

**Université de POITIERS**

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2018-2019**

**Thèse n°**

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 23 octobre 2018 à POITIERS  
par Mademoiselle SALLES Mélody  
Née le 06/03/1992

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité chez  
l'enfant de 6 à 12 ans : état actuel des connaissances et alternatives  
naturelles à la prise en charge par le méthylphénidate

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des Universités

Membres : Madame PAIN Stéphanie, Maître de Conférences  
Monsieur LOUINEAU Simon, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame DEJEAN Catherine, Maître de Conférences, *in memoriam*



**Université de POITIERS**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2018-2019**

**Thèse n°**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 23 octobre 2018 à POITIERS  
par Mademoiselle SALLES Mélody  
Née le 06/03/1992

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité chez  
l'enfant de 6 à 12 ans : État actuel des connaissances et alternatives  
naturelles à la prise en charge par le méthylphénidate

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des Universités

Membres : Madame PAIN Stéphanie, Maître de Conférences  
Monsieur LOUINEAU Simon, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame DEJEAN Catherine, Maître de Conférences, *in memoriam*



UNIVERSITE DE POITIERS



## Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2018-2019

### PHARMACIE

#### Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

#### Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie (HDR)
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

#### AHU

- BINSON Guillaume

#### PAST – Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

#### Professeur 2<sup>nd</sup> degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

#### Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

## Remerciements

**A Madame Dejean.** C'est le cœur serré que ce travail s'achève. Et avec le regret de ne pouvoir faire plus que de l'écrire, je vous adresse un grand merci pour m'avoir fait l'honneur d'être ma maîtresse de thèse. Dès nos premières rencontres, vous avez fait preuve d'une grande patience et d'une grande douceur avec moi. Dans les moments difficiles, j'ai retrouvé en vous une épaule pour m'appuyer et une voix calme pour me conseiller, me soutenir, toujours dans la simplicité et surtout en m'acceptant telle que je suis. Au-delà de ça, je garderai à jamais l'image d'un professeur hors pair pour qui j'ai beaucoup d'affection, avec un sourire réconfortant et une gentillesse infinie. J'espère vous rendre fier de mon travail.

**A Monsieur Fauconneau,** merci d'avoir accepté de présider mon jury. Pour avoir su être disponible quand j'en ai eu besoin, pour m'avoir pris sous votre aile, pour vos conseils, pour votre bienveillance et pour votre pédagogie, sincèrement, merci.

**A Madame Pain,** merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Et de manière plus globale, pour nous avoir partagé votre passion à travers vos cours durant ces études, avec beaucoup de pédagogie et une grande gentillesse.

**A Monsieur Louineau,** également merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Tu es une personne que j'admire autant pour la richesse de tes connaissances que pour ta joie de vivre. Également merci pour m'avoir soutenu pendant ces études, et conseillé de nombreuses fois.

**A Marion Rémaudière,** merci d'être qui tu es, et d'avoir été là quotidiennement pour m'écouter, me soutenir, et me rassurer. Cela n'a pas dû être facile pour toi et pourtant tu as été là sans relâche et sans jamais te plaindre... Une amitié vraie et des plus précieuses à mes yeux.

**A Elodie,** sans qui ce travail n'aurait peut-être jamais vu le jour... Ta détermination, ton écoute et ton soutien incroyable ont provoqué un déclic. Tu m'as redonné de la motivation quand je n'en avais plus. Tu as cru en moi, quand je n'y croyais plus. Pour toutes ces relectures et ces heures passées sur ma thèse, je ne te remercierai jamais assez. Je retrouve en toi les valeurs de l'amitié que je chérie.

**A Virginie**, ma cousine, mon amie, ma ginanie. Malgré la distance pendant toutes ces années de fac, tu as toujours été là pour m'épauler et me redonner le sourire. Je ne me laisserai jamais de ta joie, de tes blagues, de ton côté rassurant, et tout ce qui te rend unique. Il n'y aura pas eu que des jours faciles durant ces années, et c'est toi qui m'as relevé au moment où j'en ai eu le plus besoin. Dans cette thèse, tu m'as apporté une aide précieuse avec ta créativité et ton sens artistique pour les schémas entre autres. Que dire de plus, à part, merci.

**A mes parents**, mes grands-parents, ma famille. Merci pour votre soutien infaillible depuis le début de ces études, et même avant. Cela n'a pas été évident pour vous et je suis consciente des efforts que vous avez su faire pour moi. Merci pour votre amour. Sans vous tous je n'aurai pas réussi à en arriver là. A ma maman, mon modèle de force, de courage, et de détermination, merci d'être comme tu es et merci d'avoir fait de moi qui je suis.

**A mes copines**, Jaulin, Mailou, Bébé, Lucette, Mathou, Margaux, Eme, grâce à vous mes années de fac sont passées de difficiles à inoubliables. Tous nos fous rires, nos crises de panique avant les examens, nos soirées de folies sont autant de souvenirs à vie. Toujours présentes, même durant ma thèse, merci pour vos encouragements. C'est avec un pincement au cœur que je me rends compte que ce chapitre s'arrête aujourd'hui, et avec une pointe d'excitation que j'attends de vivre le suivant avec vous.

**A Nicolas**, mon amour. Six longues années à supporter mon stress quotidien, mes doutes, d'avoir séché mes larmes et d'avoir rendu ces études plus supportables. Tu m'as apporté, entre autres, ta positivité et ton calme. Et cette thèse tu t'y es investi énormément. Un merci me semble trop peu à côté de tout ce que tu m'as apporté et de tout ce que tu as fait quotidiennement pour moi. La fin de ce travail signe pour nous le début de nos projets ensemble. Je t'aime plus que tout.

Enfin je tiens à remercier toutes les personnes qui ont porté de l'intérêt de près ou de loin à mon travail, merci pour votre sollicitude durant ces derniers mois.

*A mon petit Prince, qui m'a inspiré pour la réalisation de cette thèse. Et j'espère qu'elle nous permettra de mieux nous comprendre.*

## Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>- 8 -</b>
<b>LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....</b>	<b>- 10 -</b>
<b>I INTRODUCTION .....</b>	<b>- 12 -</b>
<b>II DEFINITION ET CRITERES DE DIAGNOSTIC DU TROUBLE .....</b>	<b>- 15 -</b>
<b>II.1 Le TDAH, une pathologie des temps modernes ? .....</b>	<b>- 16 -</b>
II.1.1 Alexander CRICHTON (1763-1856) .....	- 17 -
II.1.2 Heinrich HOFFMAN (1885-1957) .....	- 18 -
II.1.3 George Frédéric STILL (1868-1941) .....	- 19 -
II.1.4 Charles BRADLEY (1902-1979) .....	- 20 -
II.1.5 Leandro PANIZZON (1907-2003) .....	- 21 -
<b>II.2 La classification du trouble à partir des années 50 .....</b>	<b>- 22 -</b>
II.2.1 Les lésions cérébrales minimales.....	- 22 -
II.2.2 Le dysfonctionnement cérébral minimal.....	- 23 -
II.2.3 La réaction hyperkinétique de l'enfance (1968, DSM-II) .....	- 23 -
II.2.4 Le trouble déficitaire de l'attention : avec et sans hyperactivité (1980, DSM-III) .....	- 24 -
II.2.5 Le déficit de l'attention et trouble hyperactif (1987, DSM-III-R) .....	- 24 -
II.2.6 Le déficit de l'attention / trouble hyperactif (1994, DSM-IV et 2004, DSM-IV-TR) .....	- 25 -
II.2.7 Le déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (2013, DSM-V) .....	- 25 -
II.2.8 La comparaison du DSM-V et CIM-10.....	- 29 -
<b>III CLINIQUE .....</b>	<b>- 30 -</b>
<b>III.1 Le déficit attentionnel .....</b>	<b>- 30 -</b>
<b>III.2 L'hyperactivité.....</b>	<b>- 31 -</b>
<b>III.3 L'impulsivité .....</b>	<b>- 32 -</b>
<b>III.4 Les différents sous-types .....</b>	<b>- 32 -</b>
III.4.1 Le type 1 : type « hyperactif-impulsif » prédominant.....	- 32 -
III.4.2 Le type 2 : type « inattentif » prédominant.....	- 33 -
III.4.3 Le type 3 : type « combiné ou mixte » .....	- 33 -
<b>III.5 Les comorbidités .....</b>	<b>- 33 -</b>
III.5.1 Le trouble oppositionnel avec provocation .....	- 34 -
III.5.2 Le trouble des conduites .....	- 34 -
III.5.3 Les troubles dépressifs .....	- 35 -
III.5.4 Les troubles bipolaires.....	- 35 -
III.5.5 La dysrégulation émotionnelle et comportementale sévère .....	- 36 -
III.5.6 Les addictions.....	- 36 -
III.5.7 Les troubles anxieux.....	- 37 -
III.5.8 L'état de stress post-traumatique .....	- 37 -
III.5.9 Les troubles obsessionnels cognitifs .....	- 38 -
III.5.10 Les tics et le syndrome de Gilles de la Tourette.....	- 38 -
III.5.11 Les troubles du spectre autistique .....	- 38 -
III.5.12 Les troubles du comportement alimentaire .....	- 39 -
III.5.13 Le trouble de la personne antisociale.....	- 39 -
III.5.14 Les troubles du sommeil.....	- 40 -
III.5.15 L'épilepsie .....	- 41 -

III.5.16	Les troubles de l'apprentissage spécifique.....	- 41 -
<b>IV</b>	<b>DIAGNOSTIC.....</b>	<b>- 43 -</b>
IV.1	L'entretien clinique.....	- 43 -
IV.2	Les échelles d'évaluation.....	- 44 -
IV.3	Le diagnostic différentiel.....	- 45 -
IV.3.1	Les examens physiques.....	- 45 -
IV.3.2	Les examens biologiques.....	- 46 -
<b>V</b>	<b>PHYSIOPATHOLOGIE.....</b>	<b>- 47 -</b>
V.1	Les anomalies neurologiques.....	- 47 -
V.1.1	Les anomalies structurales.....	- 47 -
V.1.2	Les anomalies d'activation cérébrale.....	- 48 -
V.1.3	Les anomalies de la matière blanche.....	- 49 -
V.1.4	Les anomalies vasculaires.....	- 51 -
V.2	Les neurotransmetteurs.....	- 51 -
V.2.1	L'hypothèse d'un déficit en neurotransmetteurs.....	- 54 -
V.2.2	Le transporteur à la dopamine.....	- 56 -
V.2.3	La DOPA décarboxylase.....	- 57 -
V.3	Les facteurs génétiques.....	- 58 -
V.3.1	L'héritabilité.....	- 58 -
V.3.2	Les marqueurs génétiques.....	- 58 -
<b>VI</b>	<b>FACTEURS DE RISQUES.....</b>	<b>- 60 -</b>
VI.1	L'influence alimentaire.....	- 61 -
VI.1.1	Les additifs alimentaires.....	- 61 -
VI.1.2	La carence en acides gras essentiels.....	- 62 -
VI.1.3	Le régime pauvre en protéines et en glucides.....	- 64 -
VI.2	Les carences en minéraux.....	- 65 -
VI.3	L'exposition aux toxiques environnementaux et contaminants.....	- 67 -
VI.4	L'exposition aux médias.....	- 71 -
<b>VII</b>	<b>ÉPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>- 73 -</b>
VII.1	Les facteurs de prévalence.....	- 73 -
VII.2	Les données épidémiologiques en France.....	- 75 -
VII.3	Les données épidémiologiques internationales.....	- 76 -
VII.3.1	Aux États-Unis.....	- 76 -
VII.3.2	Dans le monde.....	- 77 -
VII.4	Les obstacles aux soins.....	- 81 -
VII.5	Le coût du TDAH.....	- 81 -
<b>VIII</b>	<b>TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE.....</b>	<b>- 83 -</b>
VIII.1	Le méthylphénidate.....	- 83 -
VIII.1.1	Le mécanisme d'action.....	- 84 -
VIII.1.2	La pharmacocinétique.....	- 85 -

VIII.1.3	Les médicaments disponibles à l'officine .....	- 86 -
VIII.1.4	Le schéma d'administration.....	- 86 -
VIII.1.5	L'adaptation posologique .....	- 87 -
VIII.1.6	Les effets indésirables .....	- 88 -
VIII.1.7	Le surdosage et le risque d'intoxication aiguë.....	- 90 -
VIII.1.8	Les principales interactions médicamenteuses .....	- 91 -
VIII.1.9	Les contre-indications .....	- 93 -
VIII.1.10	Les conditions de prescription et de délivrance .....	- 94 -
VIII.1.11	La surveillance du traitement .....	- 94 -
VIII.1.12	Les abus de substances, le mésusage.....	- 95 -
<b>VIII.2</b>	<b>Les médicaments hors AMM en France.....</b>	<b>- 96 -</b>
<b>IX</b>	<b><u>TRAITEMENTS D'ORIGINE NATURELLE.....</u></b>	<b>- 97 -</b>
<b>IX.1</b>	<b>Les minéraux .....</b>	<b>- 97 -</b>
IX.1.1	Le fer.....	- 97 -
IX.1.2	Le magnésium et la vitamine B6 .....	- 98 -
IX.1.3	Le zinc .....	- 98 -
<b>IX.2</b>	<b>Les acides aminés .....</b>	<b>- 99 -</b>
IX.2.1	Le 5-hydroxytryptophane .....	- 100 -
IX.2.2	La L-théanine.....	- 101 -
IX.2.3	La mélatonine .....	- 101 -
IX.2.4	L'acétyl-L-carnitine .....	- 102 -
IX.2.5	Les principales pistes dans le traitement naturel du TDAH.....	- 104 -
<b>IX.3</b>	<b>Les lipides .....</b>	<b>- 105 -</b>
IX.3.1	Les acides gras essentiels .....	- 105 -
IX.3.2	La phosphatidylsérine et la phosphatidylcholine.....	- 107 -
<b>IX.4</b>	<b>La phytothérapie .....</b>	<b>- 107 -</b>
IX.4.1	Le Pycnogenol ® .....	- 108 -
IX.4.2	Le ginseng américain et le ginkgo .....	- 108 -
IX.4.3	Le millepertuis.....	- 109 -
IX.4.4	La rhodiola .....	- 110 -
IX.4.5	La camomille allemande .....	- 110 -
IX.4.6	La valériane.....	- 111 -
IX.4.7	Le bacopa.....	- 111 -
<b>IX.5</b>	<b>Les formules multi-ingrédients.....</b>	<b>- 112 -</b>
<b>IX.6</b>	<b>Le traitement homéopathique .....</b>	<b>- 115 -</b>
<b>X</b>	<b><u>CONCLUSION .....</u></b>	<b>- 119 -</b>
	<b><u>BIBLIOGRAPHIE.....</u></b>	<b>- 122 -</b>
	<b><u>ANNEXES .....</u></b>	<b>- 133 -</b>
	<b><u>RESUME.....</u></b>	<b>- 139 -</b>
	<b><u>SERMENT DE GALIEN .....</u></b>	<b>- 140 -</b>

## Liste des abréviations

AA :	Acide Arachidonique
AG :	Acides Gras
AGE :	Acides Gras Essentiels
ALC :	Acétyl-L-Carnitine
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
APA :	Association américaine de psychiatrie
BHE :	Barrière Hémato-Encéphalique
BP	Paire de bases
BPA :	Bisphénol A
CIM :	Classification Internationale des Maladies
DA :	Dopamine
DAT :	Transporteur à la dopamine
DES :	Dysrégulation Émotionnelle et comportementale Sévère
DHA :	Acide docosahexaénoïque
DOPA :	3,4-dihydroxyphénylalanine
DOPAC :	Acide dihydroxyphénylacétique
DSM :	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
DTI :	Imagerie Tensorielle de Diffusion
ECG	Électrocardiogramme
EI :	Effets Indésirables
EPA :	Acide eicosapentaénoïque
ESPT :	État de Stress Post-Traumatique
FA :	Fractional Anisotropy
FC :	Fréquence Cardiaque
GABA :	Acide $\gamma$ -aminobutyrique
HVA :	Acide homovanillique
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf :	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
LI :	Libération Immédiate
LM :	Libération Modifiée
LP :	Libération Prolongée
MD :	Mean Diffusivity
MHPG :	3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol
MJSR :	Mouvements périodiques des Jambes Sans Repos
NAD :	Noradrénaline
NET	Transporteur à la noradrénaline
PA :	Pression Artérielle

PC :	Phosphatidylcholine
PS :	Phosphatidylsérine
QI :	Quotient Intellectuel
ROI :	Region Of Interest analysis
SAMe :	S-Adénosyl-Méthionine
SGT :	Syndrome de Gilles de la Tourette
SJSR :	Syndrome des Jambes Sans Repos
SPECT :	Single Photon Emission Computed Tomography
TCA :	Troubles du Comportement Alimentaire
TDAH :	Trouble Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité
TED :	Trouble Envahissant du Développement
TSH :	Thyréostimuline
TM :	Teinture Mère
TOC :	Troubles Obsessionnels Compulsifs
TOP :	Trouble de l'Opposition avec Provocation
VBA :	Voxel Based Analysis
VMA :	Acide vanillylmandélique
VNTR :	Variable Number Tandem Repeat
3-BPA :	Acide 3-phénoxybenzoïque
5-HTP :	5-hydroxytryptophane

## Liste des figures et tableaux

<b>Figure 1</b> : The village School.....	p. 16
<b>Figure 2</b> : Zappel-Philipp.....	p. 19
<b>Figure 3</b> : Les grandes étapes de la caractérisation du TDAH.....	p. 28
<b>Figure 4</b> : Récapitulatif des comorbidités associées au TDAH.....	p. 42
<b>Figure 5</b> : Métabolisme de la dopamine et de la noradrénaline.....	p. 52
<b>Figure 6</b> : Les différentes voies du système dopaminergique.....	p. 53
<b>Figure 7</b> : L'innervation des neurones dopaminergiques.....	p. 56
<b>Figure 8</b> : Mécanisme de synthèse des neurotransmetteurs impliqués dans le TDAH.....	p. 64
<b>Figure 9</b> : Ratio homme-femme chez l'enfant et l'adolescent dans les différents pays européens, adapté de l'ADHD institute.....	p. 74
<b>Figure 10</b> : Histogramme représentant la prévalence des différents sous-types en fonction de l'âge, adapté de l'ADHD institute.....	p. 74
<b>Figure 11</b> : Nombre moyen de problèmes scolaires en fonction du nombre de symptômes de TDAH, adapté de Lecendreux.....	p. 76
<b>Figure 12</b> : Résultats des études de prévalence en fonction du pays d'origine, adapté de Polanczyk <i>et al.</i> ....	p. 78
<b>Figure 13</b> : Les couts annuels du TDAH aux États Unis par secteur, adapté de Doshi <i>et al.</i> ...	p. 82
<b>Figure 14</b> : Similarités des structures chimiques entre le méthylphénidate et l'amphétamine... p.	84
<b>Figure 15</b> : Mécanisme d'action du méthylphénidate au niveau des neurones dopaminergiques et noradrénergiques.....	p. 85
<b>Figure 16</b> : Récapitulatif des principaux effets indésirables causés par le méthylphénidate....	p. 90
<b>Tableau I</b> : Les différences entre le CIM-10 et le DSM-V, adapté de l'HAS.....	p. 29
<b>Tableau II</b> : Les troubles du sommeil chez 55 enfants TDAH, enregistrés par vidéo polysomnographique, adapté de Silvestri <i>et al.</i> ....	p. 40
<b>Tableau III</b> : Les facteurs de risques du TDAH, adapté de Pellow <i>et al.</i> ....	p. 72
<b>Tableau IV</b> : Prévalence du TDAH entre 2000 et 2007 dans différents pays du monde.....	p. 79
<b>Tableau V</b> : Les différentes formes de méthylphénidate disponibles à l'officine, adapté de l'HAS .....	p. 86

**Tableau VI** : Principaux symptômes survenant suite à une intoxication par méthylphénidate, adapté de Grosselin centre antipoison du Québec..... p. 91

**Tableau VII** : Les principaux médicaments pouvant être utilisés hors AMM dans le traitement du TDAH, adapté de Lecendreux..... p. 96

**Tableau VIII** : Les principaux nootropiques étudiés dans le traitement du TDAH..... p. 104

**Tableau IX** : Améliorations comportementales, motrices et éducationnelles après 3 à 6 mois de traitement, adapté de Harding *et al.* .... p. 114

## **I Introduction**

Nous nous sommes tous déjà retrouvés face à des enfants que nous pensions « insupportables », « agités », ou encore « turbulents », et la première chose que nous avons remis en cause est l'éducation qu'ils avaient reçue. Et si l'origine de ce comportement était plus profonde ?

En effet, derrière un « défaut d'éducation » peut se cacher une véritable pathologie, appelée le **Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH)**.

Cette pathologie, aujourd'hui reconnue en Europe et très diagnostiquée aux États-Unis, concerne de plus en plus d'enfants. Mais est-ce vraiment une pathologie récente ou le nombre de cas en hausse est-il lié à une amélioration du diagnostic ?

Le TDAH trouve son origine en Europe dès le XIXème siècle et a commencé à être observé par plusieurs scientifiques, qui l'ont abordé et évoqué de différentes manières. Mais c'est aux États-Unis qu'il a véritablement été considéré comme une pathologie et nommé le TDAH. Malgré la forte considération pour ce trouble Outre-Atlantique, en France, il a longtemps été controversé, et reste encore méconnu du grand public, bien que sa médiatisation soit récemment plus importante.

Cette pathologie psychiatrique, représente actuellement un enjeu de santé publique, puisqu'elle concerne entre 3,5 et 5,6% des enfants. Effectivement, c'est la première cause de consultations en pédopsychiatrie.

Dès l'enfance, plusieurs symptômes peuvent se manifester, mais chaque enfant pourra en présenter une combinaison différente. Le diagnostic est amené par des symptômes caractéristiques du TDAH qui, selon les cas, peuvent être accompagnés par d'autres symptômes propres à chaque individu. En fin de compte, le patient ressent des troubles invalidants ayant des répercussions sur sa vie quotidienne.

