing Omega3 fatty-acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: a double-blind placebo-controlled trial, followed by an open-label extension. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* juill 2012;27(5):335-42.
  67. Vaisman N, Kaysar N, Zaruk-Adasha Y, Pelled D, Brichon G, Zwingelstein G, et al. Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids. *Am J Clin Nutr.* mai 2008;87(5):1170-80.
  68. Nasim S, Naeini AA, Najafi M, Ghazvini M, Hassanzadeh A. Relationship between Antioxidant Status and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Among

Children. *Int J Prev Med.* 2019;10:41.

69. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone SV. Oxidative Stress and ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord.* nov 2015;19(11):915-24.

70. Ceylan MF, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Changes in oxidative stress and cellular immunity serum markers in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* avr 2012;66(3):220-6.

71. Verlaet AAJ, Maasackers CM, Hermans N, Savelkoul HFJ. Rationale for Dietary Antioxidant Treatment of ADHD. *Nutrients.* mars 2018;10(4):E405.

72. Alvarez-Arellano L, González-García N, Salazar-García M, Corona JC. Antioxidants as a Potential Target against Inflammation and Oxidative Stress in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Antioxid Basel Switz.* févr 2020;9(2):E176.

73. Corona JC. Role of Oxidative Stress and Neuroinflammation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Antioxid Basel Switz.* oct 2020;9(11):E1039.

74. Dvůráková M, Sivoňová M, Trebatická J, Skodáček I, Waczuliková I, Muchová J, et al. The effect of polyphenolic extract from pine bark, Pycnogenol on the level of glutathione in children suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Redox Rep Commun Free Radic Res.* 2006;11(4):163-72.

75. Trebatická J, Kopasová S, Hradečná Z, Cinovský K, Skodáček I, Suba J, et al. Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract, Pycnogenol. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* sept 2006;15(6):329-35.

76. Dave UP, Dingankar SR, Saxena VS, Joseph JA, Bethapudi B, Agarwal A, et al. An open-label study to elucidate the effects of standardized Bacopa monnieri extract in the management of symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children. *Adv Mind Body Med.* 2014;28(2):6 p.

77. Pelsser LMJ, Buitelaar JK, Savelkoul HFJ. ADHD as a (non) allergic hypersensitivity disorder: a hypothesis. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* mars 2009;20(2):107-12.

78. Xu G, Liu B, Yang W, Snetselaar LG, Chen M, Bao W, et al. Association of Food Allergy, Respiratory Allergy, and Skin Allergy with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder among Children. *Nutrients.* janv 2022;14(3):474.

79. Pauli Y. Guérir le cerveau naturellement [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/151251941-Guerir-le-cerveau-naturellement.html>

80. Verlaet AAJ, Noriega DB, Hermans N, Savelkoul HFJ. Nutrition, immunological mechanisms and dietary immunomodulation in ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* juill 2014;23(7):519-29.

81. Nigg JT, Holton K. Restriction and elimination diets in ADHD treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* oct 2014;23(4):937-953p.

82. 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.* mars 2007;27(2):188-210.

83. 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 Lond Engl.* nov 2007;370(9598):1560-7.

84. Heilskov Rytter MJ, Andersen LBB, Houmann T, Bilenberg N, Hvolby A, Mølgaard C, et al. Diet in the treatment of ADHD in children - a systematic review of the literature. *Nord J Psychiatry.* janv 2015;69(1):18 p.

85. Wolraich ML, Wilson DB, White JW. The effect of sugar on behavior or cognition in children. A meta-analysis. *JAMA.* nov 1995;274(20):1617-21.