Les causes de ce trouble ne sont pas encore bien identifiées. Mais plusieurs facteurs sont déjà incriminés, comme par exemple une origine neuro-développementale multifactorielle ou encore une part génétique. De plus, des études ont montré que d'autres facteurs pouvaient

contribuer à l'apparition du trouble, et leur maîtrise pourrait permettre d'en limiter le développement.

La méconnaissance de ce trouble rend difficile la prise en charge du patient. Car il n'existe pas de diagnostic type permettant d'identifier le trouble de la même manière, quel que soit le patient et quel que soit le professionnel de santé. D'autant plus que le diagnostic est une étape primordiale pour l'évolution du patient, plus il est réalisé tôt plus il est efficace.

En France, le traitement repose essentiellement sur le méthylphénidate, qui a fait ses preuves depuis plusieurs années. Bien que de nombreuses études aient démontré son efficacité, les effets secondaires qu'il entraîne restent conséquents. La tendance générale actuelle à la recherche de produits naturels et authentiques se retrouve aussi dans les traitements du TDAH. Pour les chercheurs, cela représente l'enjeu des prochaines années. En effet, il leur faudra trouver des traitements efficaces et en adéquations avec les attentes du patient et de sa famille.

C'est dans ce contexte qu'a été réalisé ce travail de recherche bibliographique. Il est focalisé sur un état des lieux du TDAH chez l'enfant entre 6 et 12 ans et sa prise en charge par traitement conventionnel ou par alternatives naturelles.

Pour commencer, nous aborderons les origines et l'histoire du trouble. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, il a été observé sans être forcément clairement identifié dès la fin du XVIIIème siècle. Ensuite la symptomatologie sera décrite, et elle ne se résume pas à une forte agitation de l'enfant. Des symptômes principaux constituent la pathologie mais d'autres non systématiques peuvent être présents selon les cas. La variété des symptômes permet aisément de comprendre la difficulté et l'importance du diagnostic qui sera ensuite détaillé.

L'histoire de ce trouble ainsi que son diagnostic ne permettent pas de comprendre pourquoi certaines personnes sont touchées et d'autres non. De même, nous avons vu qu'il y avait une variation possible dans les symptômes. Par conséquent, nous rechercherons les causes probables de ce trouble en nous intéressant à sa physiopathologie, ainsi qu'aux différents facteurs de risques identifiés.

Tous ces éléments sont nécessaires pour appréhender les données épidémiologiques dans le monde comme en France. En effet, le nombre d'enfants diagnostiqués est fortement dépendant des symptômes considérés et bien sûr de la méthode de diagnostic.

Une fois identifié le TDAH peut être traité. Dans un premier temps, nous verrons les traitements pharmacologiques et plus particulièrement le méthylphénidate qui est aujourd'hui le plus répandu en France.

Cependant, il existe également des traitements naturels, que nous aborderons dans un second temps, qui du fait de leur origine naturelle laisse aisément comprendre leur grand intérêt. Leur efficacité n'est pas encore prouvée mais nous détaillerons les effets qu'ils pourraient avoir.

## II Définition et critères de diagnostic du trouble

L'**hyperactivité** est souvent le terme employé pour parler du TDAH. Mais concrètement, à quoi fait-elle référence ?

On parle d'hyperactivité lorsqu'une personne bouge de façon excessive par rapport à ce que l'on attendrait pour son âge (1). Dans le Larousse, elle est décrite comme un « état d'activité constante et d'instabilité de comportement, s'accompagnant de difficultés d'attention, observé notamment en cas d'anxiété ou chez l'enfant » (2).

Concernant le TDAH, il est rarement question d'hyperactivité uniquement. Pour la majorité des cas, on retrouve des **problèmes d'attention** associés, et par ailleurs, ces personnes peuvent également être **impulsives** et avoir du mal à se contrôler. Ce sont ces trois symptômes qui caractérisent le TDAH ou connu aussi en Amérique sous le nom de ADHD (Attention Déficit Hyperactivity Disorder) (1).

L'hyperactivité ne représente donc qu'un symptôme, et elle ne constitue pas à elle seule une maladie ou un trouble, à la différence du TDAH, qui lui implique un réel **dysfonctionnement gênant ou handicapant** la personne de manière continue (1).

En effet, le Larousse précise que le TDAH est un « trouble du comportement qui apparaît chez l'enfant et persiste souvent à l'âge adulte, caractérisé par l'incapacité à maintenir une attention soutenue, l'impulsivité et une hyperactivité permanente » (3).

## II.1 Le TDAH, une pathologie des temps modernes ?

Le TDAH n'est pas une découverte récente, comme la société et les médias pourraient nous le faire penser.

**Hippocrate**, considéré comme le père de la médecine, a décrit vers 493 avant Jésus-Christ des patients souffrant d'une condition comparable à celle actuellement qualifiée de TDAH. Selon lui, cette condition était due à un « déséquilibre du feu sur l'eau » dans les humeurs corporelles et de ce fait, il conseilla comme remède beaucoup d'eau et un régime composé essentiellement d'orge, de poissons, d'eau et d'activités physiques naturelles (4).

**William Shakespeare** fait référence dans l'une de ses pièces, intitulée « la fameuse histoire de la vie du roi Henri VIII », à une « maladie d'attention » d'un de ses personnages.

De même, **Johann Wolfgang Von Goethe** décrit dans une partie de Faust (1832), un garçon hyperactif et impulsif, ne prenant aucune considération quant aux mises en garde de ses parents. D'autres personnalités comme Cromwell, Mozart sont suspectées d'avoir également été atteintes d'un TDAH (4).

**L'une des premières illustrations** du TDAH peut être retrouvée dans une peinture du renommé peintre Jan Steen, « The Village School » (1670). Il est possible qu'il y décrive des enfants hyperactifs et/ou impulsifs, caractérisant le trouble (4). Mais c'est plus particulièrement au XIXème siècle que l'hyperactivité a été décrite.



Figure 1: The village School (5)

### **II.1.1 Alexander CRICHTON (1763-1856)**

Sir Alexander Crichton était un médecin écossais. Il publie en **1798** son livre « An Inquiry into the Nature and Origin of Mental Derangement ». Dans le deuxième des trois volumes édités, il introduit un chapitre sur l'attention et ses maladies. Il y **définit l'attention** de la manière suivante : « lorsqu'une pensée ou un objet externe occupe l'esprit d'une personne de manière à ce qu'elle ne soit plus réceptive à une autre pensée, alors cette personne est dite concentrée. Le principe d'avoir l'esprit captivé par une perception, une pensée, est communément appelé la capacité d'attention ; une capacité qui pourrait simplement être à l'origine de toute notre connaissance » (6). Il précise également que l'intensité de l'attention saine varie en fonction des personnes, mais aussi pour une même personne à des moments différents (4).

Par ailleurs, il y décrit un **trouble**, caractérisé par des niveaux d'inattention et de distraction, avec des degrés inhabituels d'impulsivité, d'agitation et de réactivité émotionnelle relativement comparables à l'inattention présente dans le TDAH. Le docteur Crichton présumait que les troubles d'attention étaient dus à un dérèglement de la « **sensibilité des nerfs** » (4).

De plus, il évoque que ce trouble peut être présent **dès la naissance** et qu'il peut devenir manifeste à une période précoce de la vie, comme retrouvé actuellement dans le DSM-V (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 5<sup>ème</sup> édition (7)) où les symptômes doivent être présents avant l'âge de 12 ans (4).

En outre, il a mentionné que ces comportements **perturbaient l'éducation**, impliquant la nécessité d'une intervention éducative spécifique, comme cela est également recommandé de nos jours. Enfin, il ajoute que les problèmes d'attention ainsi que de distractibilité diminuaient avec l'âge, et qu'ils pouvaient être accompagnés de nombreux **autres troubles** mentaux et physiques.

L'ensemble des symptômes décrits par Crichton peuvent être associés aux critères du diagnostic du TDAH tels que ceux définis par le DSM-V . Cependant, ils ne représentent pas entièrement le concept actuel du TDAH, ne mentionnant aucun symptôme d'hyperactivité. Ces analyses confirment tout de même l'existence de troubles du comportement dès la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle (8).

### **II.1.2 Heinrich HOFFMAN (1885-1957)**

Heinrich Hoffman, originaire d'Allemagne, était un poète et auteur pour enfants. Également psychiatre, il a établi une des **premières descriptions médicales** d'un enfant hyperactif (8).

En **1844**, il rédige un livre « **Der Struwwelpeter** » pour son fils de 3 ans, en s'appuyant sur des patients rencontrés au cours de sa profession. Cette œuvre contient plusieurs poèmes racontant diverses affections psychiatriques (9).

Nous y retrouvons notamment « **Zappel-Philipp** » (4) ou « l'histoire de Philipp l'impatient », qui présente plusieurs symptômes retrouvés dans le TDAH (9). Il retrace un conflit familial au cours du dîner, dû au comportement agité du fils, qui tombe de sa chaise, et dans sa chute, emporte la nappe et le repas.

En effet, au début de l'histoire, le père demande d'un ton sérieux « voyons si Philipp peut être un petit gentleman, laissez-moi voir s'il est capable de s'asseoir encore une fois à table ». Cette phrase montre que le père à l'avance **prévoit** la mauvaise conduite de son fils. Tout comme cela est actuellement évoqué dans le DMS-V où les symptômes doivent **persister depuis au moins 6 mois**.

La phrase suivante se traduit par « mais Philipp n'a pas écouté ce que le père lui disait », reflétant des **symptômes d'inattention** également présents dans le DMS-V. Au lieu de suivre les instructions de son père, Philipp « se tortilla et gloussa » puis il « se balançait d'avant en arrière et inclina sa chaise ». Cela reflète des symptômes de « **suractivité motrice** », ressemblant à l'hyperactivité caractérisée dans le DMS-V (8).

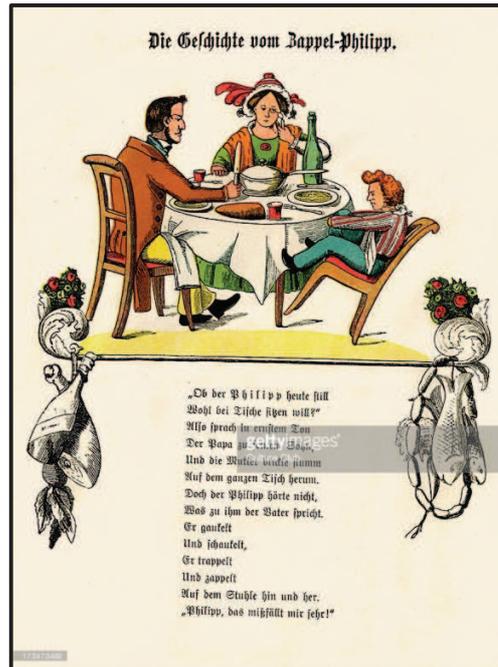


Figure 2: Zappel-Philipp (10)

Une autre histoire de Heinrich Hoffman pouvant faire référence à un enfant hyperactif est celle de « **Hans Guck-in-die-Luft** » (4) ou « l’histoire de Johnny qui regarde en l’air » illustrant des symptômes d’inattention (9). Il y décrit un enfant constamment distrait par des stimuli externes et très inattentif.

Malgré tout, il n’est pas possible d’affirmer que le docteur Hoffman a voulu décrire un cas de TDAH. Le livre de contes a été publié à une période où les mises en garde éducatives étaient très populaires. Ces histoires démontrent l’inconduite d’un enfant menant à des conséquences inévitables. Nous ne pouvons donc pas conclure qu’il ait voulu décrire un état pathologique. Néanmoins, l’histoire de « Zappel-Philipp » est devenu un symbole pour illustrer le TDAH (4).

### II.1.3 George Frédéric STILL (1868-1941)

Le docteur George Frédéric Still, était un pédiatre anglais, né à Londres en 1868. Il a joué un rôle important dans la recherche sur les maladies infantiles, et a écrit plusieurs manuels médicaux sur ses découvertes.

C'est en **1902** au cours de ses conférences à Londres, que George Frédéric Still réalise la **première description clinique** sur des « conditions psychiques anormales chez les enfants » regroupant un ensemble de symptômes correspondant à ceux du TDAH actuel. Ses découvertes sont vues comme le début de l'histoire scientifique du trouble (4).

A partir de l'observation d'une vingtaine d'enfants de moins de 8 ans, particulièrement agités et indisciplinés avec des difficultés d'attention et une hypersensibilité, il déclare que ces enfants souffrent d'un trouble de l'auto-contrôle (9).

Néanmoins, la notion « **défaut de contrôle moral** » définie par Still ne s'arrêtait pas uniquement aux enfants inattentifs et impulsifs, mais englobait plusieurs types de comportements (pouvant s'apparenter de nos jours aux troubles de la conduite, trouble oppositionnel avec provocation – TOP-, trouble de l'apprentissage ou de la personne antisociale). Cependant, nous pouvons considérer que parmi ces enfants, des cas de TDAH étaient présents (8).

Ses découvertes représentent le fondement d'une **catégorie de maladie mentale** de l'enfant, et un point de départ de la **psychopathologie infantile** en général (8).

#### **II.1.4 Charles BRADLEY (1902-1979)**

Charles Bradley était directeur médical de la maison Emma Pendleton Bradley située dans le Rhode Island, aujourd'hui appelée l'Hôpital Bradley et il y traitait les enfants souffrant de déficiences neurologiques (8).

En **1932** est commercialisée la **benzédrine** pour son utilisation en tant que bronchodilatateur (9). Suite à cela, l'entreprise pharmaceutique Smith, Kline & French a fourni le médicament gratuitement à chaque médecin volontaire pour participer aux études ciblées concernant l'exploration des effets de type adrénaline sur la respiration ainsi que les effets stimulants sur la fonction cérébrale (11).

En **1937**, Charles Bradley, pédiatre américain, l'administre à des enfants souffrant de **méningite** avec de forts maux de tête (9).

L'action du médicament sur les maux de tête fut moindre, mais à son étonnement, le traitement a montré des améliorations importantes dans l'apprentissage et le comportement (12). Suite à cette découverte, il publie **sa première étude** concernant les amphétamines dans les problèmes de comportement chez les enfants (11).

Compte tenu de ces résultats, il réalisa une étude dans la maison Emma Pendleton Bradley, incluant une trentaine d'enfants. La moitié d'entre eux ont eu des résultats impressionnants concernant l'apprentissage et le comportement (12). Les enfants montraient dès lors un intérêt plus prononcé pour leur travail et le réalisaient plus rapidement et précisément. Ajouté à cela, il a été observé une diminution de l'activité motrice.

Mais ces découvertes reflétaient un réel paradoxe : un médicament stimulant produisant un comportement modéré chez ces enfants (8). Pour la deuxième moitié des enfants, les effets attendus et typiques d'euphorie et de mauvaise humeur ont été retrouvés associés à la prise de médicaments stimulants (12). Pour les deux groupes, les effets sont apparus rapidement après l'administration du médicament, et ont disparu dès son arrêt, révélant que le médicament ne peut modifier que temporairement le comportement, sans guérir la cause (11).

Néanmoins, les études de Charles Bradley ont été largement ignorées dans le domaine de la pédopsychiatrie pendant environ 25 ans. Malgré tout, elles restent un précurseur important dans les études des traitements actuellement utilisés dans le TDAH (11).

### **II.1.5 Leandro PANIZZON (1907-2003)**

De nos jours, le méthylphénidate est le médicament de choix pour les enfants atteints de TDAH. Il a été **synthétisé en 1944** par Leandro Panizzon, et commercialisé par la suite en **1954**. Panizzon l'appela « Ritalin » venant du surnom de son épouse appelée Marguerite ou « Rita » (8). Il fut par la suite renommé « Ritaline » (9).

Sa découverte a marqué le début de la prise en charge médicamenteuse. D'autant que le méthylphénidate reste actuellement le psychostimulant le plus efficace et le plus largement prescrit (8).

## II.2 La classification du trouble à partir des années 50

Dès les années 50, deux théories émergent sur l'origine du trouble et provoquent une vive opposition :

- D'un côté, les européens prônent la cause psychanalytique, soutenant que l'hyperactivité et les troubles de l'attention relèvent principalement d'un **problème relationnel**.
- D'un autre côté, les américains affirment la **cause organique** du trouble (9).

En parallèle, deux grandes classifications des troubles psychiatriques ont été publiées dans le monde. En **1952**, un ouvrage intitulé « **manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux** » (ou DSM) a été créé par l'Association américaine de psychiatrie (APA) regroupant toutes les différentes affections mentales répertoriées. Ce classement a permis d'homogénéiser les diagnostics et d'aider les praticiens à employer des termes communs pour décrire une pathologie.

Une autre classification médicale a été publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé en **1945**, intitulée la **Classification Internationale des Maladies (CIM)**. A la différence du DSM, la CIM répertorie les pathologies selon leurs morbidités (symptômes, lésions, signes, etc) (13).

### II.2.1 Les lésions cérébrales minimes

Alfred Frank Tedgold (1870-1952) émet une hypothèse selon laquelle l'hyperactivité pourrait être la résultante de dommages au niveau du cerveau. Cela aboutit, dans les années 1950, au développement d'un nouveau concept de « **lésions cérébrales minimes** » (8).

En effet, la théorie repose sur le fait que ces lésions cérébrales, présentes au cours de la petite enfance, seraient responsables de séquelles comportementales. De ce fait, même en cas d'absence de lésions cérébrales minimes, ces dernières sont supposées sans preuves neurologiques.

Il a été admis qu'une blessure à la tête, une encéphalite épidémique, ou encore une rougeole par exemple, peuvent donc perturber le comportement. Ce concept sera nommé par la suite « **trouble impulsif hyperkinétique** », où l'hyperactivité sera l'élément dominant (8).

### **II.2.2 Le dysfonctionnement cérébral minimal**

En 1960, ce concept est très controversé, dû au scepticisme d'une association systématique entre un comportement anormal et des lésions au cerveau (8).

C'est alors que Laufer suppose que ce comportement provient d'un dysfonctionnement du diencéphale, provoquant ainsi des perturbations fonctionnelles.

Par la suite, le groupe international d'Oxford d'étude sur la neurologie de l'enfant remplace le terme « lésions cérébrales minimales » par « **dysfonctionnement cérébral minime** ». En s'appuyant sur le fait que dans la plupart des cas les signes neurologiques sont absents, tout comme les antécédents de blessures. Concernant l'étiologie du trouble, elle impliquait des facteurs développementaux pré- et périnataux plutôt que des facteurs environnementaux et/ou sociaux (8).

### **II.2.3 La réaction hyperkinétique de l'enfance (1968, DSM-II)**

Entre 1960 et 1980, la notion de dysfonctionnement cérébral minime a subi beaucoup de critiques. Effectivement, les lésions neurodéveloppementales, non spécifiques du trouble, sont également retrouvées dans d'autres affections psychiatriques. L'hyperactivité serait donc un **syndrome comportemental** pouvant survenir suite à une pathologie organique, et aussi en son absence (8).

Le **DSM-II** nomme le trouble « **réaction hyperkinétique de l'enfance** » en **1968** et le caractérise par « une hyperactivité, une agitation, une distractibilité et une capacité d'attention réduite, en particulier chez les jeunes enfants » et précise que « le comportement diminue habituellement à l'adolescence » (8). Le terme « réaction » révèle bien l'importance de l'inclinaison relationnelle (9).

#### **II.2.4 Le trouble déficitaire de l'attention : avec et sans hyperactivité (1980, DSM-III)**

Virginia Douglas soutient que le déficit **attentionnel** et le contrôle de **l'impulsivité** sont des symptômes essentiels en comparaison au symptôme hyperactif. De plus, la réponse au traitement est meilleure (8).

En **1980** est paru le **DSM-III**, et l'APA le nomme le trouble « **trouble déficitaire de l'attention avec et sans hyperactivité** ». De ce fait, l'hyperactivité n'est plus considérée comme un critère primordial, il est donc possible d'avoir le trouble et que l'hyperactivité y soit absente (8).

En outre, le DSM-III sépare la clinique en **trois symptômes distincts** : inattention, hyperactivité et impulsivité. A cela, il ajoute un score numérique de symptômes, des directives selon l'âge, un début et une durée de traitement, ainsi que la nécessité d'exclure les autres troubles psychiatriques au cours du diagnostic (8).

#### **II.2.5 Le déficit de l'attention et trouble hyperactif (1987, DSM-III-R)**

Une controverse subsistait sur la création de sous-types de cas de TDAH concernant la présence ou l'absence de l'hyperactivité. En effet, il n'était pas certain que le sous-type « sans hyperactivité » soit totalement similaire à celui « avec hyperactivité ». Le fait de les considérer comme deux troubles psychiatriques différents était également remis en cause.

La **révision du DSM-III** renomma alors le trouble « **déficit de l'attention et trouble hyperactif** », où les trois symptômes (hyperactivité, impulsivité, inattention) étaient regroupés en une seule liste. Le sous type « sans hyperactivité » a été enlevé et classé dans une catégorie dite « **indifférencié** » (8).

## **II.2.6 Le déficit de l'attention / trouble hyperactif (1994, DSM-IV et 2004, DSM-IV-TR)**

Dans les années 90, des avancées concernant l'étiologie du trouble ont été exposées. En effet, il apparaît la confirmation de l'existence **d'anomalies structurales** du cerveau, et l'implication **génétique** commence à être suspectée. Concernant l'évolution du trouble, il a été reconnu que le TDAH n'était pas un trouble exclusif de l'enfant, mais au contraire qu'il pouvait persister à **l'âge adulte** et se révéler être un trouble chronique (8).

Les catégories du TDAH énoncées par le DSM-III-R ont été divisées dans le DSM-IV en **trois sous-types** :

- Prédominance inattentive
- Prédominance hyperactivité-impulsivité
- Mixte (avec des symptômes des deux premiers types) (8).

**L'inattention** est alors le point central du trouble, et peut être présente dans les trois sous-types (9).

## **II.2.7 Le déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (2013, DSM-V)**

Le DSM-V est actuellement la **classification de référence** en psychiatrie de l'enfant. Il s'agit de la dernière version publiée en France le **17 juin 2015**. Elle présente de nouvelles améliorations et évolutions, permettant au médecin d'établir un diagnostic théorique à l'aide des symptômes du TDAH. Les items ci-dessous sont ceux retrouvés dans le DSM-V permettant le diagnostic du TDAH :

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

**1. Inattention** : six (ou plus) des symptômes suivants ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a directement des conséquences négatives sur les activités sociales et académiques/professionnelles.

- Ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités,
- A du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux,
- Semble ne pas écouter, alors que nous nous adressons à lui,
- Ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles,
- A du mal à organiser ses travaux ou ses activités,
- Évite ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu,
- Perd les objets nécessaires à son travail ou à ses activités,
- Se laisse facilement distraire par des stimuli externes,
- A des oublis fréquents dans la vie quotidienne (14).

**2. Hyperactivité et impulsivité** : six (ou plus) des symptômes suivants ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a un retentissement négatif direct sur les activités sociales et académiques/professionnelles.

**Hyperactivité :**

- Remue souvent les mains ou les pieds, se tortille sur son siège,
- Se lève en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis,
- Court ou grimpe partout, dans les situations où cela est inapproprié,
- A du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir,
- Est "sur la brèche" ou agit souvent comme s'il était "monté sur ressorts",
- Parle trop (14).

**Impulsivité :**

- Laisse échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée,
- A du mal à attendre son tour,
- Interrompt les autres ou impose sa présence (14).

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

C. Certains des symptômes d'inattention ou d'hyperactivité/impulsivité sont présents dans **deux ou plus** de deux types d'environnements différents.

D. Une **altération** cliniquement significative doit être mise en évidence, au niveau du fonctionnement social, scolaire ou professionnel et de la qualité de vie.

E. Les symptômes ne surviennent **pas exclusivement** au cours d'une schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (14).

L'ensemble de ces items doit être apprécié par le professionnel de santé. D'un certain point de vue, il est possible de trouver une concordance de certains items pour un enfant sans trouble du comportement.

La notion évoquée dans le **critère C** est par ailleurs très importante pour confirmer un TDAH. En définitive, le **bien-être** de l'enfant est essentiel, car certains enfants peuvent avoir plusieurs items du DSM-V sans aucune gêne dans leur quotidien. De même, il est important d'envisager **l'ensemble des environnements** dans lesquels évolue l'enfant (15).

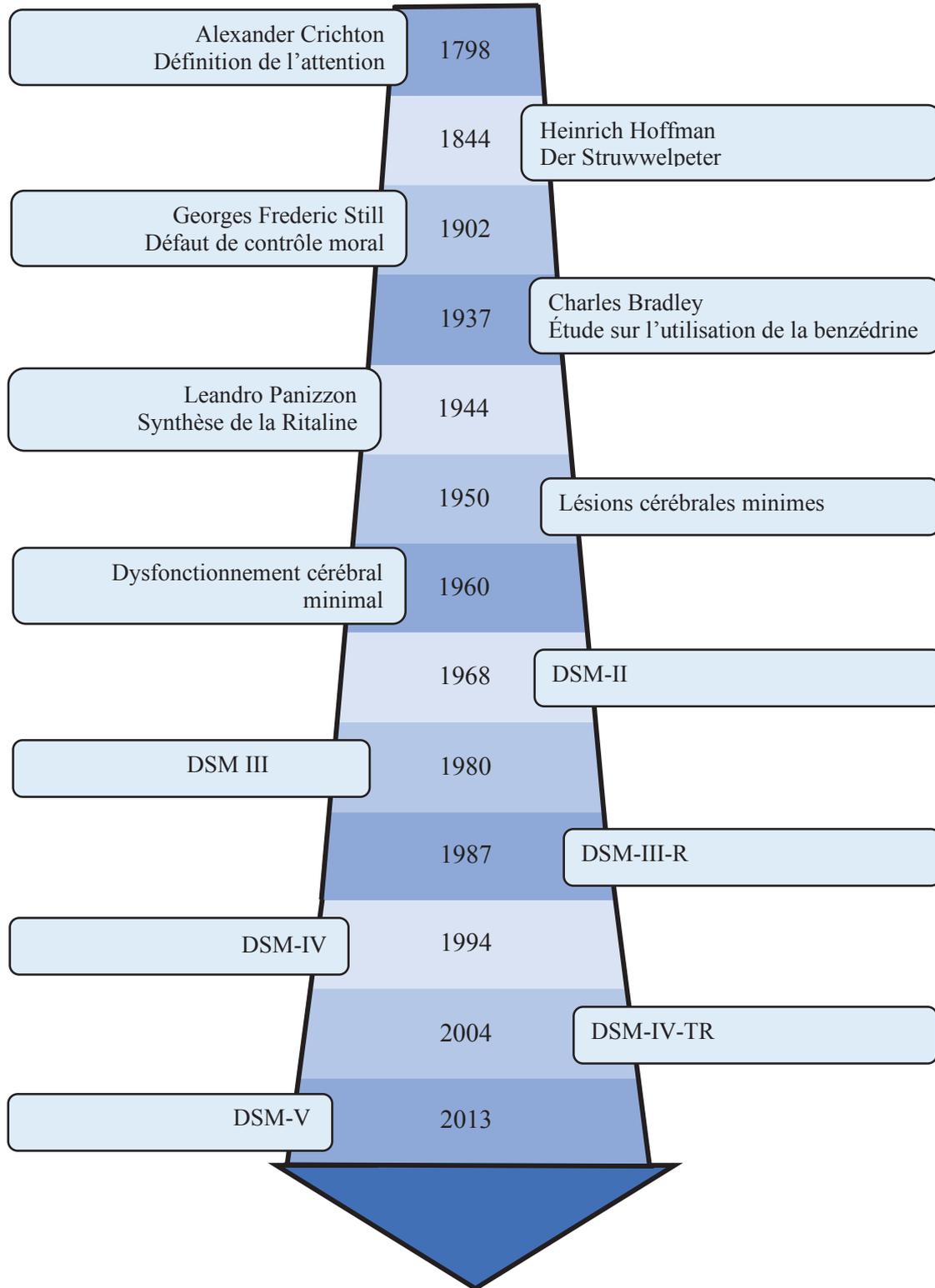


Figure 3 : Les grandes étapes de la caractérisation du TDAH

## II.2.8 La comparaison du DSM-V et CIM-10

Au niveau international, il existe deux outils de référence pour diagnostiquer le TDAH :

- Le DSM-V définissant le TDAH
- CIM-10 définissant le trouble hyperkinétique

Ces nomenclatures regroupent des symptômes semblables avec néanmoins quelques différences cliniques (14).

	CIM-10	DSM-V
<b>Définition</b>	« Trouble hyperkinétique ».	« Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité ».
<b>Age</b>	Avant l'âge de <b>7 ans</b> .	Avant l'âge de <b>12 ans</b> .
<b>Symptômes</b>	- <b>6</b> symptômes d'inattention, - <b>3</b> symptômes d'hyperactivité, - <b>1</b> symptôme d'impulsivité.	- <b>6</b> symptômes d'inattention et/ou, - <b>6</b> symptômes d'hyperactivité et impulsivité.
<b>Durée minimale des symptômes</b>	Au moins 6 mois.	Au moins 6 mois.
<b>Degré de gravité</b>	Persistance des symptômes à un <b>degré inadapté</b> ne correspondant pas au niveau de développement de l'enfant.	Persistance des symptômes à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a directement des <b>conséquences négatives</b> sur les activités sociales et scolaires.
<b>Caractère envahissant</b>	Critères retrouvés <b>dans plus d'un</b> environnement (maison, école, etc) et décrit par <b>plusieurs personnes</b> de l'entourage.	Symptômes présents dans deux ou plus de <b>deux types d'environnements</b> différents (maison, école, amis, activités, etc).

<b>Conséquences des symptômes</b>	Provoquent une <b>souffrance</b> ou une <b>altération</b> du fonctionnement social, scolaire, cliniquement significatif.	Provoquent une <b>altération</b> cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel et de la <b>qualité de vie</b> .
<b>Diagnostic différentiel</b>	<b>Ne répond pas aux critères</b> du Trouble Envahissant du Développement (TED)*, d'un épisode maniaque, d'un épisode dépressif, ou d'un trouble anxieux.	Les symptômes ne surviennent <b>pas exclusivement</b> au cours d'une schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique et ils ne sont pas mieux expliqués <b>par un autre trouble mental</b> .

Tableau I: Les différences entre le CIM-10 et le DSM-V, adapté de l' HAS (14).

\*Définition du TED : est caractérisé par des altérations sociales, de communication, du langage, et des comportements répétitifs, restreints. Ces anomalies affectent l'individu de manière envahissante dans n'importe quelle situation (16).

### III Clinique

Pour une personne atteinte du TDAH, trois dimensions cliniques sont prises en considération, à savoir l'hyperactivité, l'impulsivité et le déficit attentionnel. Néanmoins, ces manifestations symptomatologiques peuvent être **très variables** d'un individu à un autre, et également être **plus ou moins intenses**. Ainsi, un symptôme peut avoir une prédominance sur l'autre ou un TDAH peut ne pas exprimer un des trois symptômes.

#### III.1 Le déficit attentionnel

L'attention est un processus neurophysiologique nous permettant de nous repérer dans un environnement et de réagir de manière appropriée en filtrant les stimuli adéquats. Il s'agit d'un

processus cognitif avec deux dimensions : **l'intensité** (attention soutenue, concentration) et la **sélectivité** (attention divisée).

- L'attention soutenue : correspond à la capacité à **maintenir** l'attention plus de 10 minutes.
- L'attention sélective : permet de **faire le tri** dans un panel d'informations, d'en retirer les éléments pertinents et d'abandonner les autres (17).

Le déficit attentionnel est caractérisé par une **inattention anormale** au vu de l'âge de l'enfant. L'enfant rencontrera des difficultés à gérer ses capacités attentionnelles, à les focaliser sur un même stimulus dans le temps, à prêter attention aux détails, ou à accomplir une tâche tout en délaissant les informations non appropriés (9). Cela concerne également le manque d'attention au cours de communication verbale avec d'autres personnes (18).

Au quotidien, l'enfant est en permanence distrait, a des oublis répétés, et va perdre plusieurs objets. Il sera difficile pour lui de planifier ses occupations, et bien souvent, il est inattentif pendant ses activités. Le travail répétitif va aggraver son inattention.

A l'école, maintenir son attention sera particulièrement dur. L'enfant donne l'impression de ne pas écouter, ou de désobéir aux consignes et manque d'organisation (dû à un problème de mémoire du travail, de planification et d'anticipation) (17).

Chez les **filles**, on retrouve l'inattention au premier plan (19).

### III.2 L'hyperactivité

Il est question d'une **exagération** d'un comportement normal nuisant au fonctionnement de l'enfant. L'activité motrice sera inappropriée, désordonnée et inopérante (17).

L'hyperactivité s'exprime lorsque l'enfant a tendance à s'agiter dans les moments où il devrait rester assis (18). De la même manière, il va bouger et parler excessivement par rapport aux autres enfants. Ils sont aussi emplis de nombreuses pensées parasites, causant un penchant à « passer du coq à l'âne » au cours d'une conversation tout comme dans leurs idées (9).

L'hyperactivité touche plus souvent les **garçons** (19).

### III.3 L'impulsivité

L'impulsivité va être définie comme **l'inaptitude à inhiber une action immédiate, verbale ou motrice**. Pour certains, elle peut être vue comme une intolérance à la frustration (17).

L'enfant va être incapable de rester en place quand cela est nécessaire (comme à l'école, dans les activités), mais aussi, de répondre aux questions de manière réfléchie. En effet, il **agit sans penser aux éventuelles conséquences** (18). Il sera donc complexe pour ces enfants de choisir les réactions adéquates face à une situation. Cela sous-entend la difficulté à garder le contrôle de soi (se traduisant par le fait d'interrompre les autres, l'incapacité à patienter) et également l'impossibilité de réfléchir calmement, ou de prendre en compte les différentes solutions à une situation précise (9).

Ce comportement peut souvent provoquer des **accidents** ou causer de **l'agressivité** (19).

### III.4 Les différents sous-types

Actuellement, le TDAH est classé en trois sous-types selon la **prédominance** de symptômes chez une personne. Cette répartition facilite ainsi la recherche du TDAH, permet d'individualiser les profils, de prévoir spontanément l'évolution du trouble ou encore d'évaluer la réponse à un traitement (1).

#### III.4.1 Le type 1 : type « hyperactif-impulsif » prédominant

« Ce sous-type doit être utilisé lorsque **six symptômes d'hyperactivité/impulsivité** (ou plus), **mais moins de six symptômes d'inattention**, ont été présents pendant au moins six mois (20). »

Signes : hyperactivité, impulsivité, faible contrôle de soi (1).

Ce type est le plus facilement repérable par l'entourage de l'enfant, et reste une des **principales causes** de consultation en pédopsychiatrie (9).

#### **III.4.2 Le type 2 : type « inattentif » prédominant**

« Ce sous-type doit être utilisé lorsque **six symptômes d'inattention** (ou plus), **mais moins de six symptômes d'hyperactivité/impulsivité**, ont été présents pendant au moins six mois (20). »

Signes : problèmes attentionnels, troubles de l'apprentissage et du contrôle exécutif (1).

Les enfants sont décrits comme rêveurs, paresseux ou de mauvaise volonté (9).

#### **III.4.3 Le type 3 : type « combiné ou mixte »**

« Ce sous- type doit être utilisé lorsque **six symptômes d'inattention** (ou plus) et **six symptômes d'hyperactivité/impulsivité** (ou plus) ont été présents pendant au moins six mois (20). »

Signes : hyperactivité, impulsivité avec difficultés attentionnelles et d'apprentissage (1).

Ce sous-type associe des difficultés d'attention avec de l'impulsivité et de l'hyperactivité (9).

### **III.5 Les comorbidités**

Dans la moitié des cas environ, l'enfant aura des comorbidités associées à son sous-type de symptômes. En effet, ces troubles ont une **plus forte probabilité** d'apparaître chez les enfants TDAH, mais sans pour autant survenir suite au TDAH (1).

Le TDAH est fréquemment associé à des troubles psychiatriques et/ou physiques. En conséquence, ces comorbidités seront responsables d'un pronostic plus défavorable, et vont évoluer en fonction de l'âge et du développement de l'enfant (21).

Généralement chez l'enfant, nous retrouvons en premier plan des troubles d'opposition, des troubles du langage et le TOP. A partir de l'adolescence, il y aura généralement des troubles de l'humeur et des conduites addictives. A n'importe quel âge seront présents des troubles de l'apprentissage (21).

### **III.5.1 Le trouble oppositionnel avec provocation**

Ce trouble est caractérisé par des comportements négativistes (de refus), hostiles ou provocateurs. Régulièrement, ils sont accompagnés par de la colère et de l'irritabilité (21).

Parmi les patients, 5 à 10% sont atteints de ce trouble, et entre **25 et 75%** ont un TDAH. Par la suite, le TOP peut se compliquer par **des troubles de la conduite, des abus de substances et par des troubles dépressifs**, justifiant que le diagnostic de cette comorbidité n'est pas négligeable (21).

La prise en charge consiste avant tout à fixer des règles et des limites, cela peut passer par une approche psychosociale en plus des médicaments pour le TDAH (21).

### **III.5.2 Le trouble des conduites**

Il survient généralement après un TOP, et se définit par un comportement répétitif violent (agression verbale et physique, mensonges, fraudes, vols, etc). La comorbidité avec le TDAH conduira à un risque d'évolution vers un **trouble de la personne antisociale ainsi que des conduites addictives** (21).

La prévalence du trouble des conduites se situe entre 2 et 9% et dans **un tiers des cas** il existe une comorbidité avec le TDAH. Les milieux socio-économiquement défavorables sont les plus concernés (21).

La prise en charge repose sur une approche individuelle, familiale, sociale et scolaire, avec un traitement pour le TDAH et l'ajout de médicaments psychotropes (21).

### **III.5.3 Les troubles dépressifs**

Face aux échecs, aux difficultés de la vie sur le plan social, familial ou bien scolaire, les troubles dépressifs concernent environ 2% des enfants et **6 à 30%** ont un TDAH (21).

Il est nécessaire d'être vigilant quant à l'utilisation des **psychostimulants qui peuvent être responsables de 30% des troubles dépressifs**, de par leurs Effets Indésirables (EI). Un ajustement de dose peut être requis lors d'apparition de dysphorie (21).

En cas de comorbidité avec le TDAH, la priorité sera de parvenir à stabiliser l'humeur, en premier lieu par une prise en charge individuelle (psychothérapie) et selon le cas l'ajout de médicaments antidépresseurs (comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) (21, 22).

### **III.5.4 Les troubles bipolaires**

Des symptômes caractéristiques des troubles bipolaires peuvent se retrouver dans le TDAH (comme l'instabilité psychomotrice, la logorrhée). D'autres seront plus spécifiques: tachypsychie, idée de grandeur, euphorie, réduction des besoins en sommeil par exemple (23).

Entre **11 et 80%** des bipolaires ont un TDAH (24). La comorbidité avec le TDAH augmente le risque d'avoir également d'autres comorbidités associées. De plus, cela augmente également le **risque suicidaire** et est souvent signe d'un mauvais pronostic (21).

Le traitement requiert des thymorégulateurs en plus du traitement TDAH (21).

### **III.5.5 La dysrégulation émotionnelle et comportementale sévère**

La Dysrégulation Émotionnelle et comportementale Sévère (DES) se traduit par une irritabilité chronique sévère (c'est-à-dire de la colère ou de la tristesse presque en permanence, soit au moins trois crises de colère par semaine) ainsi que des crises de rage (21).

La prévalence est de 3,3% entre 9 et 19 ans et la DES est **très comorbide** avec le TDAH. En effet, une étude de Leibenluft en 2006 a montré que la DES est comorbide avec le TDAH à **26,9%** dans la population générale, de même que l'étude de Dickstein *et al.* en 2005 où la comorbidité était de **93,8%** en population clinique (25, 26).

La prise en charge comporte une remédiation cognitive et une thérapie comportementale accompagnées du traitement TDAH (21).

### **III.5.6 Les addictions**

Les consommations de cannabis, d'alcool, de cocaïne, de nicotine et le détournement de psychotropes sont généralement les plus incriminés. Parmi les adolescents, **50%** abusant de substances ont un TDAH (21).

Les groupes d'entraide ainsi qu'une thérapie cognitive et comportementale feront partie de la prise en charge, en plus du traitement TDAH. Les professionnels de santé devront également être vigilants quant aux **mésusages potentiels du traitement** TDAH (21).

D'autres addictions sans drogues peuvent être retrouvées comme les jeux d'argent, les jeux vidéo, internet. Ces comorbidités peuvent être expliquées par l'impulsivité de l'enfant TDAH, le besoin de reconnaissance et de plaisir immédiat (21).

L'étude de Bioulac *et al.* en 2008 a décrit le comportement d'enfants TDAH face aux jeux vidéo comparés à des enfants sains. Il en découle que les patients TDAH apparaissent **beaucoup plus vulnérables** à ces formes d'addiction et présentent plus de problèmes associés au jeu (anxiété, dépression, problèmes sociaux, comportement plus agressif, problèmes d'attention, etc) (27).

### **III.5.7 Les troubles anxieux**

Les troubles anxieux regroupent les troubles anxieux généralisés, l'anxiété sociale, et les phobies (21).

Les troubles anxieux sont concomitants avec le TDAH dans **33%** des cas. Cette comorbidité va aggraver l'inattention, et rendre l'enfant plus distrait (21).

Un ajustement de dose peut être à prévoir pour les **psychostimulants**, pouvant être responsables d'une **augmentation des symptômes anxieux** (21).

### **III.5.8 L'état de stress post-traumatique**

L'État de Stress Post-Traumatique (ESPT) survient après l'exposition à un ou plusieurs événements ayant provoqué la peur ou l'impuissance (comme des menaces de mort, des agressions sexuelles et/ou physiques). De l'agitation, de l'irritabilité, des troubles du sommeil, des troubles de l'attention et des fonctions exécutives sont les symptômes principalement retrouvés (21).

La **symptomatologie est très proche** de celle du TDAH, ce qui requiert une grande vigilance lors de l'élaboration du diagnostic. Au cours du diagnostic, le spécialiste devra rechercher **l'absence d'un événement traumatique antérieur** (21).

L'étude de Joseph Biederman *et al.* de 2013 a montré que l'ESPT est **significativement plus élevé** chez les enfants TDAH en comparaison aux contrôles. La prévalence de l'ESPT concomitant avec le TDAH est de **5,2%** et elle monte à **23,1%** en cas d'abus sexuel (28).

Le traitement pour EPST résultera d'une thérapie comportementale associée à une remédiation cognitive (21).

### **III.5.9 Les troubles obsessionnels cognitifs**

Les Troubles Obsessionnels Cognitifs (TOC) sont définis par des préoccupations obsessionnelles sous forme d'images, de pensées intrusives provoquant une réelle détresse chez l'enfant, ainsi que des compulsions, c'est-à-dire des actes mentaux ou comportements répétitifs répondant aux règles impliquées par la personne (21).

La comorbidité avec le TDAH est retrouvée dans **33%** des cas (21).

Une thérapie comportementale cognitive peut être recommandée, avec une intervention familiale et psychoéducative (21).

### **III.5.10 Les tics et le syndrome de Gilles de la Tourette**

Les tics peuvent se manifester par des répétitions vocales ou motrices, alors que le Syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) se caractérise par la multiplication des tics moteurs avec au minimum un tic vocal (21).

Le SGT est un trouble neurodéveloppemental, et est comorbide avec le TDAH dans **55%** des cas (21).

Le SGT sera pris en charge par un traitement médicamenteux et une intervention psychosociale. Néanmoins, les **psychostimulants** utilisés dans le TDAH devront être utilisés avec précaution, **pouvant provoquer des tics** chez l'enfant (21).

### **III.5.11 Les troubles du spectre autistique**

Pour **58%** des enfants autistes et **85%** des enfants avec continuum du spectre autistique, des symptômes du TDAH sont également présents. L'association de ces deux pathologies entraîne un **dysfonctionnement sévère** (21).

La prise en charge consistera en une psychoéducation, une thérapie comportementale et un traitement médicamenteux (rispéridone, halopéridone, aripiprazole) (21).

### **III.5.12 Les troubles du comportement alimentaire**

Les Troubles du Comportement Alimentaire (TCA) touchent principalement les enfants entre 5 et 12 ans (21).