86. Johnson RJ, Gold MS, Johnson DR, Ishimoto T, Lanaspá MA, Zahniser NR, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: is it time to reappraise the role of sugar consumption? *Postgrad Med.* sept 2011;123(5):39-49.
87. Phillips W. Nutrition Management of Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *ICAN Infant Child Adolesc Nutr.* déc 2014;6(6):7 p.
88. Hoover DW, Milich R. Effects of sugar ingestion expectancies on mother-child interactions. *J Abnorm Child Psychol.* août 1994;22(4):501-15.
89. Granero R, Pardo-Garrido A, Carpio-Toro IL, Ramírez-Coronel AA, Martínez-Suárez PC, Reivan-Ortiz GG. The Role of Iron and Zinc in the Treatment of ADHD among Children and Adolescents: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* nov 2021;13(11):4059 p.
90. Robberecht H, Verlaet AAJ, Breynaert A, De Bruyne T, Hermans N. Magnesium, Iron, Zinc, Copper and Selenium Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Mol Basel Switz.* sept 2020;25(19):15 p.
91. 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.* janv 2008;38(1):7 p.
92. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* déc 2004;158(12):3 p.
93. Wang LJ, Yu YH, Fu ML, Yeh WT, Hsu JL, Yang YH, et al. Dietary Profiles, Nutritional Biochemistry Status, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Path Analysis for a Case-Control Study. *J Clin Med.* mai 2019;8(5):11 p.
94. Konofal E, Cortese S. Lead and neuroprotection by iron in ADHD. *Environ Health Perspect.* août 2007;115(8):5 p.
95. Panahandeh G, Vatani B, Safavi P, Khoshdel A. The effect of adding ferrous sulfate to methylphenidate on attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Adv Pharm Technol Res.* janv 2017;8(4):5 p.
96. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux: Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective Mars 2021 [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0238Ra.pdf>
97. Arnold LE, DiSilvestro RA. Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* août 2005;15(4):9 p.
98. Lepping P, Huber M. Role of zinc in the pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder: implications for research and treatment. *CNS Drugs.* sept 2010;24(9):8 p.
99. Villagomez A, Ramtekkar U. Iron, Magnesium, Vitamin D, and Zinc Deficiencies in Children Presenting with Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Children.* sept 2014;1(3):19 p.
100. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* oct 2012;51(10):17 p.
101. Bloch MH, Mulqueen J. Nutritional supplements for the treatment of ADHD. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* oct 2014;23(4):883-897 p.
102. Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, DiSilvestro RA, Bozzolo DR, et al. Serum zinc correlates with parent- and teacher- rated inattention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* août 2005;15(4):9 p.

103. 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. janv 2004;28(1):181-190 p.
104. Noorazar SG, Malek A, Aghaei SM, Yasamineh N, Kalejahi P. The efficacy of zinc augmentation in children with attention deficit hyperactivity disorder under treatment with methylphenidate: A randomized controlled trial. *Asian J Psychiatry*. févr 2020;48:3 p.
105. Akhondzadeh S, Mohammadi MR, 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]. *BMC Psychiatry*. avr 2004;4:9 p.
106. Cardoso CC, Lobato KR, Binfaré RW, Ferreira PK, Rosa AO, Santos ARS, et al. Evidence for the involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of magnesium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. mars 2009;33(2):8 p.
107. Kozielc T, Starobrat-Hermelin B. Assessment of magnesium levels in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Magnes Res*. juin 1997;10(2):6 p.
108. 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*. mars 2006;19(1):7 p.
109. Nogovitsina OR, Levitina EV. Neurological aspects of the clinical features, pathophysiology, and corrections of impairments in attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Behav Physiol*. mars 2007;37(3):4 p.
110. Altun H, Şahin N, Belge Kurutaş E, Güngör O. Homocysteine, Pyridoxine, Folate and Vitamin B12 Levels in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatr Danub*. sept 2018;30(3):7 p.
111. Dolina S, Margalit D, Malitsky S, Rabinkov A. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) as a pyridoxine-dependent condition: urinary diagnostic biomarkers. *Med Hypotheses*. janv 2014;82(1):6 p.
112. Dehbokri N, Noorazar G, Ghaffari A, Mehdizadeh G, Sarbakhsh P, Ghaffary S. Effect of vitamin D treatment in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *World J Pediatr WJP*. févr 2019;15(1):7 p.
113. 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*. avr 2018;21(3):8 p.
114. 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 Bethesda Md*. janv 2018;9(1):9-20.
115. Meyer T, Becker A, Sundermann J, Rothenberger A, Herrmann-Lingen C. Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with reduced blood pressure and serum vitamin D levels: results from the nationwide German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. févr 2017;26(2):11 p.
116. Goksugur SB, Tufan AE, Semiz M, Gunes C, Bekdas M, Tosun M, et al. Vitamin D status in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. août 2014;56(4):5 p.