Une étude de Bleck en 2003 a révélé que le TDAH provoque **1,82 fois** plus de risque de développer un TCA (29). Les filles atteintes du trouble TDAH avaient également un taux plus élevé de diagnostic de TCA (7,57% contre 3,54%). De même le taux de co-occurrence du TCA avec le TDAH, il est significativement plus élevé chez les filles que les garçons (1,05% contre 0,20%).

Ces résultats montrent donc qu'un TDAH entre 5 et 12 ans peut être prédictif d'un trouble alimentaire, particulièrement **chez la fille** qui est deux fois plus susceptible d'être diagnostiquée d'un TCA que le garçon (29).

En cas de comorbidité entre le TDAH et **l'anorexie mentale**, la vigilance quant à l'utilisation des **psychostimulants** est nécessaire, ces derniers pouvant être **utilisés pour leurs EI** (diminution de l'appétit) (21).

### **III.5.13 Le trouble de la personne antisociale**

Ce trouble est caractérisé par un manque d'empathie et un non-respect des lois et de l'autorité.

Des signes peuvent être identifiés dès l'enfance, notamment chez les enfants ayant un TDAH et des troubles des conduites.

Mais le trouble de la personne antisociale se développera ensuite généralement à l'âge adulte (21).

### III.5.14 Les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil peuvent être persistants (souvent en cas de TDAH sévère) ou temporaires (23).

Une étude de Silvestri *et al.* de 2009, a enregistré le sommeil d'une cinquantaine d'enfants TDAH entre 8 et 9 ans (30). Les causes principales des troubles du sommeil sont regroupées dans le tableau ci-dessous, avec les pourcentages correspondants :

Troubles du sommeil enregistrés	Pourcentage %
Troubles de l'éveil	36,3
Troubles respiratoires liés au sommeil	18,1
<b>Mouvements périodiques des Jambes Sans repos (MJSR)</b>	40
<b>Syndrome des Jambes Sans Repos (SJSR)</b>	25,4
Bruxisme	32,7

Tableau II : Les troubles du sommeil chez 55 enfants TDAH, enregistrés par vidéo polysomnographique, adapté de Silvestri *et al.* (30)

Picchietti et Walter ont été les premiers à avoir observé l'association possible entre le **SJSR** et le **TDAH** (31). L'étude menée en 2005 par Cortese *et al.* a révélé que **44%** des patients TDAH présentaient des symptômes des MJSR ou de SJSR et **26%** des patients atteints du SJSR avaient également des symptômes du TDAH ou le TDAH (32).

En effet, la perturbation du sommeil causée par le SJSR/MJSR, mais aussi l'inconfort des jambes, obligeant l'enfant à se lever régulièrement, peuvent causer de l'inattention, et de l'hyperactivité. De plus, ces deux troubles partageraient des mécanismes physiopathologiques communs, concernant le **dysfonctionnement de la dopamine (DA)** (32). La **carence en fer**, cofacteur de la DA, a effectivement été impliquée dans le SJSR mais également chez les enfants atteints de TDAH (31).

Pour Konofal, le SJSR devrait donc systématiquement être recherché chez les enfants TDAH en mesurant le **taux de ferritine**, retrouvé bas en cas de SJSR (31).

Les **psychostimulants** utilisés dans le TDAH ont aussi un impact sur le sommeil (diminution du temps de sommeil et augmentation de la durée d'endormissement). Ces troubles du sommeil peuvent être traités par mélatonine 3 à 6 mg/jour, permettant de réduire le temps d'endormissement (21).

### **III.5.15 L'épilepsie**

Une étude de 2007 menée par Hermann *et al.*, s'est intéressée à la fréquence du TDAH chez des enfants atteints d'épilepsie. Pour cela, 75 enfants atteints d'épilepsie récente (entre 8 et 18 ans) et 62 contrôles sains ont été incorporés dans cette recherche.

Dans cet échantillon, le TDAH est plus prévalent chez les enfants épileptiques (**31%**) en comparaison aux contrôles sains (6%). Concernant les symptômes du TDAH, le sous type **inattentif** est le plus répandu dans l'échantillon, et il représente **52,1%** des enfants TDAH et épileptiques.

D'autre part, l'étude révèle que la comorbidité du TDAH avec l'épilepsie **complique les performances scolaires** des enfants qui rencontrent des difficultés d'apprentissages (52,2% d'enfants épileptiques et TDAH contre 15,4% d'enfants épileptiques) et des difficultés neuropsychologiques (aggravation du déficit des fonctions exécutives) (21, 33).

Il sera nécessaire d'être vigilant avec le traitement TDAH car les psychostimulants **diminuent le seuil épileptogène** et augmentent ainsi la concentration plasmatique des antiépileptiques, pouvant justifier des ajustements de doses (21).

### **III.5.16 Les troubles de l'apprentissage spécifique**

Ces troubles sont comorbides dans **31 à 45%** des cas. Les enfants auront des performances scolaires en dessous de leurs capacités et présenteront un déficit dans les fonctions exécutives.

Au cours du diagnostic, il sera nécessaire de parvenir à différencier les difficultés scolaires en lien avec le TDAH et celles liées au trouble de l'apprentissage spécifique.

En cas de comorbidité, la prise en charge devra concerner les deux affections avec une intervention à l'école et à la maison (21).

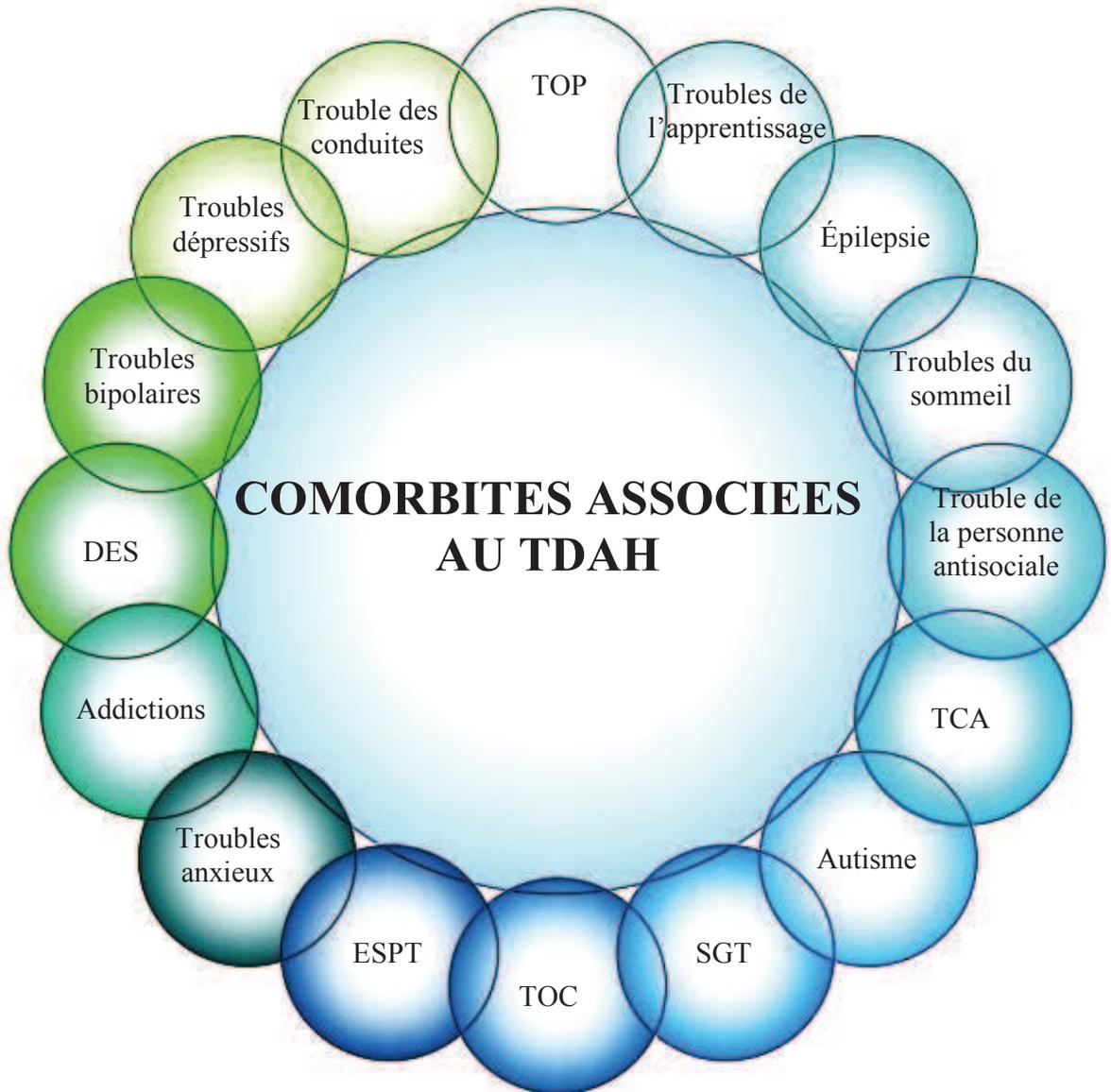


Figure 4 : Récapitulatif des comorbidités associées au TDAH

## **IV Diagnostic**

Diagnostiquer le TDAH n'est pas chose aisée. En effet, il n'existe pas de signes cliniques de certitude retrouvés dans d'autres affections, ou de tests biologiques comme une prise de sang pouvant confirmer la pathologie. Au contraire, diagnostiquer le TDAH, c'est prendre en compte un ensemble clinique très hétérogène.

### **IV.1 L'entretien clinique**

Une évaluation clinique est conduite dans un premier temps par un spécialiste, avec pour but d'obtenir **toutes les informations nécessaires** pour guider l'approche du diagnostic et la future prise en charge (14).

Cet entretien avec le pédopsychiatre permettra de recueillir le plus d'avis possibles sur le ressenti de l'enfant et de son entourage, c'est-à-dire les parents, les enseignants, les soignants si présents.

La consultation va également permettre de récolter les éléments de vie du patient et de la famille (grossesse, histoire de la petite enfance, contexte social et familial, difficultés rencontrées, cursus scolaire) (15, 34).

Dans ces conditions, le spécialiste va rechercher **les symptômes des critères de diagnostic comme définis dans le DSM-V**. Ces critères contribueront à identifier la présence des symptômes principaux du TDAH dans au moins deux situations différentes, qui seront classés ensuite selon leur intensité et leurs nuances (ils peuvent varier au cours de la journée) (35).

Le médecin recherchera également tous les **éléments pouvant compliquer** l'évaluation ou la prise en charge (comme des problèmes médicaux, psychiatriques), tout comme les éléments affectifs (anxiété de performance) ou les situations familiales particulières (conflits, séparation, décès). En effet, ces informations pourraient expliquer le comportement du patient, qui ne serait donc pas dû à un TDAH (35).

## IV.2 Les échelles d'évaluation

Il est possible pour le praticien de s'appuyer sur des questionnaires ou des échelles de diagnostic. En effet, il existe de nombreuses échelles permettant d'établir le profil de l'enfant, qui s'adressent aux patients (enfants ou adultes), ou aux parents, ou encore aux enseignants.

Elles peuvent **aiguiller le praticien** dans le dépistage du trouble et / ou l'aider à juger de la sévérité du TDAH (15). Ici, nous évoquerons deux exemples d'échelles réputées à savoir **l'échelle de Conners** (la plus ancienne et la plus connue), et la SNAP (associée au DSM-V).

L'échelle de Conners est la plus couramment utilisée en psychiatrie (créée en 1969) et existe en trois versions (en auto-évaluation, pour les parents, pour les enseignants) (35) (Annexe 1 et 2). Elle regroupe un certain nombre de questions, permettant aux parents de fournir les informations nécessaires pour attester de la présence ou de l'absence des symptômes du TDAH. Le questionnaire destiné aux enseignants, relativement similaire, permet d'évaluer les symptômes dans un autre contexte (18).

On accorde entre zéro et trois points par item pour un total de dix items. Le résultat se révélera positif si le total des points est supérieur à 15. Les questionnaires (enseignants, parents) sont ensuite comparés entre eux et s'il existe un décalage, ce trouble n'est alors pas constitutif (15) (Annexe 1 et 2).

L'échelle du SNAP-IV (Swanson, Nolan and Pelham) comprend 90 items et les huit premiers items explorant l'inattention sont **similaires à ceux du DSM-V** (Annexe 3). L'ensemble des items couvrent les critères d'inattention et d'hyperactivité et/ou d'impulsivité, ainsi que des items explorant les comorbidités (TOP) et le diagnostic différentiel.

Les scores vont de zéro à trois, et sont organisés par degré d'intensité (0 = jamais, 1 = parfois, 2 = souvent, 3 = très souvent) (36) (Annexe 3).

Si le patient nécessite une évaluation plus approfondie des fonctions cognitives, le neuropsychologue peut avoir recourt à d'autres tests afin d'être plus précis sur les forces et faiblesses de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives (comme le test de barrage pour l'attention sélective, le Trail Making Test pour l'attention alternée, le Stroop pour l'attention visuelle).

## IV.3 Le diagnostic différentiel

### IV.3.1 Les examens physiques

Un examen physique complet est réalisé au cours d'un des entretiens avec le patient. **L'examen cardiovasculaire** est très important (pouls, pression artérielle) pour la mise en place d'un éventuel traitement, la **taille et le poids** seront également contrôlés. En cas de suspicion cardiaque, le patient pourra être dirigé vers un cardiologue pour la réalisation d'un ECG (électrocardiogramme) (35).

Par la suite, l'évaluation par le neuropsychologue est essentielle afin d'établir le fonctionnement intellectuel et d'évaluer les fonctions cognitives (attention, mémoire, fonctions exécutives) (35). Le **quotient intellectuel (QI)** est réalisé de manière quasi systématique. Il permet de lever le doute sur d'autres causes liées au déficit attentionnel : la précocité intellectuelle (personne à haut potentiel) et le retard mental.

Un QI normal est compris entre 80-120. Un QI < 70 évoquera un retard mental, alors qu'un QI > 130 sera témoin d'une précocité. Dans le TDAH, il n'y a pas de profil spécifique de QI, et les enfants ont généralement un QI aux alentours de 100 correspondant à celui d'un QI moyen normal (15).

Lorsque l'enfant présente des difficultés d'apprentissages, une évaluation plus poussée peut être recommandée par le neuropsychologue : un **bilan orthophonique** pour rechercher des troubles d'apprentissages (trouble du langage oral ou écrit) ainsi qu'un **bilan psychomoteur** permettant d'éliminer un diagnostic de dyspraxie (1, 15, 35).

Enfin, il peut être conseillé selon le spécialiste de réaliser une **évaluation du sommeil** (agenda du sommeil, échelle d'évaluation du sommeil) et/ou un examen polysomnographique du sommeil si nécessaire (pouvant en même temps révéler un SJSR ou MPJS) (1).

### **IV.3.2 Les examens biologiques**

Systématiquement, le **dosage de la ferritine** est effectué pour éliminer les autres causes symptomatologiques possibles (anémie, syndrome d'impatience des membres inférieurs) (1).

Une étude (Konofal *et al.*, 2004) exposant la relation entre un taux bas de ferritine et les symptômes TDAH a été réalisée avec 53 enfants TDAH et 27 contrôles, entre 4 et 14 ans. Le **taux de ferritine était plus bas** chez les enfants avec TDAH (23 +/- 13 ng/mL) contre (44 +/- 22 ng/mL). Au total, **84% des enfants** TDAH étaient concernés dans l'échantillon.

La raison pour laquelle le taux est bas reste non élucidée (absence de cause de malabsorption intestinale, ou de malnutrition). Néanmoins chez l'enfant, un faible taux de ferritine pourrait entraîner des symptômes TDAH. De plus, il a été montré que les enfants ayant une carence en fer sévère étaient plus impulsifs, inattentifs et hyperactifs. Ceci pourrait expliquer plus de 30% de TDAH sévère (37).

Le **dosage de la Thyroestimuline** (TSH) peut également être indiqué pour compléter le diagnostic. En effet, la carence en iode est une cause de maladie mentale (particulièrement au cours de la période fœtale). Et une carence peut être considérée comme un diagnostic différentiel pour le TDAH.

Une étude (Saliha *et al.*, 2016) a voulu détecter si un déficit en iode pouvait avoir un impact sur le TDAH. Elle comprenait 89 enfants TDAH avec une moyenne d'âge située entre 9 et 10 ans et sans antécédent d'anomalie de la thyroestimuline, ou de goitre ou bien de maladie endocrinienne. Des mesures anthropométriques, un examen physique de la glande thyroïde, un dosage sanguin (TSH, triiodothyronine, thyroxine, thyroglobuline, anticorps anti-thyroperoxydase, anticorps anti-thyroglobuline) ainsi qu'un recueil de l'iode urinaire ont été réalisés.

Le niveau moyen de l'iode urinaire était de 92,56 +/- 22,25 µg/L. Une **carence légère** en iode a été détectée chez **71,9% des patients**. De plus, une association significative a été discernée entre hyperactivité et taux d'iode urinaire (38). Ces résultats devront être confirmés par d'autres études, mais ils montrent tout de même l'existence d'un lien entre la carence en iode et le TDAH, notamment pour les symptômes d'hyperactivité.

## V Physiopathologie

Actuellement, la physiopathologie du TDAH n'est pas encore totalement élucidée. Cependant, l'implication neurologique est certaine, mais il est difficile de l'expliquer avec précision. Les techniques de neuro-imagerie occupent aujourd'hui un rôle majeur dans la compréhension du trouble.

### V.1 Les anomalies neurologiques

La technique d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) a permis d'appréhender la structure cérébrale de manière globale. En imagerie structurale, il est possible de mettre en évidence le volume ainsi que la densité de la matière blanche et grise dans différentes zones cérébrales. Plusieurs études ont été publiées sur le TDAH, et les résultats sont souvent très hétérogènes.

#### V.1.1 Les anomalies structurales

Une large étude multicentrique de Hoogman *et al.* (2017) a mesuré les volumes des structures cérébrales à l'aide d'un IRM structural chez 1713 patients TDAH et 1529 contrôles (entre 4 et 63 ans). Les chercheurs ont également tenu compte de la prise de médicaments psychostimulants.

Une **réduction du volume** dans cinq structures du cerveau a pu être mise en évidence par rapport aux contrôles : au niveau du striatum (noyau caudé et putamen), du noyau accumbens, de l'amygdale et de l'hippocampe. Ces différences ont été observées chez les enfants TDAH, mais elles n'ont pas été retrouvées chez l'adulte. De plus, les patients sous traitements avaient les mêmes modifications que ceux qui n'en avaient jamais pris.

Ces résultats confirment donc que les patients TDAH ont des altérations cérébrales et montrent que le TDAH résulte pour une partie d'un **trouble de la maturation cérébrale** (39).

D'autres caractéristiques morphologiques ont pu être incriminées dans le trouble. Notamment, les différences d'épaisseur corticale et de la surface corticale entre les patients atteints ou non, soutenant le défaut de la maturation cérébrale du TDAH.

En effet, des chercheurs (Silk *et al.*, 2016) ont réalisé une étude transversale avec 35 patients TDAH et 35 contrôles, afin d'observer les anomalies morphologiques corticales à l'aide de l'IRM structural. Le but était de clarifier l'influence de deux paramètres, à savoir l'épaisseur corticale et l'aire corticale, sur le volume cérébral.

Les résultats ont montré que les enfants TDAH avaient une **réduction du volume cortical** (7,3%), de la **surface corticale** (4,3%) et de **l'épaisseur corticale** (2,8%) en comparaison aux témoins. La plus grande différence de volume a été observée au niveau du lobe pariétal droit et gauche pour les enfants TDAH. De plus, les régions frontales droite et gauche, ainsi que le lobe temporal ont présenté une épaisseur corticale et un volume cortical diminué en comparaison au développement d'un enfant typique.

L'influence de l'épaisseur corticale et l'aire corticale est variable selon les régions du cerveau, et au final, ces deux paramètres ont un rôle important pour déterminer les divergences entre les patients TDAH et les contrôles (40).

### **V.1.2 Les anomalies d'activation cérébrale**

L'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) permet d'analyser l'activité cérébrale instantanée dans différentes régions cérébrales. En effet, au niveau d'une zone observée, les neurones en activité vont augmenter leur consommation d'oxygène et par conséquent le flux sanguin. Cette variation sera ensuite enregistrée.

Une méta-analyse de 34 études a été conduite par Hart *et al.* (2013) regroupant les images en IRMf au cours de diverses tâches dans le TDAH. Les auteurs ont groupé les études selon différentes activités, et au total la méta-analyse comportait 21 études sur des tests d'inhibition (287 patients TDAH et 320 contrôles) et 13 études sur des tests d'attention (171 patients TDAH et 178 témoins).

En effet, ces épreuves permettaient d'évaluer la capacité à inhiber la réponse (comme le stop, go/no-go, stroop tasks) ou la capacité d'attention (cued target detection, oddball tasks). Par

rapport aux contrôles, les patients TDAH ont montré lors des tests d'inhibition, **une hypoactivation** dans le cortex frontal inférieur droit, dans l'aire motrice supplémentaire, dans le cortex cingulaire antérieur, et dans les zones striato-thalamiques. Et lors des tests d'attention, ils ont dévoilé une **hypoactivation** dans le cortex préfrontal dorso-latéral, dans les noyaux gris centraux postérieurs et dans les régions thalamiques et pariétales (41).

Les résultats soutiennent les théories neurologiques relativement récentes suggérant le TDAH comme un **trouble multicentrique** avec de multiples déficits dans plusieurs réseaux (fronto-striatal, fronto-cortical et fronto-cérébral) impliqués dans les fonctions cognitives (41).

### **V.1.3 Les anomalies de la matière blanche**

Une technique d'IRM utilisée est la DTI (Imagerie Tensorielle de Diffusion), elle consiste en une modélisation de la diffusion des molécules d'eau en chaque point de l'image. Deux techniques d'acquisition d'image sont utilisées dans les études : le *Voxel Based Analysis* (VBA) et le *Region Of Interest analysis* (ROI). Elles permettent respectivement d'étudier l'ensemble du cerveau ou une zone d'intérêt précise.