117. Elshorbagy HH, Barseem NF, Abdelghani WE, Suliman HAI, Al-Shokary AH, Abdulsamea SE, et al. Impact of Vitamin D Supplementation on Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children. *Ann Pharmacother.* juill 2018;52(7):9.
118. 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.* nov 2019;29(9):18 p.

## TABLE DES ABREVIATIONS

5-HIAA : Acide 5-hydroxyindole acétique

5-HTP: 5-hydroxytryptophane

8-OHdG : 8-hydroxy-2'déoxyguanosine

ADD : Attention Deficit Disorder

ADHD : Attention Deficit Hyperactivity Disorder

ADN : Acide désoxyribonucléique

AG : Acides gras

AGE : Acides gras essentiels

AGPI : Acides gras polyinsaturés

ALA : acide alphalinoléique

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

AS : Apport Satisfaisant

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BNM : Besoin nutritionnel moyen

CAT : Catalase

CG : Charge glycémique

CIM: Classification internationale des maladies

CNV : Variation du nombre de copies

CRS-R : Échelle de Connors

DAT : Transporteur de la dopamine

DES : Dysrégulation émotionnelle et comportementale sévère

DHA : Acide docosahexaénoïque

DPA : Acide docosapentaénoïque

DMS : Différence moyenne standard

DNS : Dopamine/Noradrénaline/Sérotonine

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

EEG : Électroencéphalogramme

EFSA : European Food Safety Authority/Autorité européenne de sécurité alimentaire

EPA : Acide éicosapentaénoïque

ERO : Espèces réactives de l'oxygène  
ESPT : État de stress post-traumatique  
FDA : Food and Drug Administration  
GABA : Acide gamma-aminobutyrique  
GSH : Glutathion réduit  
GSSG : Glutathione oxydé  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : Peroxyde d'hydrogène  
HAS : Haute autorité de santé  
HVA : Acide homovanillique  
IEDM : Institut Européen de diététique et micronutrition  
IG : Index glycémique  
ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine  
KP : Kaiser permanente  
LI : Libération immédiate  
LM : Libération modifiée  
LP : Libération prolongée  
MDA : Malondialdéhyde  
MHPG : Méthoxy-hydroxy-phényl-glycol  
MPH : Méthylphénidate  
MTE : Marge thérapeutique étroite  
NAC : N-acétylcystéine  
NDG : Granule de Ningdong  
NET : Transporteur de la noradrénaline  
NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique  
NO : Oxyde nitrique  
NOS : Oxyde nitrique synthase  
PCB : Polychlorobiphényles  
PLP : Phospholipides  
PP : Phosphate de pyridoxal  
PS : Phosphatidylsérine  
RNP : Référence nutritionnelle pour la population  
SFN : Sulforaphane  
SGT : Syndrome Gilles de la Tourette  
SJSR : Syndrome des jambes sans repos

SNC : Système nerveux central  
SO : Stress oxydatif/ Stress oxydant  
SRHT : Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes  
STA : Acide stéaridonique  
TAC : Capacité antioxydante totale  
TAG : Trouble anxieux généralisé  
TAS : Statut antioxydant total  
TC : Trouble des conduites  
TCA : Troubles du comportement alimentaire  
TDAH : Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité  
TOC : Trouble obsessionnel compulsif  
TOP : Trouble de l'opposition avec provocation  
TOS : Statut oxydant total  
TPL : Trouble de la personnalité limite  
TSA : Trouble du spectre autistique  
UI : Unités internationales  
UV : Ultra-violet



- 1. ...
- 2. ...
- 3. ...
- 4. ...
- 5. ...
- 6. ...
- 7. ...
- 8. ...
- 9. ...
- 10. ...
- 11. ...
- 12. ...
- 13. ...
- 14. ...
- 15. ...
- 16. ...
- 17. ...
- 18. ...
- 19. ...
- 20. ...
- 21. ...
- 22. ...
- 23. ...
- 24. ...
- 25. ...
- 26. ...
- 27. ...
- 28. ...
- 29. ...
- 30. ...
- 31. ...
- 32. ...
- 33. ...
- 34. ...
- 35. ...
- 36. ...
- 37. ...
- 38. ...
- 39. ...
- 40. ...
- 41. ...
- 42. ...
- 43. ...
- 44. ...
- 45. ...
- 46. ...
- 47. ...
- 48. ...
- 49. ...
- 50. ...
- 51. ...
- 52. ...
- 53. ...
- 54. ...
- 55. ...
- 56. ...
- 57. ...
- 58. ...
- 59. ...
- 60. ...
- 61. ...
- 62. ...
- 63. ...
- 64. ...
- 65. ...
- 66. ...
- 67. ...
- 68. ...
- 69. ...
- 70. ...
- 71. ...
- 72. ...
- 73. ...
- 74. ...
- 75. ...
- 76. ...
- 77. ...
- 78. ...
- 79. ...
- 80. ...
- 81. ...
- 82. ...
- 83. ...
- 84. ...
- 85. ...
- 86. ...
- 87. ...
- 88. ...
- 89. ...
- 90. ...
- 91. ...
- 92. ...
- 93. ...
- 94. ...
- 95. ...
- 96. ...
- 97. ...
- 98. ...
- 99. ...
- 100. ...



## Annexe 3 : Échelle de Conners (CRS-R). (1)

**Questionnaire de Conners pour les enseignants CTRS-R:S**

(Conners Teachers Rating Scale-Revised : Short)

Nom de l'enfant \_\_\_\_\_ Sexe : M F | Date du test : \_\_\_\_\_  
année      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 4 : Échelle SNAP-IV. (1)



Nom du patient:	
Date de naissance:	No de dossier:
Nom du médecin:	Date:

### SNAP-IV 26 - ÉCHELLE D'ÉVALUATION POUR LE PARENT/PROFESSEUR (version française – non validée)

Nom: \_\_\_\_\_ Sexe: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_\_

Niveau scolaire: \_\_\_\_\_ Origine ethnique:  Africaine  Asiatique  Caucasiens  Hispanique  Autre: \_\_\_\_\_

Complété par: \_\_\_\_\_ Type de classe: \_\_\_\_\_ Taille de la classe: \_\_\_\_\_

Pour chaque item, choisissez la colonne qui décrit mieux l'enfant:	Pas du tout	Un peu	Souvent	Très souvent
1. Souvent ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans ses travaux scolaires				
2. A souvent de la difficulté à soutenir son attention dans les tâches ou dans les jeux				
3. Semble souvent ne pas écouter lorsqu'on lui parle personnellement.				
4. Souvent ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à terminer ses travaux scolaires				
5. A souvent de la difficulté à organiser ses tâches ou ses activités				
6. Souvent, évite, a en aversion ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu				
7. Perd souvent les objets nécessaires à ses tâches ou activités (p. ex., devoirs de classe, stylos ou livres)				
8. Se laisse souvent distraire par des stimulus externes				
9. A des oublis fréquents dans les activités de la vie quotidienne				
10. Agite souvent les mains ou les pieds				
11. Se lève souvent en classe alors qu'il devrait rester assis				
12. Souvent, court ou grimpe partout, dans des situations où cela est inapproprié				
13. A souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisirs				
14. Est souvent en mouvement ou agit souvent comme s'il était monté sur des ressorts				
15. Parle souvent trop				
16. Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée				
17. A souvent de la difficulté à attendre son tour				
18. Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (p.ex: intervient dans les conversations ou dans les jeux)				
19. Se met souvent en colère				
20. Contesté souvent ce que disent les adultes				
21. S'oppose souvent activement ou refuse de se plier aux demandes ou aux règles des adultes				
22. Contrarie souvent les autres délibérément				
23. Fait souvent porter aux autres la responsabilité de ses erreurs ou de sa mauvaise conduite				
24. Est souvent susceptible ou facilement agacé par les autres				
25. Est souvent fâché et plein de ressentiment				
26. Se montre souvent méchant ou vindicatif (veut se venger)				

Annexe 5 : Le questionnaire DNS (Dopamine/Noradrénaline/Sérotonine). (44)





## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Analogies entre la structure du méthylphénidate et celle de l'amphétamine. (24) .....	20
Figure 2: Schéma du mécanisme d'action du méthylphénidate par inhibition de la recapture des monoamines (dopamine et noradrénaline). (27) .....	22
Figure 3: Synthèse de la dopamine et de la noradrénaline. (39,40) .....	35
Figure 4: Synthèse de la sérotonine. (40,41) .....	36
Figure 5: Représentation graphique des effets d'un repas riche en glucides sur les rapports plasmatiques en tryptophane ou tyrosine sur les aux autres acides aminés en fonction du temps. (46) .....	43
Figure 6: Représentation graphique des effets d'un repas riche en protéines sur les rapports plasmatiques en tryptophane ou tyrosine sur les aux autres acides aminés en fonction du temps. (46) .....	44
Figure 7: Graines de Mucuna pruriens. (55) .....	50
Figure 8: Formules chimiques des 4 principaux constituants responsables des effets thérapeutiques du safran. (59).....	54
Figure 9: Synthèse enzymatique des acides gras oméga-3. (7,40,63,64) .....	62
Figure 10: Efficacité de la méthode dans la réduction des symptômes du TDAH en fonction de la dose d'EPA (en mg). (62).....	66
Figure 11: La plante Bacopa monnieri et la formule chimique de ses constituants bioactifs. (7).....	84
Figure 12: Schéma du transport de la dopamine par le transporteur DAT dans la synapse. (98).....	103
Figure 13: Score des deux groupes de traitement sur l'échelle d'évaluation des parents d'après AKONZADEH. (105) .....	108
Figure 14: Score des deux groupes de traitement sur l'échelle d'évaluation des enseignants d'après AKONZADEH. (105).....	108
TABLEAU I: Spécialités à base de méthylphénidate en France. (1).....	23
TABLEAU II: Effets indésirables fréquents et très fréquents du méthylphénidate.(26) .....	25
TABLEAU III: Tableau clinique de l'enfant TDAH présentant un déficit en dopamine et noradrénaline.....	38
TABLEAU IV: Tableau clinique de l'enfant TDAH présentant un déficit en sérotonine. ....	40
TABLEAU V: Effets d'un repas riche en glucides sur les rapports plasmatiques en tryptophane ou tyrosine sur les aux autres acides aminés en fonction du temps. (46) .....	43
TABLEAU VI: Effets d'un repas riche en protéines sur les rapports plasmatiques en tryptophane ou tyrosine sur les aux autres acides aminés en fonction du temps. (46) .....	44
TABLEAU VII: Principales sources alimentaires riches en calcium, cuivre et en vitamines B3, B9 et C. (47).....	46
TABLEAU VIII: Tableau de composition de la granule de Ningdong. (57).....	52
TABLEAU IX: Catégories d'index glycémiques. (42,45) .....	59
TABLEAU X: Index glycémiques de quelques aliments courants. (45) .....	59

TABLEAU XI: Composition de petits déjeuners à charges glycémiques élevées, moyennes ou faibles. (60) .....	60
TABLEAU XII: Tableau de composition en acides gras $\omega 6$ et $\omega 3$ des principales huiles ainsi que leur rapport $\omega 6/\omega 3$ . (42) .....	69
TABLEAU XIII: BNM et RNP en fer chez les enfants de 1 à 17 ans d'après l'EFSA. (96) .....	100
TABLEAU XIV: Teneur moyenne en fer de quelques aliments les plus riches en fer d'après la table Ciqua. (47) .....	101
TABLEAU XV: BNM et RNP en zinc chez les enfants de 1 à 14 ans d'après l'EFSA. (96) .....	110
TABLEAU XVI: Teneur moyenne en zinc de quelques aliments les plus riches en zinc d'après la table Ciqua. (47) .....	110
TABLEAU XVII: AS en magnésium chez les enfants de 1 à 14 ans d'après l'EFSA. (96) .....	114
TABLEAU XVIII: Teneur moyenne en magnésium de quelques aliments les plus riches en magnésium d'après la table Ciqua. (47) .....	114
TABLEAU XIX: BNM et RNP en vitamine B6 chez les enfants de 1 à 14 ans d'après l'EFSA. (96) .....	117
TABLEAU XX: Teneur moyenne en vitamine B6 de quelques aliments les plus riches en vitamine B6 d'après la table Ciqua. (47) .....	118
TABLEAU XXI: AS en vitamine D pour les enfants de 1 à 17 ans d'après l'EFSA. (96) .....	122
TABLEAU XXII: Teneur moyenne en vitamine D de quelques aliments les plus riches en vitamine D d'après la table Ciqua. (47) .....	122