Appliquée à la matière blanche, la DTI permet de quantifier l'anisotropie de ses faisceaux et donc de faire des comparaisons entre patients. Elle peut notamment être faite via la diffusivité moyenne (Mean Diffusivity, MD) qui correspond à la moyenne des coefficients de diffusion dans plusieurs directions. Ou encore via la fraction d'anisotropie (Fractional Anisotropy, FA) qui correspond au ratio entre la diffusivité axiale et radiale en une direction donnée.

Effectivement, un faible FA peut être dû à des dommages des axones (diffusivité axiale faible), ou peut être trouvé dans des zones où la myélinisation est altérée (diffusivité radiale forte). Une valeur élevée de FA peut être associée à une diminution des ramifications neuronales (42).

Ewijk et *al.* ont regroupé des études utilisant la méthode du DTI afin de confirmer et de comprendre le lien entre les anomalies de la matière blanche et le TDAH. La méta-analyse (2012) regroupait 15 études, ayant permis d'identifier des zones concernées par des anomalies de structure de la matière blanche chez les patients TDAH.

En effet, les résultats montrent une **perturbation de l'intégrité de la matière blanche** dans les circuits fronto-striatal-cérébelleux chez les enfants, adolescents et adultes TDAH. La technique du ROI a permis l'identification de manière fiable (confirmée par d'anciennes études) **cinq zones** avec un FA faible. A savoir, la corona radiata antérieur droite, le corpus callosum, la capsule interne droite et gauche, et le cervelet gauche. Ces zones ont également été identifiées avec la technique VBA.

En revanche, il a été plus difficile d'atteindre des conclusions aussi précises car cette technique est sensible à de nombreuses variables (méthode de scan par exemple, ou encore désalignement lié au mouvement de tête). Des FA faibles comme élevées ont été mesurées (ce qui peut être expliqué par la prise en compte de zones plus étendues comprenant plus de fibres croisées) (42).

L'étude de Nagel et *al.* (2011) menée entre des enfants TDAH et seize contrôles (âgés de 7 à 9 ans) a corrélé les symptômes TDAH avec les zones présentant des altérations de la microstructure de la matière blanche. Les enfants TDAH ont présenté un FA réduit dans le système temporo-occipital, la corona radiata, le cervelet gauche, et la région fronto-pariétale droite.

Les zones fronto-occipitales et fronto-pariétales sont associées à l'attention, la mémoire, la maîtrise de soi, et le calcul mental. Un FA élevé signifie une bonne intégrité de la matière blanche et donc une bonne activation cérébrale via une bonne connectivité neuronale. Un FA réduit chez les enfants TDAH est cohérent avec des **altérations comportementales**.

La zone fronto-limbique est associée à la gestion des émotions, dans cette dernière les valeurs de FA faibles sont attribuées à une importante diffusion radiale. Cela permet de mieux comprendre la **dérégulation émotionnelle de l'enfant TDAH** et suggère un retard de myélinisation chez les enfants TDAH. En effet, lors de la myélinisation, la diffusion radiale est réduite par la présence de la myéline. Le système fronto-limbique étant le dernier à être mature cela explique le comportement jusqu'à la fin de l'enfance. Une fois la myélinisation faite, dès l'adolescence et puis à l'âge adulte, **ce phénomène n'est plus détectable**.

L'étude se termine en expliquant que dès l'enfance, le TDAH s'accompagne d'une altération de la microstructure de la matière blanche, en faisant un bon indicateur pour le trouble. Les anomalies présentes au début du développement cortical et du cervelet ont été relevées chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte TDAH, c'est donc **un marqueur fiable**. Des anomalies dans le développement tardif du système fronto-limbique peuvent, elles, représenter un élément essentiel dans la physiopathologie du TDAH (43).

#### V.1.4 Les anomalies vasculaires

La tomographie par émission monophotonique ou *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) est une technique basée sur la scintigraphie (un procédé permettant l'exploration d'un organe après injection d'une substance radioactive) permettant d'obtenir des images en trois dimensions.

Une étude (Kim et *al.*, 2002) a voulu identifier les différences de perfusion cérébrales de patients TDAH (40 patients) et un groupe contrôle (17 patients) en comparant les images obtenues par SPECT (44).

Une **diminution du flux sanguin** a été observée dans les régions du cortex préfrontal droit latéral, le cortex temporal droit, le cortex orbito-frontal et les cortex cérébelleux. De plus, une augmentation du flux sanguin a été identifiée dans plusieurs régions postérieure du cerveau : au niveau du lobe pariétal droit et le cortex pariéto-occipital gauche. **L'hyperperfusion** dans ces zones, percevant les sensations somato-sensorielle, peut être expliquée par un manque d'inhibition de ces dernières, ce qui suggère chez les patients TDAH un **défaut de filtration sensorielle**. Ceci rejoint l'hypothèse de l'hyperexcitabilité neuronale du trouble (44).

#### V.2 Les neurotransmetteurs

La **DA et la noradrénaline** (NAD) sont deux des neurotransmetteurs les plus impliqués dans le TDAH. Bien qu'ils ne soient probablement pas les seuls, ils occupent néanmoins un rôle essentiel dans la survenue du TDAH, notamment en agissant sur les processus attentionnels. De ce fait, ils représentent la **cible principale** des traitements pharmacologiques (45).

Ces neurotransmetteurs ont une structure chimique relativement similaire avec pour différence un groupement hydroxyle (45). La tyrosine, précurseur de la DA, va être métabolisée par la tyrosine-3-hydroxylase, qui l'hydroxyle en L-3,4-dihydroxyphénylalanine (DOPA), puis, par l'intermédiaire de la DOPA décarboxylase, en DA. La DA est ensuite hydroxylée par la dopamine  $\beta$ -hydroxylase pour donner la NAD.

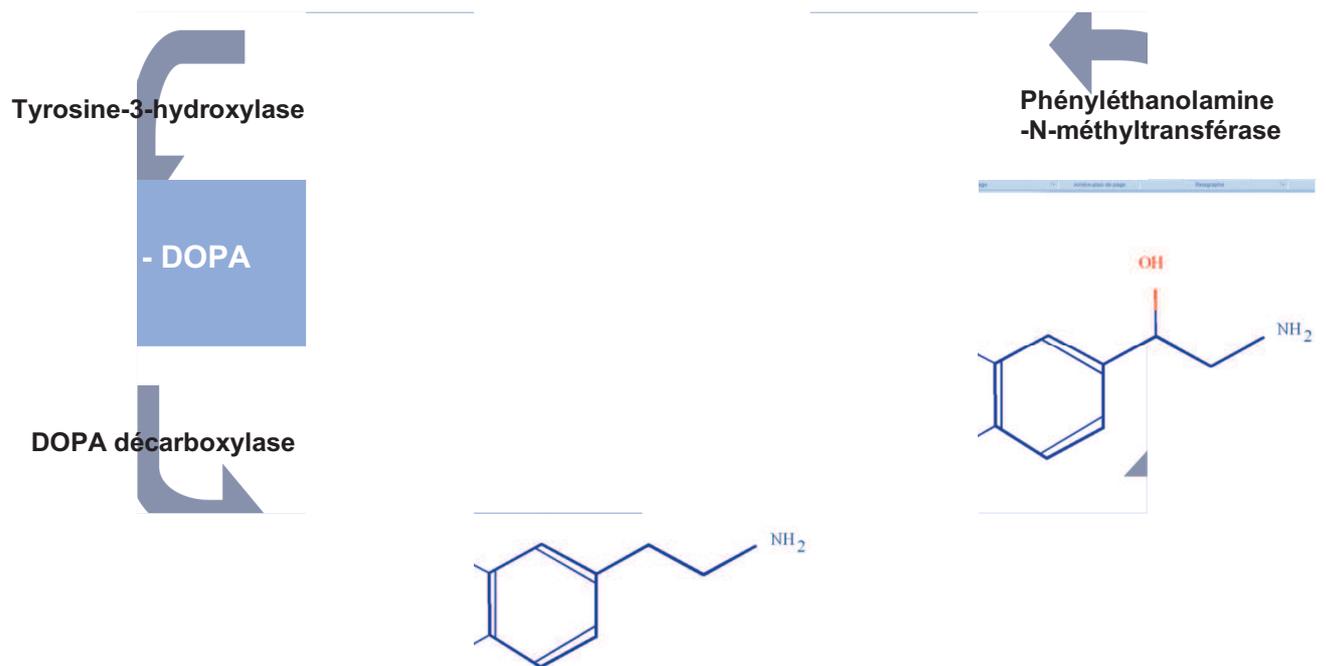


Figure 5 : Métabolisme de la dopamine et de la noradrénaline (46)

Après sa synthèse, la NAD pourra se lier à ses récepteurs ou fera l'objet soit d'une recapture neuronale par le transporteur à la noradrénaline (NET), soit d'une dégradation en métabolites (l'acide vanillylmandélique -VMA - et le 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol -MHPG-).

Les corps cellulaires de la NAD proviennent principalement du *locus coeruleus*, une zone proche du pont de varole. De là, ils projettent largement et diffusent dans la quasi-totalité du cerveau grâce à un réseau considérable de ramifications.

Ainsi, la NAD a pour fonction principale de réguler la **vigilance** (basale ou tonique) et **l'attention sélective**. Elle permet également de créer **l'état d'alerte** permettant une adaptation comportementale face à toutes situations dangereuses. En effet, la NAD va réguler l'excitation intracérébrale au cours d'un changement brusque d'environnement. De plus, elle est essentielle au **fonctionnement exécutif** impliqué dans le raisonnement, la mémorisation, l'apprentissage et la résolution de problèmes (45).

Une dysrégulation du système noradrénergique pourrait donc expliquer une partie des symptômes du TDAH.

La DA, quant à elle, représente environ **80%** des substances chimiques présentes dans le cerveau (1). Une fois libérée au niveau de la fente synaptique, elle sera captée soit par les récepteurs post synaptiques soit par le transporteur à la dopamine (DAT) assurant la majorité de sa recapture (excepté au niveau du cortex préfrontal). La voie de dégradation de la DA produit l'acide homovanillique (HVA) et l'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC).

Provenant de l'aire tegmentale ventrale, la voie dopaminergique est majoritairement basée dans le noyau accumbens.

De là, la DA a plusieurs projections corticales notamment dans la voie nigrostriée (noyau caudé et putamen), impliquées dans le **contrôle moteur**, mais aussi dans les régions limbiques, liées aux **émotions et à la mémoire**. Les projections dopaminergiques dans la voie mésocorticale sont responsables de la capacité à **porter attention, à la concentration et à la résolution de problèmes**. Cette voie projette dans le cortex préfrontal, responsable du **fonctionnement cognitif**, et donc favorisant la suppression des distractions et inhibant l'expression des comportements inappropriés.

Cette tendance à avoir un comportement impulsif, à parler excessivement, et à avoir une sensibilité émotionnelle peut donc être liée à la voie dopaminergique (45, 47).

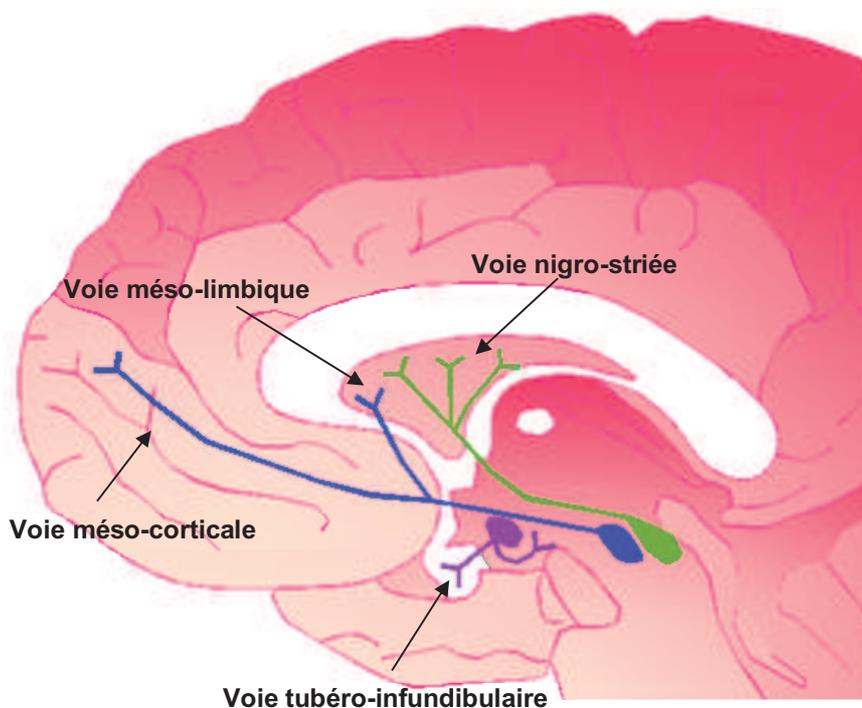


Figure 6 : Les différentes voie du système dopaminergique (48)

### V.2.1 L'hypothèse d'un déficit en neurotransmetteurs

La base de l'hypothèse en faveur d'un déficit dopaminergique repose sur le fait que les psychostimulants inhibent la recapture de la dopamine. Ainsi, ils permettent **l'augmentation de la concentration dopaminergique extracellulaire** et par conséquent ils améliorent la transmission neuronale. Il est donc plausible que le trouble TDAH ait pour cause un déficit dopaminergique corrigé par l'apport de psychostimulant.

L'hypothèse d'un déficit noradrénergique, quant à elle, provient du fait que les effets bénéfiques des psychostimulants sont issus de **l'action inhibitrice sur la recapture de la NAD**. De plus, les psychostimulants, mais aussi la NAD, ont tous deux une **action sur l'attention** chez l'enfant TDAH. En plus, au niveau du *locus coeruleus*, l'innervation est **majoritairement** assurée par les projections neuronales noradrénergiques plutôt que dopaminergiques (49). Mais aussi, le taux de DA extracellulaire est régulé par le **transporteur de la NAD** dans le cortex frontal (50). L'ensemble de ces arguments peuvent donc refléter que les psychostimulants améliorent l'attention en **augmentant la transmission noradrénergique**.

Cependant, ces deux hypothèses n'ont toujours pas pu être prouvées scientifiquement (49).

La théorie sur l'implication dopaminergique dans les mécanismes neurologiques du TDAH a été la plus étudiée au fil des années. De même, la participation du système noradrénergique est de plus en plus établie, si bien que les symptômes du TDAH pourraient donc être **le résultat d'anomalies des systèmes dopaminergiques et noradrénergiques**.

Bien que les résultats ne soient pas souvent cohérents, des études ont été menées pour tenter de **quantifier** ces anomalies en catécholamines dans les différents fluides biologiques (comme le plasma, le sang, les urines, le liquide céphalorachidien) (51).

De récentes études ont voulu identifier des marqueurs périphériques biochimiques pour le TDAH, mesurables *in vivo* à l'aide de méthodes non invasives. Cela pourrait effectivement faciliter le diagnostic du TDAH et permettre le développement de thérapies individuelles. En effet, un biomarqueur est défini comme une caractéristique qui peut être mesurée et évaluée comme un indicateur d'un processus biologique normal, un processus pathogénique ou une réponse à une intervention thérapeutique (51).

Une méta-analyse (entre 1969 et 2011) conduite par Scasselati *et al.* en 2012, s'est intéressée aux biomarqueurs potentiellement utilisés dans le TDAH. Pour cela, 210 études ont été sélectionnées dont 71 regroupant des essais sur les principaux métabolites des monoamines.

Les taux urinaires de la DA et de ses métabolites (la DOPAC et l'HVA) ont été étudiés et les résultats des différentes études ne vont pas tous dans le même sens. Mais malgré tout, la méta-analyse conclue qu'il n'y a **pas d'association significative** entre le taux urinaire en métabolites et le TDAH. Seulement deux études ont été menées avec la HVA dans le liquide céphalorachidien mais les résultats sont mitigés et ne peuvent pas apporter de conclusions cohérentes.

Concernant le système noradrénergique, les résultats de la méta-analyse du taux urinaire de **NAD** ont indiqué des **concentrations élevées** du neurotransmetteur en comparaison aux contrôles. Mais les résultats dans le plasma n'apportent pas les mêmes conclusions, et aucune différence significative n'a été trouvée. Le principal métabolite de la NAD, le **MHPG**, a montré **un taux urinaire réduit** chez les patients TDAH en comparaison aux contrôles. Pour la VMA, les résultats sont contrastés sur les taux urinaires (51).

Ajoutées à ces déficits en neurotransmetteurs et leurs métabolites, les anomalies morphologiques cérébrales permettraient également d'expliquer le déficit dopaminergique. En effet, et comme cela a été énoncé dans la partie 5.1, plusieurs structures cérébrales sont anormalement réduites. Certaines de ces zones, dont l'hippocampe, l'amygdale, le noyau accumbens et le noyau caudé du striatum sont **innervées par les neurones dopaminergiques** et sont donc retrouvées plus petites chez les sujets TDAH en comparaison aux contrôles, de même que l'hypoactivation cérébrale, notamment dans les zones fronto-corticales, fronto-striatales et fronto-cérébrales, qui impacte directement le circuit dopaminergique.

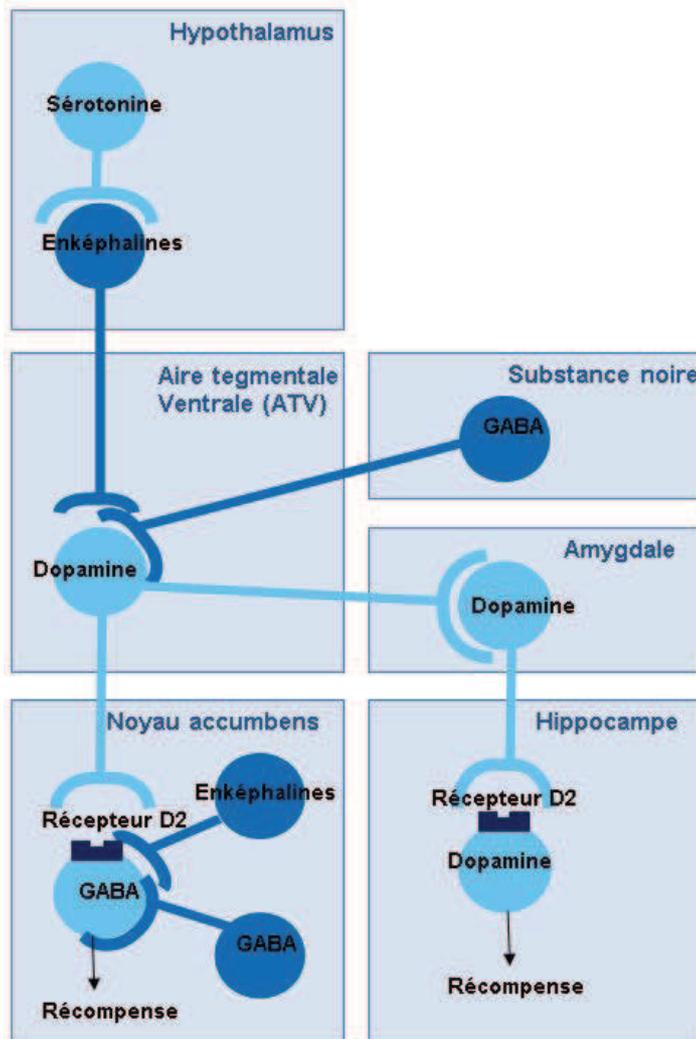


Figure 7 : L'innervation des neurones dopaminergiques(48)

### V.2.2 Le transporteur à la dopamine

*In vivo*, il est possible de mesurer la densité du DAT dans le cerveau. En effet, le DAT est une protéine fortement impliquée dans la neurotransmission dopaminergique et est la cible des traitements médicamenteux. En effectuant la recapture présynaptique de la DA, il contrôle ainsi la concentration dopaminergique.

La protéine DAT est produite par un gène, et une étude (Dougherty et *al.*, 1999) a démontré par SPECT que l'expression du gène DAT1 se retrouve particulièrement augmentée chez les six patients TDAH étudiés. Cette surexpression conduit à une surabondance d'environ **70% du nombre de DAT dans le striatum** des patients TDAH en comparaison aux contrôles (52).

Plus récemment, Spencer *et al.*, ont conduit une étude en 2007 visant à montrer la dysrégulation du DAT. Pour cela, les images émises par tomographie par émission de positons ainsi qu'un ligand radioactif ont été utilisés pour mesurer la liaison du DAT dans le striatum chez 47 adultes. Les résultats ont montré une **augmentation de la liaison du DAT dans le noyau caudé droit** chez les sujets TDAH (53).

Ces mêmes conclusions ont aussi été démontrées chez l'enfant (entre 6 et 12 ans) dans une étude (Cheon *et al.*, 2002) par SPECT où la **concentration du DAT** était augmentée chez les sujets TDAH (neuf enfants) en comparaison aux contrôles (six enfants), au niveau des **ganglions de la base** (comprenant le striatum) (54).

### **V.2.3 La DOPA décarboxylase**

La DOPA décarboxylase est une enzyme catalysant la réaction de transformation de la L-DOPA en DA. Bien que très peu d'études n'aient été conduites sur l'activité de la DOPA décarboxylase, Ernst *et al.* (1999) ont découvert une augmentation de l'activité de la DOPA décarboxylase chez les enfants TDAH. Pour cela, ils ont utilisé la méthode par PET avec un traceur, analogue de la DOPA, qui pourra être transporté vers le neurone présynaptique. De là, le traceur sera converti par la DOPA décarboxylase puis stocké dans les vésicules de stockage des catécholamines.

Une accumulation du traceur a pu être constatée dans le mésencéphale droit. En effet, un taux statistiquement élevé a été mesuré pour plus de 48% des dix enfants TDAH en comparaison aux dix contrôles, signifiant donc une synthèse en DA plus élevée. L'augmentation de l'activité de la DOPA décarboxylase se produit en réponse à des **taux extracellulaires anormalement bas** de dopamine. La réduction de la DA extracellulaire pourrait s'expliquer par **des altérations provenant de la libération, recapture ou du métabolisme**.

Cependant, l'étude conclue en affirmant que cette anomalie peut être due à d'autres déficits du circuit dopaminergique (comme le DAT, les récepteurs par exemple) (55).