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	1
1. LE TDAH .....	3
<b>1.1 Historique</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2 Épidémiologie</b> .....	<b>6</b>
<b>1.3 Hypothèses étiologiques</b> .....	<b>7</b>
1.3.1 Facteurs génétiques .....	7
1.3.2 Facteurs biochimiques .....	8
1.3.3 Facteurs neurologiques .....	9
1.3.4 Facteurs environnementaux .....	9
1.3.4.1 Facteurs de risque prénataux .....	9
1.3.4.2 Facteurs de risque périnataux .....	10
1.3.4.3 Facteurs de risque postnataux.....	11
1.3.4.4 Facteurs de risque d'origine traumatique et affective .....	11
1.3.4.5 Contaminants environnementaux .....	11
1.3.4.6 Mode de vie et alimentation .....	12
<b>1.4 La clinique</b> .....	<b>12</b>
1.4.1 Le déficit de l'attention .....	13
1.4.2 L'hyperactivité .....	13
1.4.3 L'impulsivité .....	14
<b>1.5 Les comorbidités</b> .....	<b>15</b>
<b>1.6 Le diagnostic</b> .....	<b>18</b>
<b>1.7 Le traitement</b> .....	<b>19</b>
1.7.1 Le méthylphénidate.....	20
1.7.2 Indication.....	21
1.7.3 Mécanisme d'action .....	21
1.7.4 Pharmacocinétique .....	22
1.7.5 Les spécialités à base de méthylphénidate disponibles en France .....	23
1.7.6 Administration et adaptation posologique.....	23
1.7.7 Contre-indications .....	24
1.7.8 Interactions médicamenteuses .....	24
1.7.9 Effets indésirables.....	25
1.7.10 Surveillance .....	26

1.7.11	Conditions de prescription et de délivrance .....	27
<b>1.8</b>	<b>Les conséquences du TDAH.....</b>	<b>28</b>
1.8.1	Conséquences scolaires et professionnelles .....	28
1.8.2	Morbidité et mortalité .....	28
1.8.3	Conséquences psychologiques, sociales et familiales .....	29
1.8.4	Retentissement/Investissement humain et économique .....	29
<b>2.</b>	<b>APPROCHE NUTRITIONNELLE.....</b>	<b>30</b>
<b>2.1</b>	<b>Restauration des taux de neurotransmetteurs .....</b>	<b>32</b>
2.1.1	Les déséquilibres en neurotransmetteurs dans le TDAH.....	32
2.1.1.1	Fondements étiologiques de l'hypothèse des neurotransmetteurs .....	32
2.1.1.2	Synthèse des neurotransmetteurs .....	34
2.1.2	La clinique et le diagnostic des déséquilibres en neurotransmetteurs .....	36
2.1.2.1	Clinique et profils des patients .....	36
2.1.2.2	Outils diagnostics .....	40
2.1.3	Restauration des déficits en neurotransmetteurs : les ressources nutritionnelles .....	41
2.1.3.1	Les macronutriments.....	41
2.1.3.2	Les micronutriments.....	45
2.1.4	La place de la chronobiologie nutritionnelle .....	46
2.1.5	Restauration des déficits en neurotransmetteurs : Quelques exemples de compléments alimentaires et de botanique.....	49
2.1.5.1	Voie des catécholamines : Les compléments alimentaire de tyrosine .....	49
2.1.5.2	Voie des catécholamines : Le Mucuna pruriens .....	50
2.1.5.3	Voie des catécholamines : La granule de Ningdong .....	51
2.1.5.4	Voie des catécholamines : Le safran .....	54
2.1.5.5	Voie de la sérotonine : Les alternatives botaniques .....	55
<b>2.2</b>	<b>Optimisation du fonctionnement du cerveau.....</b>	<b>56</b>
2.2.1	L'importance du maintien d'une glycémie stable .....	56
2.2.1.1	Les hyperglycémies .....	56
2.2.1.2	Les hypoglycémies.....	57
2.2.1.3	Approche nutritionnelle pour le maintien d'une glycémie stable.....	58
2.2.2	L'amélioration de la fluidité des membranes et de la neurotransmission.....	61
2.2.2.1	Les acides gras .....	62
2.2.2.2	Le rôle des acides gras .....	63
2.2.2.3	Les carences en acides gras dans le TDAH.....	63
2.2.2.4	La clinique de la carence en acides gras $\omega$ 3 .....	64
2.2.2.5	Le diagnostic de la carence en acides gras $\omega$ 3 .....	65
2.2.2.6	Les études concernant les acides gras $\omega$ 3 dans le TDAH.....	65
2.2.2.7	La prévention et la restauration des déséquilibres en acides gras $\omega$ 3 .....	68

2.2.2.8	Les phospholipides .....	70
2.2.3	La lutte contre le stress oxydant .....	72
2.2.3.1	L'implication du stress oxydant dans le TDAH.....	72
2.2.3.2	La définition du stress oxydant .....	73
2.2.3.3	Le mécanisme d'action du stress oxydant .....	73
2.2.3.4	Les différents marqueurs du stress oxydant .....	75
2.2.3.5	Les études concernant le stress oxydant dans le TDAH .....	75
2.2.3.6	Les antioxydants comme voie de traitement du TDAH.....	77
2.2.3.7	Les micronutriments .....	80
2.2.3.8	Les polyphénols et les caroténoïdes.....	80
2.2.3.9	Le PYCNOGENOL® .....	81
2.2.3.10	La Bacopa.....	84
<b>2.3</b>	<b>Élimination des facteurs de risque .....</b>	<b>86</b>
2.3.1	La prise en considération des potentiels facteurs déclenchants .....	86
2.3.1.1	Les hypothèses concernant le lien entre hypersensibilités et TDAH.....	86
2.3.1.2	Les additifs, colorants, conservateurs et la « théorie de Feingold ».....	87
2.3.1.3	Le sucre et le TDAH .....	91
2.3.1.4	Les autres hypothèses de facteurs déclenchants.....	94
2.3.2	La prévention des carences micronutritionnelles .....	94
2.3.2.1	Le fer .....	95
2.3.2.2	Le zinc .....	102
2.3.2.3	Le magnésium.....	111
2.3.2.4	La vitamine B6 .....	115
2.3.2.5	La vitamine D .....	118
	CONCLUSION.....	123
	BIBLIOGRAPHIE .....	125
	TABLE DES ABREVIATIONS .....	133
	ANNEXES .....	136
	TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	143
	TABLE DES MATIERES.....	145

COLINART Clotilde – La prise en charge nutritionnelle du trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'enfant

**Thèse d'exercice : Pharmacie : Reims : 2023**

## **RESUME**

Le Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) est un trouble neuro-développemental complexe caractérisé par trois symptômes principaux : le déficit de l'attention, l'hyperactivité et l'impulsivité avec une association fréquente de comorbidités. Ce trouble, dont la prévalence mondiale dépasse les 5% de la population est extrêmement lourd de conséquences, imposant impérativement une prise en charge. Celle-ci allie des psychothérapies avec, en cas de nécessité un traitement médicamenteux reposant sur une seule molécule : le méthylphénidate. Cependant, les réticences et les échecs de réponse de ce traitement pharmacologique témoignent du besoin de rechercher des alternatives pour la prise en charge de ce trouble. Ce travail centré sur l'enfant TDAH s'attache à présenter l'une des solutions utilisables pour prendre en charge ce trouble. Il s'agit de l'approche nutritionnelle.

## **MOTS-CLES**

- TDAH
- Enfant
- Nutrition
- Méthylphénidate
- Hyperactivité
- Déficit de l'attention

## **JURY**

Président : M. KALTENBACH Matthieu  
Directeur : Mme. FOULEY Aurélie  
Assesseur : Mme. COTEL Clémence