Même si d'autres études sont encore nécessaires pour affirmer l'ensemble de ces anomalies du système dopaminergique et noradrénergique, ces résultats soutiennent tout de même, que ces altérations sont réelles et entrent en compte dans l'étiologie neuropathologique du trouble, bien qu'il soit encore difficile d'affirmer spécifiquement quel facteur est à incriminer.

### V.3 Les facteurs génétiques

La génétique s'ajoute à l'éventail des causes possiblement impliquées dans le TDAH. Les chercheurs ont longtemps douté de l'existence d'un tel lien, pourtant les études familiales révèlent le contraire.

#### V.3.1 L'héritabilité

Lecendreux *et al.* explique en 2003 que le taux d'agrégation familiale (la fréquence d'apparition du trouble dans les familles) montre que le TDAH survient de façon plus élevée lorsqu'un membre est atteint. Effectivement, le risque pour un **frère ou une sœur** d'enfant ayant le TDAH est d'environ **30 à 40%**(1).

La preuve la plus pertinente provient des études menées sur les jumeaux. L'héritabilité est une donnée statistique correspondant à la probabilité qu'un caractère phénotypique soit transmis génétiquement. Au total, une vingtaine d'essais ont été menés sur de vrais et de faux jumeaux au fil des années (entre 1973 et 2003).

Ils ont permis d'estimer le taux d'héritabilité du TDAH qui se situe **entre 70 et 80% chez les vrais jumeaux** (étant monozygote, partageant 100% des gènes) alors qu'il est jugé entre **30 et 50% chez les faux jumeaux** (étant dizygotes, partageant 50% des gènes).

Le taux moyen d'héritabilité correspond à **76%**, suggérant que le TDAH est le trouble psychiatrique le plus héritable. Cependant, cela ne signifie pas que dans 76% des cas, le trouble a une cause génétique. En effet, les études comparant de vrais et faux jumeaux n'ont pas pu faire la différence entre une hérabilité purement génétique et celle résultant d'une interaction gène-environnement (49, 56).

#### V.3.2 Les marqueurs génétiques

D'autre part, les chercheurs ont tenté de mettre évidence les marqueurs génétiques impliqués dans le TDAH. Un marqueur génétique correspond à un gène ou une séquence d'ADN

qui diffère selon les individus, mais dont la localisation est connue, et qui est fortement associé à la survenue d'un trouble ou d'une maladie (1).

Pour le système dopaminergique, les gènes codant pour le DAT (**DAT1**) et les récepteurs à la DA (particulièrement le récepteur 4 et 5, respectivement **DRD4** et **DRD5**) ont été les gènes candidats les plus étudiés sur la génétique moléculaire.

De ce fait, plusieurs études ont montré l'existence d'une répétition en tandem ou *Variable Number Tandem Repeat* (VNTR) de 40 paires de bases (bp) au niveau de la région 3'-UTR (*Untranslated Transcribed Region*) du DAT1. Le plus souvent, **neuf et dix répétitions** ont été incriminées même si la fréquence de ces répétitions varie selon les différentes populations.

Concernant le DRD4, des études rapportent l'existence d'un VNTR au niveau de l'exon 3 de 48 bp. Dans la population générale, il est retrouvé plus fréquemment **quatre répétitions** (environ 67% de la population), **sept répétitions** (12% de la population) et **deux répétitions** (10% de la population).

Pour le DRD5, la première association avec le TDAH impliquait un allèle de 148 bp (47).

Une méta-analyse (Li et al., 2006) a recherché l'association entre les gènes impliqués dans le système dopaminergique et le TDAH. Toutes les études publiées de populations asiatiques et européennes depuis octobre 2005 ont été analysées.

Les résultats concernant le DAT1 ne sont pas significatifs pour les trois allèles étudiés (480, 520 et 440 bp). Néanmoins, l'allèle de 480 bp était le plus fréquemment incriminé dans plusieurs autres études. Pour le **DRD4**, les résultats montrent une augmentation du risque de survenue du trouble lorsque **l'allèle est répété sept et cinq fois** (OR = 1,34 et 1,68 respectivement), alors que lorsque l'allèle est répété quatre fois, ce VNTR aurait des effets protecteurs (OR= 0,90). Enfin pour le **DRD5**, l'allèle de **148 bp augmente le risque** (OR= 1,34) alors que l'allèle de 136 bp est protecteur (OR= 0,57).

Cette méta analyse appuie fortement et de manière statistique, l'hypothèse d'une association entre le TDAH et les gènes DRD4 et DRD5. Les résultats du gène DAT1, bien que moins robustes, n'écartent pas l'association possible avec le TDAH, soutenue dans de nombreuses autres publications. Les auteurs sont conscients de certaines limitations ayant pu conduire à ces observations (comme l'absence de comorbidités présentes dans d'anciennes études, ou l'interaction avec les facteurs environnementaux). Néanmoins, l'implication des gènes dopaminergiques dans

la pathogénèse du TDAH est réelle, et les conséquences scientifiques qu'ils impliquent sont non négligeables (57).

Concernant le système noradrénergique, les études portent principalement sur le gène du NET (**NET1** ou **SLC6A2**). Bien qu'elles aient analysé le polymorphisme de ce gène, les résultats sont en demi-teinte : une association avec le TDAH n'est pas toujours conclue de manière positive selon le polymorphisme étudié.

Néanmoins Bobb *et al.* (2005) a examiné l'ADN de 163 TDAH, et 129 contrôles. Au total, 20 polymorphismes de 12 gènes candidats ont été étudiés. Il est parvenu à conclure en une association entre le TDAH et le gène NT1 (58).

D'autres gènes candidats du système noradrénergique ont été investigués, et des preuves grandissantes émergent et concernent le rôle du gène du récepteur adrénérgique  $\alpha$ -2A (**ADRA2A**) dans le TDAH. Ce récepteur, préférentiellement situé dans le cortex préfrontal, module les effets de la NAD (59).

Ces découvertes sur ces gènes candidats, bien qu'hétérogènes, sont importantes et elles constituent une preuve que les gènes impliqués dans la neurotransmission sont directement impliqués dans le risque de survenue du TDAH.

## **VI Facteurs de risques**

En plus d'être un trouble neurodéveloppemental et de l'implication génétique, le trouble serait également influencé par plusieurs autres facteurs de risques (individuels et environnementaux).

Ces facteurs, pouvant se combiner entre eux, augmenteraient le risque de survenue des symptômes TDAH. Bien que leur responsabilité ne soit pas totalement certaine, de nombreuses études évaluent leur lien potentiel avec le TDAH. Ainsi, si la contribution de ces facteurs dans le trouble est exacte, maîtriser ces facteurs permettrait de **prévenir le risque de survenue ou diminuer la sévérité** des symptômes du TDAH.

## VI.1 L'influence alimentaire

Des études scientifiques affirment que les additifs alimentaires, les aliments allergisants, les sucres raffinés et une mauvaise alimentation peuvent influencer la manifestation des symptômes TDAH. Effectivement, une mauvaise alimentation et par conséquent des carences alimentaires peuvent être à l'origine d'un stress oxydant et d'une altération de la plasticité neuronale (60).

### VI.1.1 Les additifs alimentaires

L'innocuité de certains additifs alimentaires a été remise en cause avec le TDAH. Bateman *et al.* (2004), dans une étude en double aveugle, a cherché à déterminer le lien entre les additifs et les conservateurs avec le TDAH, auprès d'une population d'enfants de 3 ans, sur une période de quatre semaines.

Sur 2878 enfants, 397 ont été sélectionnés, et ont été soumis à un régime sans colorants artificiels et conservateurs au cours de la première semaine. La deuxième et quatrième semaine, ont été ajoutées à leur régime alimentaire, des boissons de 300 millilitres de jus d'orange avec des colorants artificiels (E110 jaune orangé, E102 tartrazine, E122 carmoisine, E124 ponceau 4R, dosés à 5 mg chacun) et 45 mg de benzoate de sodium (ou un placebo d'apparence identique). Leur comportement a été évalué par des psychologues et par leurs parents (échelle d'évaluation).

Les parents ont décrit une **augmentation du comportement hyperactif** lors de l'addition de colorants et conservateurs, et par opposition une **diminution significative du comportement hyperactif** lors de la période de retrait. Le retrait des additifs et colorants alimentaires peut donc avoir un effet bénéfique décelable par les parents (61).

Des recherches scientifiques ont également démontré que certaines allergies alimentaires peuvent favoriser les symptômes du TDAH. En effet, l'exposition à des aliments allergènes conduit à une augmentation de médiateurs inflammatoires dans le sang, et l'enfant sensible développera une atopie, ainsi que des **symptômes d'hyperactivité-impulsivité** (60).

Les symptômes du TDAH peuvent donc être déclenchés par des facteurs immunoallergiques. Ainsi, lorsque les symptômes se développent suite à l'exposition à des composants alimentaires et causent **une réaction immunologique**, le TDAH serait donc une conséquence d'une réponse allergique (62).

Une étude en double aveugle contrôlée par placebo réalisée en 2010 par Stevenson *et al.* sur des enfants de 3 ans (153 patients) et 8-9 ans (144 enfants) a étudié le lien entre les additifs alimentaires et l'influence génétique. S'appuyant sur des travaux antérieurs ayant montré que la consommation d'additifs alimentaires pouvait augmenter les symptômes observés dans le TDAH et également provoquer une libération d'histamine non IgE médiée par les basophiles, Stevenson *et al.* ont recherché chez ces enfants la présence d'un **polymorphisme** au niveau du gène codant pour l'HNMT (Histamine N-méthyltransférase) qui est une enzyme impliquée dans le métabolisme de l'histamine.

Pour cela, deux mélanges ont été sélectionnés : un contenant de l'E110 jaune orangé, de la carmoisine, de la tartrazine et du ponceau 4R, et un autre contenant de l'E110, de la carmoisine, du jaune de quinoléine, et du rouge allura AC. Ajouté à cela, les deux mélanges contenaient du benzoate de sodium. Sur six semaines au total, les mélanges ont été donnés au cours de la deuxième, de la quatrième et de la sixième semaine. Durant l'étude, des écouvillons buccaux ont été prélevés afin d'extraire l'ADN et d'analyser le génotype des enfants.

Les résultats montrent que chez les enfants des deux tranches d'âge n'ayant pas l'allèle T (*HNMT*Thr105Ile) et chez ceux n'ayant pas l'allèle C (*HNMT*T939C), le **fait de donner des additifs alimentaires augmentent l'hyperactivité**.

Bien que cette étude ait été dirigée sur du court terme, il pourrait être opportun de réaliser d'autres recherches sur le lien entre additifs et TDAH à plus long terme. Ces résultats démontrent tout de même une interaction déjà connue entre **l'environnement et les gènes**. De nombreux facteurs environnementaux (alimentaires, infectieux) sont connus pour influencer la libération d'histamine, dont les récepteurs H3 sont retrouvés au niveau du cerveau.

Ces données peuvent soutenir l'affirmation que les intolérances ou les allergies alimentaires sont une cause des symptômes TDAH et de ce fait, représenter de surcroît une **nouvelle voie thérapeutique sur le récepteur H3** (63).

### **VI.1.2 La carence en acides gras essentiels**

Les Acides Gras Essentiels (AGE), constitués par les oméga-3 et oméga-6, ainsi que les phospholipides ont un rôle important dans la structure et la fonction neuronale. Au cours du développement de l'enfant, les nutriments riches en AGE sont donc indispensables, et **une carence de ces derniers peut augmenter le risque de développer des symptômes TDAH** (60).

La gaine de myéline (protégeant les axones neuronaux) est constituée de 75% de phospholipides et chaque molécule est liée à un Acide Gras (AG) saturé et insaturé (étant pour ce dernier soit un oméga-3 ou un oméga-6). Plus précisément, les AGE oméga-3 et en particulier l'acide docosahexaénoïque (DHA), protège les neurones et les cellules gliales de la mort cellulaire, en **maintenant le facteur de croissance BDNF** (*brain-derived neurotrophic factor*), qui assure la survie neuronale et maintient donc la plasticité neuronale (60).

Également, les oméga-6 et les oméga-3 assurent l'intégrité des récepteurs membranaires auxquels se fixent toutes sortes de molécules, dont les neurotransmetteurs. Ils contribuent donc à **améliorer la transmission des neurotransmetteurs** dans le cerveau (60).

Pour assurer un bon fonctionnement du cerveau, le **rapport oméga-3/oméga-6 est donc essentiel** et doit être apporté dans de bonnes proportions. Mais aujourd'hui, il existe un déséquilibre dans ce rapport, avec une consommation plus importante en oméga-6 (retrouvée dans huile de tournesol par exemple). Un faible taux en AGE et un déséquilibre dans le rapport oméga-3 / oméga-6 représente un facteur de risque pour le TDAH (60).

Comme le souligne la récente étude de Parletta et *al.* (2016), où les taux des AGE ont été mesurés et analysés (échantillon sanguin) pour 401 enfants TDAH et 79 contrôles (entre 3 et 17 ans). Les enfants TDAH avaient effectivement un faible taux en oméga-3 (DHA et acide écosapentaénoïque – EPA-) en oméga-6 (acide arachidonique – AA-), un faible ratio oméga-3/oméga-6, et un ratio acide AA/EPA élevé en comparaison aux sujets contrôles. Ces résultats ont été comparés avec les échelles comportementales, et ont révélé des scores plus élevés pour les symptômes du TDAH, prouvant que la baisse des **AGE est corrélée avec la sévérité des symptômes TDAH** (64).

Cette carence pourrait s'expliquer par le fait que les enfants TDAH peuvent aussi avoir des difficultés à métaboliser correctement les AGE. Une carence en AGE peut s'exprimer par une sécheresse des cheveux et de la peau, de l'eczéma, des infections, une augmentation de la soif et **des troubles du comportements**. En corrigeant l'apport d'AGE, il sera possible d'améliorer tous ces symptômes, y compris ceux du TDAH. (60)

### VI.1.3 Le régime pauvre en protéines et en glucides

Les acides aminés sont les éléments constitutifs des protéines. Certains qualifiés d'essentiels, non fabriqués par l'organisme, sont apportés par l'alimentation. De ce fait, un régime pauvre en protéines va conduire à des carences en acides aminés (60).

Pourtant, leur rôle est important, dû au fait que de nombreux acides aminés permettent de synthétiser des neurotransmetteurs (comme la phénylalanine, la tyrosine, le tryptophane, la glutamine). Les carences de ces précurseurs mais aussi de leurs cofacteurs vitaminiques et minéraux pourraient être à l'origine de symptômes TDAH.

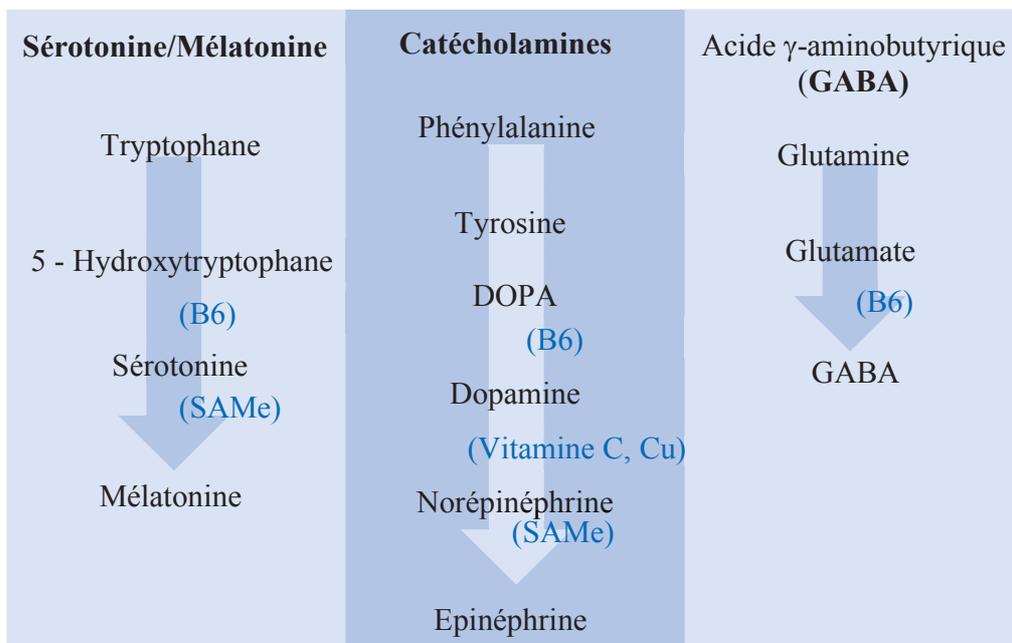


Figure 8 : Mécanisme de synthèse des neurotransmetteurs impliqués dans le TDAH (60)

Chez les enfants TDAH, il est supposé un faible taux d'acide aminés dans le sang (60). En effet, des études ont découvert un **taux environ 50% plus bas de tryptophane**. C'est dans cette optique que Johansson et *al.* (2011) ont examiné les différences dans les transporteurs du tryptophane, tyrosine et alanine. Pour cela, ils ont analysé les fibroblastes de quatorze enfants entre 6 et 12 ans atteints de TDAH, comparés à treize témoins.

L'utilisation des fibroblastes est justifiée par le fait que l'expression des transporteurs des acides aminés est relativement similaire aux cellules endothéliales retrouvées dans le cerveau, et aussi par le fait qu'ils expriment plusieurs récepteurs neuronaux et enzymes.

La **capacité des fibroblastes à transporter le tryptophane est effectivement diminuée** en comparaison aux personnes saines. Concernant le transporteur de l'alanine, celui-ci était augmenté. Même si l'alanine n'est pas directement impliquée dans la synthèse des neurotransmetteurs, elle pourrait néanmoins influencer le transport d'autres acides aminés, ce qui n'est pas négligeable. Pour le transport de la tyrosine, il n'y a pas eu de différences observées, ce qui est inattendu puisque le tryptophane et la tyrosine ont un même mode de transport.

Cela prouve tout de même que d'autres substances sont impliquées dans le TDAH et une fois établies, elles pourraient représenter dans le futur des alternatives thérapeutiques (65).

En outre, un **excès de sucres raffinés** peut également porter préjudice à la capacité d'apprentissage, de mémoire et peut être responsable d'une augmentation du **comportement agressif et agité** chez les enfants (60).

Même si aucune étude récente n'a exposé un lien direct entre le sucre et le TDAH, il est réputé que le sucre altère les fonctions cognitives au niveau du cerveau. Entre 1980 et 1990, des études dirigées sur l'implication du sucre dans le TDAH ont abouti à des conclusions très divergentes pouvant s'expliquer notamment par des limitations (taille des échantillons, durée de l'étude). La participation du sucre dans le TDAH reste donc pour le moment hypothétique.

## VI.2 Les carences en minéraux

Il a été démontré que les enfants TDAH avaient des déficiences en plusieurs minéraux et de ce fait, ces carences pourraient avoir un lien avec la survenue du trouble.

Dans la partie 4.3.1 des examens biologiques, nous avons évoqué que les enfants TDAH avaient un **taux bas de ferritine** (Konofal *et al.*, 2004). De plus, cette carence en fer était directement reliée aux symptômes TDAH. Également, nous avons abordé le **dosage de la TSH** avec l'étude de Saliha *et al.* (2016), qui nous a révélé une carence légère en iode chez les enfants TDAH.

Mais d'autres éléments sont aussi impliqués dans le trouble, notamment le zinc, le cuivre, le magnésium, le calcium et la vitamine, des éléments participant à la synthèse des catécholamines et au bon fonctionnement des neurotransmetteurs.

Khan en 2017 a étudié les taux plasmatiques de **zinc, de magnésium et de fer** chez 41 enfants TDAH en comparaison aux 41 enfants sains. Un faible taux de ces minéraux a été retrouvé chez les enfants TDAH, et ces taux étaient corrélés aux **symptômes d'inattention et d'impulsivité** sur une échelle d'évaluation.

Même si une telle association pourrait être établie, il n'est pas possible de conclure en une relation causale. En effet, ces taux pourraient également être influencés par d'autres facteurs (comme des infections, allergies) d'autant que les prises alimentaires individuelles, pouvant être à l'origine de carences, n'ont pas été prises en compte (66).

Les taux de cuivre et de zinc ainsi que le ratio cuivre/zinc ont été mesurés dans plusieurs études chez les enfants TDAH. Pour la majorité, les résultats sont en faveur d'un déficit en zinc associé à une augmentation du taux de cuivre.

Une récente étude conduite par Viktorinova *et al.* (2015) confirme ces anciens résultats. Pour cela, les taux plasmatiques ont été mesurés pour 58 enfants TDAH et 50 enfants sains (entre 6 et 14 ans). Les résultats montrent **un taux élevé en cuivre** en comparaison aux enfants sains. De plus, **un taux faible de zinc et un taux élevé du ratio zinc/cuivre** a été observé chez les enfants TDAH.

La réduction des taux en zinc est souvent la conséquence d'une élévation du cuivre du fait de la compétition dynamique entre ces deux éléments. En effet, en cas de déficience en zinc, le cuivre a tendance à s'accumuler dans le corps. Le métabolisme du cuivre est donc connecté à celui du zinc et, perturber leur lien pourrait être associé à des symptômes d'hyperactivité, des troubles d'apprentissages et de la dépression.

De plus, comme nous le montre la figure 8, le cuivre est un cofacteur de la DA pour la synthèse de la NAD. Un niveau optimal de cuivre et zinc est donc nécessaire pour le métabolisme et l'activité des neurotransmetteurs (67).

La vitamine D est essentielle à l'absorption intestinale du calcium, à l'homéostasie phosphocalcique et également au fonctionnement neuromusculaire. Elle occupe un rôle important

dans le fonctionnement cérébral en stimulant la neurogenèse dès le plus jeune âge. Elle pourrait être associée au TDAH.

Des études ont été largement menées entre l'association de la vitamine D et les pathologies psychiatriques (comme la dépression). Des chercheurs au Qatar (Goksugur *et al.*, 2014) ont conduit une étude incluant 90 patients entre 7 et 18 ans (60 TDAH et 30 témoins). Les taux sanguins de 25-OH vitamine D, calcium, phosphate et phosphate alcaline ont été relevés pour chaque enfant.

Les résultats des **taux de 25-OH vitamine D était significativement plus bas** chez les enfants TDAH (20,9 +/- 19,4 ng/mL) en comparaison aux sujets contrôles (34,9 +/- 15,4 ng/mL). De plus, les deux groupes n'ont pas indiqué de différences significatives des taux de calcium, phosphate et phosphate alcaline.

Le déficit en vitamine D pourrait donc contribuer à la survenue du TDAH. Malgré tout, il n'est pas possible de conclure si la déficience cause ou est le résultat du TDAH (les taux n'ont pas été relevés avant le diagnostic TDAH). De nombreux facteurs peuvent également affecter la vitamine D (comme le métabolisme calcique, l'alimentation) (68).

Bien que l'association de ces différents éléments et leurs concentrations faibles puissent contribuer à la survenue du TDAH, d'autres études seront nécessaires pour le confirmer.

### VI.3 L'exposition aux toxiques environnementaux et contaminants

Une association entre l'exposition aux métaux (plomb, cadmium, mercure), aux solvants aux pesticides, aux biphényles polychlorés ou à d'autres toxiques environnementaux pourraient influencer le développement du TDAH. (60)

Le **plomb, mercure et cadmium** sont des métaux lourds naturellement retrouvés dans l'environnement. Le plomb est connu pour être un neurotoxique, dangereux pour le développement neurologique de l'enfant. En ce qui concerne le mercure (neurotoxique et néphrotoxique), il est retrouvé principalement dans les amalgames dentaires et dans la consommation de poissons. Quant au cadmium, ce métal est particulièrement préoccupant, en raison de sa toxicité sur le squelette, son action néphrotoxique et cancérigène, mais une incertitude quant à sa neurotoxicité sur le développement réside toujours.

Une étude cas témoin (Kim *et al.*, 2013) a révélé l'existence d'un lien entre l'exposition à ces métaux lourds et la survenue du TDAH à proximité d'un ancien site de raffinerie de plomb. Pour cela, 71 enfants TDAH (entre 5 et 12 ans) et 58 contrôles non atteints de TDAH ont été recrutés, et classés notamment en fonction de leur âge et du lieu de résidence (à proximité du site ou en dehors). Des prélèvements sanguins du plomb, mercure et cadmium ont été effectués et analysés.

La **concentration sanguine du plomb s'est confirmée être plus élevée** chez les enfants entre 5 et 8 ans à proximité du site et elle a été associée avec un plus gros risque de TDAH. En effet, pour les 27 cas TDAH situés à proximité du site, la concentration de plomb était de 1,89 µg/dL (témoins étant à 1,51 µg/dL), alors que pour les 44 cas de TDAH résidants en dehors du site, la concentration était de 1,02 µg/dL (témoins étant à 0,97 µg/dL). Néanmoins, il n'y a pas eu de différence significative concernant les concentrations sanguines de mercure et cadmium, ne révélant pas d'association avec le TDAH.

L'étude ayant un petit échantillon et une faible exposition en mercure, justifie la nécessité d'études supplémentaires pour confirmer une telle association. De même, pour le cadmium, où les taux d'exposition étaient très bas dans cette étude, la méthodologie semble moins bien adaptée (la mesure urinaire étant un meilleur marqueur). Néanmoins, les enfants qui vivent à proximité de zones toxiques ont un plus grand risque de développer des effets neurodéveloppementaux (69).

Au cours de la grossesse, le fœtus est particulièrement vulnérable à l'exposition aux toxiques environnementaux. En effet, l'exposition prénatale est directement reliée à l'exposition maternelle et les contaminants peuvent traverser la barrière placentaire pour atteindre le fœtus. De même, durant les premières années de vie, la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) de l'enfant est particulièrement immature et métabolise moins bien les toxiques à éliminer (70). Ainsi, il a été supposé qu'une exposition aux toxiques environnementaux durant la période prénatale et postnatale peut perturber l'expression des neurotransmetteurs et leurs récepteurs, contribuant ainsi au TDAH (60).

Notamment **la nicotine**, qui après être entrée dans la circulation sanguine fœtale, se lie aux récepteurs à l'acétylcholine et influence l'expression de plusieurs neurotransmetteurs, incluant l'acétylcholine, la DA, NAD, adrénaline et sérotonine.

Une étude (Desrosiers *et al.*, 2013) s'est intéressée à l'association entre l'exposition prénatale au tabac et le comportement d'enfants d'âge scolaire, co-exposés à des contaminants environnementaux. Il a été également suggéré que le tabagisme prénatal et les troubles du

comportement étaient intensifiés en cas de co-exposition au plomb (71). Un échantillon de 271 enfants Inuits étaient inclus dans l'étude de cohorte où 80% des mères avaient fumé pendant la grossesse, et 33% après la grossesse. L'exposition aux contaminants a été évaluée à partir d'un échantillon du cordon ombilical (pour obtenir les concentrations en plomb, en mercure et en biphényles polychlorés).

Sur une échelle d'évaluation, les enfants ayant des mères fumeuses au cours de la grossesse ont un score plus élevé de problèmes comportementaux, d'attention, de comportement agressif, de transgression et **un plus gros risque de comportement caractéristique du TDAH** selon les critères de diagnostic. Les résultats sont inchangés pour les enfants ayant de hauts taux de plomb et ceux ayant des faibles taux. Ils n'étaient pas exacerbés par une co-exposition aux contaminants environnementaux (71).

Un autre toxique incriminé est le **bisphénol A (BPA)**, un produit chimique largement utilisé dans le monde. En effet, il est retrouvé dans des fabriques de plastiques polycarbonates et des résines époxy, et également dans de nombreux produits (comme par exemple les revêtements de boîtes métalliques alimentaires, les bouteilles d'eau), la principale source de contamination étant par ingestion d'aliments ou de boissons contenant du BPA. Plusieurs inquiétudes concernent l'association entre le BPA et le développement de troubles neurobiologiques chez l'enfant, étant donné que la quantité de BPA a été corrélée à des modifications dans la transmission dopaminergique.

Dans l'étude de Tewar *et al.*, dirigée en 2016, les chercheurs examinent l'association entre la concentration urinaire en BPA et le TDAH. De plus, en raison de ses propriétés perturbatrices du système endocrinien et des effets agonistes sur les récepteurs aux œstrogènes, ils ont également étudié si l'association diffère selon le sexe du patient. Pour cela, 460 enfants entre 8 et 15 ans ont été recrutés, et un échantillon urinaire a été récolté. Un entretien diagnostique a été réalisé pour définir la présence du TDAH au moment où les tests ont été effectués.

Au total, 7,1% des enfants répondaient au critère de diagnostic TDAH. Les enfants qui avaient des concentrations de BPA égales ou supérieures à la médiane (3,9 µg/L) de l'échantillon avaient une prévalence plus élevée des critères de satisfaction pour le TDAH (**11,2 %**). Seulement 2,9% des enfants situés en dessous de la médiane avaient le TDAH. Les résultats indiquent que le risque de TDAH était **cinq fois plus élevé** chez les enfants présentant des taux urinaires élevés de BPA. De plus, l'association s'est révélée encore plus forte pour les **symptômes inattentifs** en comparaison aux symptômes hyperactifs-impulsifs (72).

Concernant le sexe, l'association avec le BPA était plus importante chez les garçons que les filles. En effet, les garçons ayant des concentrations urinaires en BPA au-dessus de la médiane, étaient 11 fois plus susceptibles d'avoir un TDAH, alors que pour les filles, les résultats étaient plus faibles, et non significatifs. Mais, les chercheurs précisent que la taille réduite de l'échantillon n'était pas adaptée pour détecter une telle association et d'autres études seront donc nécessaires pour affirmer ces premiers résultats (72).

La recherche de facteurs étiologiques du TDAH a également conduit à suspecter les pesticides, et au vu de la consommation croissante de **pyréthriinoïdes**, ce pesticide est aujourd'hui placé au premier rang.

Dû aux préoccupations grandissantes des conséquences néfastes sur la santé, une récente étude (Wagner-Shuman *et al.*, 2015) a fait le lien entre l'utilisation de ce pesticide domestique largement employé, avec des enfants TDAH. En réalité, les pyréthriinoïdes, considérés comme sûrs, sont des pesticides de plus en plus utilisés comme antiparasitaire, mais tout autant dans l'agriculture. De plus, ces pesticides pourraient aussi provoquer des anomalies dans le système dopaminergique et par conséquent augmenter le risque de survenue du TDAH. Les données ont été étudiées sur 687 enfants entre 8 et 15 ans. L'exposition aux pesticides a été estimée grâce à la concentration urinaire de l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-BPA), un métabolite commun à plusieurs pesticides et bien détecté. La présence du TDAH était déterminée à l'aide d'un questionnaire parental.

L'étude rapporte une association entre l'exposition au pyréthriinoïde et le TDAH, surtout en ce qui concerne les scores d'hyperactivité et d'impulsivité, plutôt que d'inattention. En effet, quand le taux urinaire en 3-BPA est détectable (moyenne 1,14 µg/L), le **risque de survenue du TDAH est doublé**. Par ailleurs, l'association était plus forte chez les garçons que chez les filles. Les garçons avec un taux urinaire de 3-BPA détectable étaient trois fois plus susceptibles d'avoir le TDAH en comparaison à ceux en dessous du taux détectable. De plus les symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité ont augmenté de 50% lorsque les taux de 3-BPA étaient multipliés par 10 chez les garçons. Concernant les filles, les résultats étant non significatifs, le biomarqueur n'a pas pu être associé à une augmentation du diagnostic ou des symptômes TDAH.

Les résultats de cette étude devront être répliqués avec d'autres méthodes pour évaluer le lien de causalité des pesticides sur le trouble, ce qui pourrait avoir un grand impact sur la santé publique (73).

## VI.4 L'exposition aux médias

C'est un fait relativement connu : l'implication des médias électroniques dans le développement de l'enfant n'est pas anodine. En effet, il a été démontré qu'une exposition précoce à **la télévision ainsi que les jeux vidéo provoquent des troubles d'attention** chez les enfants avant 7 ans. Cela peut être expliqué par le fait que regarder la télévision a un rôle excitant et va empêcher l'enfant de se consacrer à d'autres activités stimulant la concentration et l'attention (60).

Une étude de Swing *et al.* de 2010 a d'ailleurs confirmé cette association. A l'aide d'un échantillon de 1323 enfants (de 8 à 11 ans) évalués sur une période de treize mois, les habitudes télévisuelles et le temps consacré aux jeux vidéo ont été rapportés (pour les parents, les enfants, les enseignants). Les données concernant les problèmes d'attention ont été recueillies auprès des enseignants.

Au total, la durée moyenne de visionnage correspond à **4,26 heures par jour** alors que l'APA recommande de passer au maximum **deux heures par jour**. Les enfants ayant passé plus de deux heures par jour ont **1,5 à 2 fois plus de risques** d'avoir des problèmes d'attention (74).

De nos jours, l'exposition aux téléphones cellulaires est de plus en plus répandue chez les jeunes enfants. L'utilisation par les femmes enceintes est également préoccupante. Une étude de Hozefa Arfakhsad Divan *et al.* datant de 2010, a observé les problèmes causés par l'utilisation du téléphone portable au cours de la grossesse puis au cours des sept premières années de l'enfant.

Les enfants jusqu'à l'âge de 7 ans ayant été exposés aux téléphones cellulaires au niveau prénatal et postnatal ont une probabilité plus élevée de développer des problèmes de comportement (dont de l'hyperactivité) par rapport aux enfants non exposés. Sur 28 745 enfants examinés, plus de **10%** ont été exposés au cours de la grossesse au moins quatre fois par jour au téléphone portable et **48,5%** des mères avaient le téléphone portable allumé constamment. L'odds ratio pour les problèmes de comportements **était plus élevé pour les enfants ayant une exposition pré et postnatale aux téléphones** en comparaison aux enfants non exposés (odds ratio ajusté de 1,5).

Le lien entre l'utilisation du téléphone portable et les problèmes comportementaux n'est pas actuellement connu, néanmoins une théorie soutient que l'utilisation du téléphone conduit à une augmentation de la sécrétion de mélatonine, provoquant ainsi l'inhibition de la sécrétion de l'hormone de libération des gonadotrophines affectant le métabolisme des stéroïdes (synthèse des ovaires et progestérones) pouvant affecter le développement neuronal du fœtus. (75).

<b>Facteurs de risques</b>	<b>Mécanismes</b>
<b>Facteurs alimentaires et carences</b>	
<b>Hypersensibilité alimentaire et/ou aux additifs</b>	Augmente les médiateurs inflammatoires dans le sang, et libération non IgE dépendante
<b>Carence en phospholipides</b>	Altération de la structure et du fonctionnement neuronal
<b>Carence en AGE oméga-3</b>	Diminution de la transmission des neurotransmetteurs Altération de la plasticité neuronale
<b>Carences en acides aminés</b>	Diminue la production de neurotransmetteurs
<b>Carences en minéraux</b>	Altère la transmission des catécholamines
<b>Exposition aux toxiques environnementaux</b>	
<b>Métaux lourds, solvants, pesticides, toxiques environnementaux</b>	Perturbe les neurotransmetteurs et les fonctions neuromodulatrices
<b>Exposition aux médias électroniques</b>	
<b>Télévision, jeux vidéo</b>	Mécanisme inconnu Sur stimulation conduisant à des troubles de l'attention
<b>Téléphone portable</b>	Mécanisme inconnu Exposition pré et post natale augmente les symptômes TDAH

Tableau III : Les facteurs de risques du TDAH, adapté de Pellow et al. (69)

## VII Épidémiologie

Il est assez complexe de déterminer la prévalence du TDAH de manière exacte, du fait de la divergence des critères de diagnostic et également de l'irrégularité de l'accès aux soins (18).

### VII.1 Les facteurs de prévalence

#### - **Âge moyen des symptômes :**

Le niveau maximal de symptômes est atteint entre **6 et 12 ans**, ce qui implique la nécessité d'être extrêmement vigilant à cette période qui correspond aux années d'école primaire où se déroule la majorité de l'apprentissage. En moyenne, dans une classe primaire de 20 enfants, un enfant est atteint de TDAH (17).

Il est estimé que **70%** des enfants diagnostiqués avec le TDAH gardent des symptômes conséquents à l'adolescence et **la moitié** auront des déficiences à l'âge adulte (18).

#### - **Sexe ratio :**

A âge égal, les enfants de **sex masculin** sont deux fois plus susceptibles d'être diagnostiqués que les enfants de sexe féminin (18). Ce constat peut être expliqué par le fait que les garçons, plus aisément diagnostiqués, manifestent d'avantage de symptômes hyperactifs, alors que les filles démontreront plutôt des symptômes d'inattention (18).

Par ailleurs, l'étude longitudinale européenne ADORE (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder Observational Research in Europe*) a réalisé une recherche observationnelle, et naturaliste sur le TDAH par sexe dans dix pays d'Europe. L'analyse sur 24 mois contenait un échantillon de base de 1478 enfants (15,7% de filles et 84,3% de garçons) entre 6 et 18 ans.

Effectivement, moins de filles TDAH sont répertoriées. Les garçons et les filles sont apparus comme ayant des niveaux similaires de trouble (apparition des symptômes, types de symptômes, durée). Néanmoins, les filles, étant plus actives socialement que les garçons,

manifestent des symptômes plus **émotionnels**. L'échantillon de base étant plus élevé en garçons peut soutenir l'hypothèse que les **filles sont sous-diagnostiquées** (76).

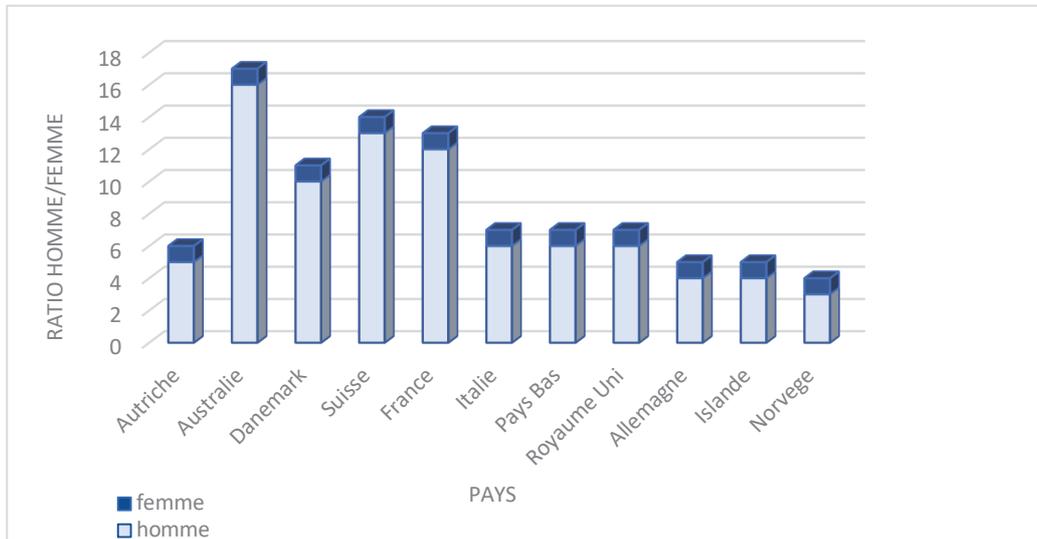


Figure 9 : Ratio homme-femme chez l'enfant et l'adolescent dans les différents pays européens, adapté de l'ADHD institute (72)

- **Sous type :**

Une méta-analyse a permis d'analyser les sous-types prédominants du TDAH à partir des critères du DSM-IV. Sur une base de 86 études d'enfants et adolescents, le sous-type **inattentif** est le plus commun dans l'échantillon de 6 à 12 ans (77).

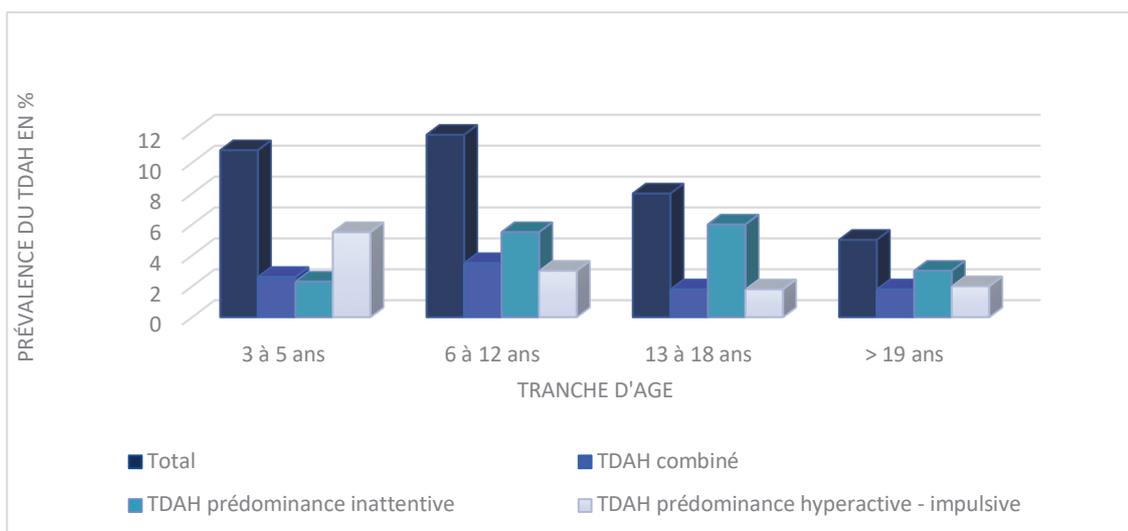


Figure 10: Histogramme représentant la prévalence des différents sous-types en fonction de l'âge, adapté de l'ADHD institute (78)

## VII.2 Les données épidémiologiques en France

La prévalence des cas de TDAH reste relativement stable depuis les 30 dernières années. Cependant, les enfants sont plus souvent diagnostiqués qu'autrefois mais cela s'explique par l'évolution des méthodes de diagnostic, et non par l'augmentation du nombre de cas (19).

L'étude de Lecendreux *et al.* en 2011 donne une estimation de la prévalence du TDAH en France chez les enfants de 6 à 12 ans. L'échantillon a été sélectionné en décembre 2008 par la compagnie IDDEM, un cabinet spécialisé dans les enquêtes téléphoniques épidémiologiques. Sur 18 millions de numéros téléphoniques, 7912 ont été choisis au hasard. Parmi les 4 186 familles répondant aux caractéristiques de l'enquête, **1012** ont été recrutées. Les familles ont reçu un questionnaire établi à partir des critères de diagnostic du DSM-IV-TR, portant sur la situation familiale, les performances scolaires, les symptômes du TDAH, les troubles associés et sur toutes les autres particularités liées au TDAH (perturbation du sommeil, utilisation de la supplémentation en fer, habitudes alimentaires, antécédents de TDAH) (14, 79).

Il en résulte une prévalence de **3,5% en France**. Plus particulièrement, parmi les 36 enfants atteints de TDAH, **46,5%** des enfants ont un TDAH avec prédominance « **trouble de l'attention** », **35,9%** ont un TDAH avec prédominance « **hyperactivité-impulsivité** », et **17,6%** présentent un trouble **combiné**. Les enfants ayant reçu un traitement représentaient **36,5%** des TDAH ainsi que **2,2%** non atteints TDAH. De plus, la prévalence du TDAH s'est révélée être plus élevée chez les **garçons** que chez les filles (4,7% contre 2,2%), et ces enfants étaient plus susceptibles d'avoir un **autre membre** de la famille également atteint (22% contre 4,2%) (14, 79).

Néanmoins, plusieurs enfants, déjà traités pour leur trouble, n'ont pas pu répondre aux critères définis lors de l'entretien. En incluant ces enfants dans l'échantillon final, la prévalence augmente à **5,6%** (79).

Concernant la comorbidité avec le TDAH, le **trouble des conduites et le TOP étaient plus fréquemment associés** chez les enfants ayant un TDAH comparés aux enfants sans TDAH.

Les enfants TDAH ont également montré un risque élevé **d'échec scolaire**, impliquant des difficultés d'apprentissage, le risque de redoubler une année, et d'être en dessous du niveau scolaire

attendu. En effet, les enfants TDAH présentaient **10 fois** plus de risque en comparaison aux enfants non TDAH (79).

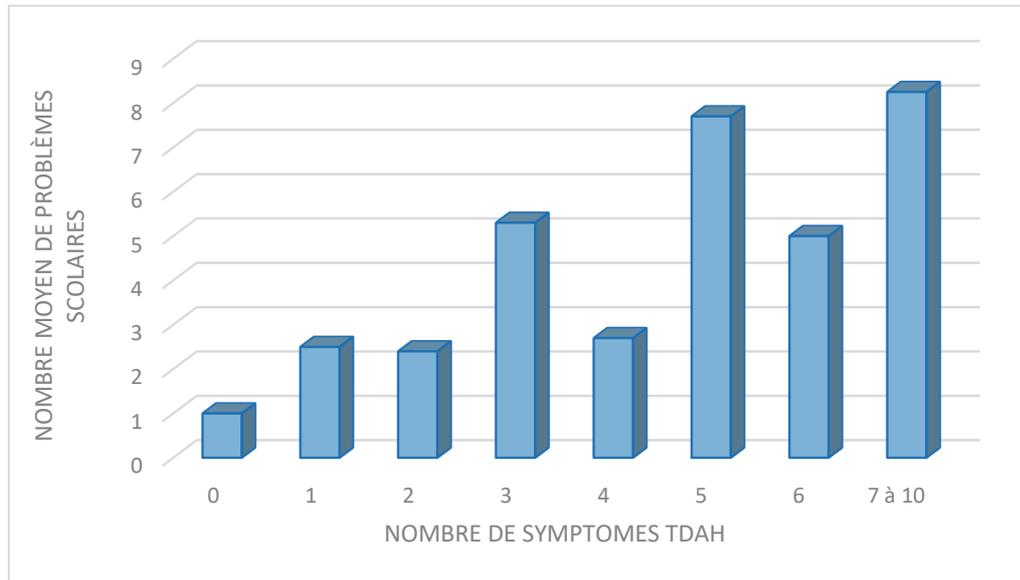


Figure 11 : Nombre moyen de problèmes scolaires en fonction du nombre de symptômes de TDAH, adapté de Lecendreux (79)

Comme nous pouvons l'observer sur le diagramme ci-dessus, le nombre de symptômes va être prédictif des difficultés scolaires, et **plus le nombre de symptômes est grand, plus le risque d'échec scolaire augmente.**

En effet, le nombre moyen de problèmes scolaires chez les enfants ayant un ou deux symptômes du TDAH est le double du nombre d'enfants n'en ayant aucun. Même si ces enfants ne sont pas diagnostiqués avec le TDAH, ils doivent rester étroitement surveillés (79).

### VII.3 Les données épidémiologiques internationales

#### VII.3.1 Aux États-Unis

Actuellement aux États-Unis, la prévalence des patients TDAH est en forte augmentation, puisque de plus en plus de personnes y sont diagnostiquées.

La récente étude menée en 2016 aux États-Unis par la NSCH (*National Survey of Children's Health*, l'enquête nationale sur la santé des enfants) a pu déterminer la prévalence des enfants

TDAH entre 2 et 17 ans. Il s'agit d'une enquête transversale collectant des informations sur la santé des enfants auprès des parents par des questionnaires en ligne ou par courrier (80).

Les résultats montrent que **6,1 millions** (9,4%) d'enfants américains entre 2 et 17 ans avaient déjà reçu un diagnostic TDAH par un médecin ou un organisme de santé. Parmi ces enfants, **9,6%** étaient âgés de 6 à 11 ans (2,4 millions). Actuellement **5,4 millions d'enfants ont le TDAH**, dont **2,2 millions** d'enfants ont entre 6 et 11 ans (**8,9%**). Dans l'échantillon d'enfants TDAH, 14,5% ont été signalés comme ayant un TDAH sévère, 43,7% ont un TDAH modéré, et 41,8% correspondent à un TDAH léger. Au moins deux tiers (63,8%) ont un trouble mental associé, ou émotionnel, ou bien comportemental (trouble des conduites étant le type le plus rapporté).

Environ les deux tiers des enfants TDAH actuels ont un traitement pour leur trouble (62%), représentant **5,1%** des enfants aux États Unis (3,3 millions d'enfants) (80).

De plus, il a également été remarqué, que les enfants vivants en **milieu rural** étaient moins susceptibles d'avoir reçu un diagnostic de TDAH (seulement **30%**), en comparaison aux enfants des milieux urbains. Cette différence peut s'expliquer par la distribution de la démographie en milieu rural et par le fait que les services de santé sont plus limités dans ces zones (80).

### **VII.3.2 Dans le monde**

Les estimations mondiales de la prévalence du TDAH sont très hétérogènes. La méta-analyse de 2007 par Polanczyk *et al.* a permis de traiter les études de prévalence du TDAH dans le monde entier sur une période de 27 ans pour des sujets de moins de 18 ans.

Les publications de janvier 1978 jusqu'à décembre 2005 ont été sélectionnées, soit un total de 102 études (32 en Amérique du Nord, 32 en Europe, 15 en Asie, 9 en Amérique du sud, 6 en Océanie, 4 en Moyen-Orient, 4 en Afrique) équivalentes à 171 756 sujets.

### Localisation géographique

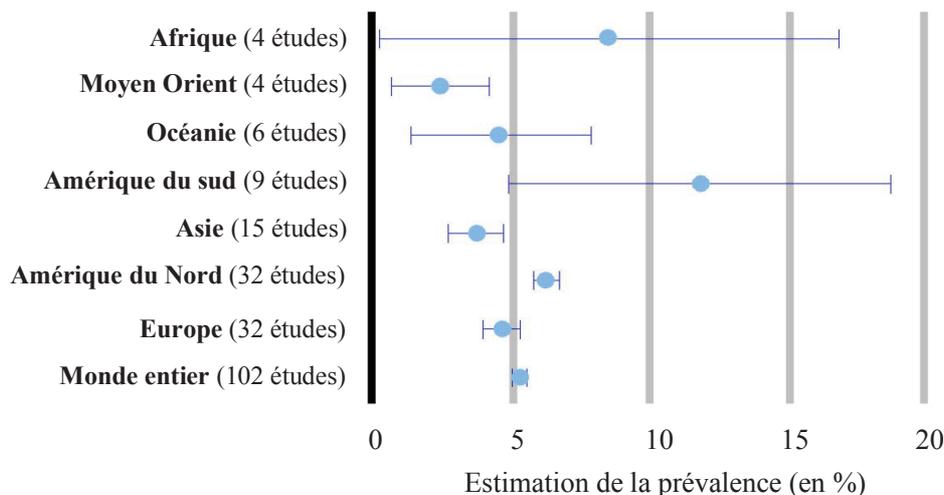


Figure 12: Résultats des études de prévalence en fonction du pays d'origine, adapté de Polanczyk (81)

La prévalence mondiale a été estimée à **5,29%** et la grande variabilité des pourcentages peut s'expliquer par le fait que les différentes études n'utilisent pas les mêmes caractéristiques méthodologiques (la zone géographique n'intervenant pas dans les variabilités).

Il n'y a pas eu de différences significatives de prévalence entre l'Amérique du Nord et l'Europe, toutefois les différences sont à noter concernant les critères de diagnostic (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, CIM-10). En effet, les études basées sur les critères DSM-III-R ou CIM-10 ont des prévalences plus faibles que celles qui ont utilisé les critères du DSM-IV. De plus, les études ont des taux variables en fonction de la source d'information (sujets, parents, enseignants) (81).

Pour parvenir à avoir une idée plus précise de la prévalence dans le monde, nous avons sélectionné 51 pays du monde, à partir de l'étude de Polanczyk et Jensen (2008). Le tableau ci-dessous estime la prévalence entre 2000 et 2007, en précisant la méthodologie employée (critère de diagnostic, source d'information si précisée) ainsi que l'âge de l'échantillon dans l'étude correspondante au pays (82).

Les taux sont très variables d'un endroit à un autre du globe. Des enquêteurs présumant que les différentes attitudes culturelles concernant l'interprétation du comportement peuvent être responsables de différences dans les estimations de la prévalence (78). D'autres experts ont émis

l'hypothèse que ces variations s'expliquent par des divergences dans les définitions du trouble. En les homogénéisant, cela permettrait de réduire ces écarts de prévalence (81).

Pays	Prévalence	Tranche d'âge	Critères diagnostique	Enquêteurs	Auteurs
Afrique du sud	19,7	6–15	DSM-IV	Enseignants	Meyer, <i>et al.</i> (2004)
Angleterre	11,2	5–6	DSM-IV	Enseignants	Merrell and Tymms (2001)
Angleterre et Ecosse	2,4	5–15	DSM-IV	-	Goodman, <i>et al.</i> (2000)
Angleterre et Pays de Galles	5,7	5	DSM-IV	-	Kuntsi, <i>et al.</i> (2004)
Australie	7,5	6–17	DSM-IV	Parents	Graetz, <i>et al.</i> (2001)
Australie	0,4	9–17	DSM-III-R	Parents	McKelvey, <i>et al.</i> (2002)
Bangladesh	2	5–10	ICD-10	Parents	Mullick and Goodman (2005)
Brésil	17,9	1ère année	DSM-IV	Enseignants	Guardiola, <i>et al.</i> (2000)
Brésil	26,8	6–15	DSM-IV	Enseignants	Vasconcelos, <i>et al.</i> (2003)
Brésil	1,8	7–14	DSM-IV	-	Fleitlich-Bilyk and Goodman <i>et al.</i> (2004)
Brésil	0,9	5–14	DSM-IV	-	Goodman, <i>et al.</i> (2005)
Brésil	13	6–12	DSM-IV	-	Fontana, <i>et al.</i> (2007)
Canada	3,3	14–17	DSM-III-R	Parents	Romano, <i>et al.</i> (2001)
Colombie	20,4	4–17	DSM-IV	-	Cornejo, <i>et al.</i> (2005)
Corée	0,9	7–12	DSM-IV	-	Yoo, <i>et al.</i> (2005)
Ecosse	0,9	15	DSM-IV	Sujets	West, <i>et al.</i> (2003)
Emirats Arabes Unis	0,9	6–18	DSM-IV	-	Eapen, <i>et al.</i> (2003)
Espagne	3,1	6–15	DSM-III-R	Parents	Pino and Mojarro-Praxedes (2001)
Etats Unis	15,7	7, 10, 13	DSM-III-R	Parents	Loeber, <i>et al.</i> (2001)
Etats Unis	16,1	1ère à la 5ème année	DSM-IV	-	Rowland, <i>et al.</i> (2001)
Etats Unis	2,6	9–17	DSM-IV	-	Angold, <i>et al.</i> (2002)
Etats Unis	11,8	Maternelle à la 5ème année	DSM-IV	Parents	Bussing, <i>et al.</i> (2002)

Etats Unis	23,4	9-17	DSM-IV	-	Kurlan, <i>et al.</i> (2002)
Etats Unis	6,3	14-16	DSM-IV	Sujets	Tercyak, <i>et al.</i> (2002)
Etats Unis	2,9	9-13	DSM-IV	Parents	Owens and Hoza (2003)
Etats Unis	6,2	7-18	DSM-IV	-	Neuman, <i>et al.</i> (2005)
Ethiopie	1,5	5-15	DSM-III-R	Parents	Ashenafi, <i>et al.</i> (2001)
Grande-Bretagne	2,2	5-15	DSM-IV	-	Ford, <i>et al.</i> (2003)
Grande-Bretagne	6,7	7-8	DSM-III-R	Parents	McArdle, <i>et al.</i> (2004)
Grèce	6,5	7	DSM-IV	-	Skounti, <i>et al.</i> (2006)
Majorque	4,6	6-11	DSM-IV	Parents et enseignants	Cardo, <i>et al.</i> (2007)
Inde	0,9	4-11	CIM-10	-	Malhotra, <i>et al.</i> (2002)
Inde	1,6	0-16	ICD-10	-	Srinath, <i>et al.</i> (2005)
Iran	12,3	5-6	DSM-IV	Parents	Hebrani, <i>et al.</i> (2007)
Irlande	3,7	12-15	DSM-IV	-	Lynch, <i>et al.</i> (2006)
Italie	7,3	6-7	DSM-IV	Enseignants	Mugnaini, <i>et al.</i> (2006)
Italie	1,38	6-12	DSM-IV	-	Zuddas, <i>et al.</i> (2006)
Pays-Bas	3,7	6-8	DSM-IV	Parents	Kroes, <i>et al.</i> (2001)
Porto Rico	3,7	7-17	DSM-IV	Parents et sujets	Canino, <i>et al.</i> (2004)
Qatar	9,4	6-12	DSM-IV	Enseignants	Bener, <i>et al.</i> (2006)
République du Congo	5,6	7-9	DSM-IV	Enseignants	Kashala, <i>et al.</i> (2005)
Russie	1,3	7-14	CIM-10	-	Goodman, <i>et al.</i> (2005)
Sud de Taiwan	7,5	13-15	DSM-IV	-	Gau, <i>et al.</i> (2005)
Suède	5,4	8-9	DSM-III-R	Parents	Larsson, <i>et al.</i> (2000)
Suède	3,7	7	DSM-III-R	-	Kadesjo and Gillberg (2001)
Thaïlande	6,5	6-14	DSM-IV	-	Benjasuwantep, <i>et al.</i> (2002)
Thaïlande	5,1	8-11	DSM-IV	-	Wacharasindhu and Panyyayong (2002)
Turquie	8,1	6-15	DSM-IV	Parents ou enseignants	Ersan, <i>et al.</i> (2004)
Ukraine	19,8	10-12	DSM-IV	Parents	Gadow, <i>et al.</i> (2000)
Venezuela	7,1	6-12	DSM-IV	-	Montiel-Nava, <i>et al.</i> (2002)
Venezuela	10,1	3-13	DSM-IV	Parents	Montiel-Nava, <i>et al.</i> (2003)

Tableau IV : Prévalence du TDAH entre 2000 et 2007 dans différents pays du monde (82)

## VII.4 Les obstacles aux soins

Depuis quelques années, les estimations de la prévalence d'enfants diagnostiqués TDAH ont augmenté dans le monde entier. Cet accroissement peut être dû à une amélioration de l'identification du trouble, et/ou une prise de conscience dans la population générale, et/ou encore une amélioration de l'accès aux traitements. Cependant le TDAH reste encore sous-estimé et sous-diagnostiqué dans de nombreux pays.

Des données du Royaume-Unis révèlent qu'au moins la moitié des enfants ne sont pas diagnostiqués et traités (83).

Concernant le nombre de prescriptions de médicaments psychostimulants, celui-ci a tout de même augmenté, mais il reste encore insuffisant face aux données épidémiologiques. Les médias ainsi que la société expriment beaucoup de préoccupations, ce qui peut expliquer le ralentissement notable ces dernières années (83).

Plusieurs obstacles en sont la cause, comme **l'identification des besoins, l'accès aux soins** et les **facteurs socio-démographiques** (sexe féminin, âge adulte, origine ethnique africaine, résidence rurale, niveau socio-économique bas).

Il est donc important d'augmenter la connaissance auprès du public et des professionnels de santé, et d'en modérer la stigmatisation (83).

## VII.5 Le coût du TDAH

L'impact du TDAH sur la vie des enfants est considérable. Que cela concerne l'accès à la santé, la famille, les dépenses, l'éducation ou encore la criminalité, il représente **un coût individuel et social** (83).

Aux États-Unis, le coût total annuel est estimé entre **143 et 266 milliards de dollars**. Le coût sociétal étant multifactoriel, comme le montre la figure 13, avec cependant une plus grande part de dépenses pour le système de santé ainsi que pour l'éducation de l'enfant (83).

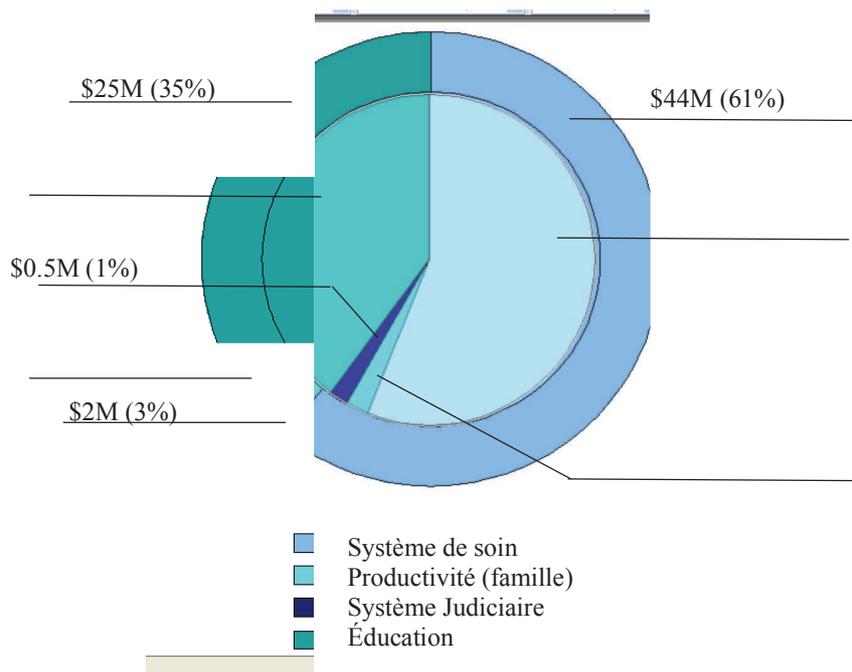


Figure 13 : Les coûts annuels du TDAH aux États Unis par secteur, adapté de Doshi et al. (83)  
M= Milliard

Alors qu'en Angleterre, la *National Health Service* (2006) a estimé le coût à environ **23 millions de livres** pour la visite initiale d'un spécialiste, et **14 millions de livres** pour le suivi annuel des soins. En 2012, environ **78 millions de livres** concernaient le coût des médicaments. Le coût annuel (2010) des services sociaux et de l'éducation représente **670 millions de livres** (83).

Des études longitudinales de suivi entre 11 et 22 ans ont été réalisées en Angleterre, à partir d'un échantillon d'enfants de 3 ans à risque TDAH (100 sujets) et d'enfants sains (88 contrôles). Après avoir atteint les 14-15 ans, le coût associé au service de soin a pu être identifié.

Ce coût était **17,6 fois** plus élevé que pour un enfant sans risque. Plus précisément, il représentait 562 dollars par enfant hyperactif contre 30 dollars par enfant sain.

De plus, en analysant le groupe TDAH, le coût était plus élevé pour les sujets de **sex masculin** et ceux ayant une comorbidité associée des **troubles des conduites**.

Ces coûts, plus importants chez l'enfant et adolescent, diminuent toutefois à l'âge adulte (83, 84).

Cependant, plus le diagnostic est tardif, plus les coûts seront élevés : en effet, une personne non diagnostiquée avant l'âge adulte représentera un coût supplémentaire de **13 608 euros** de plus que ses frères et sœurs (83).

## VIII Traitement pharmacologique

Une fois le diagnostic posé par un spécialiste, la prise en charge doit ensuite s'adapter au cas par cas, en fonction des symptômes de l'enfant et de leurs intensités. Une prise en charge **précoce** sera de meilleure efficacité.

Après échec de la prise en charge **non médicamenteuse** par thérapies individuelles (mesures psychologiques, comportementales, éducatives et sociales), un traitement médicamenteux pourra alors être initié en deuxième intention (85).

Depuis plus de 60 ans, les psychostimulants ont été la thérapie de référence dans le TDAH. Environ **75-80%** des enfants TDAH en bénéficient, le méthylphénidate étant le traitement de choix (18).

### VIII.1 Le méthylphénidate

C'est la molécule la plus largement utilisée en première ligne de traitement, du fait de son efficacité et de sa tolérance à court et moyen terme. Le méthylphénidate est la principale molécule, prescrite en **première intention** lors de l'instauration d'un traitement pharmacologique pour le TDAH (86).

Pour rappel, la synthèse du méthylphénidate a été réalisée par Leandro Panizzon au laboratoire Ciba à Bâle en 1944, et il a été commercialisé pour la première fois en **1954** sous le nom de Ritaline® (87). En France, le méthylphénidate a été disponible en 1959 sur le Vidal, et la première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été délivrée de **1975 à 1986** pour le traitement de la psychoasthénie et des troubles hyperkinétiques de l'enfant (87). L'AMM de la Ritaline® pour les « troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de six ans sans limite d'âge supérieur » date du **31 juillet 1995** (88).

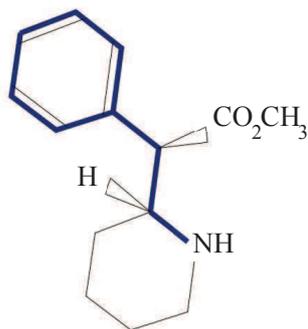
Le méthylphénidate améliore les symptômes du TDAH (inattention, hyperactivité, impulsivité), mais aussi les interactions sociales, et les performances scolaires.

Bien qu'il ne guérisse pas le trouble, il a l'avantage de diminuer l'intensité mais aussi l'impact des symptômes dans le temps et leur durée (86).

### VIII.1.1 Le mécanisme d'action

Le méthylphénidate (méthyl-2-phényl-2-acétate), utilisé **sous forme de sel** (chlorhydrate de méthylphénidate) est un dérivé de la pipéridine, et possède une structure chimique partiellement similaire à celle des **amphétamines**. C'est un mélange racémique composé de 1:1 d-méthylphénidate (d-MPH) et de l-méthylphénidate (l-MPH), étant pour ce dernier pharmacologiquement inactif. Les effets thérapeutiques sont donc dus à la **forme d-énantiomère** (89).

(d) - R,R - Méthylphénidate



(d) - S - Amphétamine

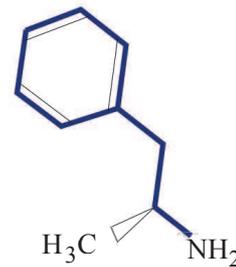


Figure 14: Similarités des structures chimiques entre le méthylphénidate et l'amphétamine (90)

Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central, **sympathomimétique d'action centrale indirecte** (89). Il exerce un effet **inhibiteur sur la recapture des monoamines** (DA, NAD) par **blocage du DAT et du NET**, ayant pour résultat **d'augmenter la concentration** dans la fente synaptique et extrasynaptique de la DA et NAD (87, 91).

Mais l'effet calmant retrouvé chez l'enfant TDAH constitue toujours une énigme sur le plan pharmacologique (87).

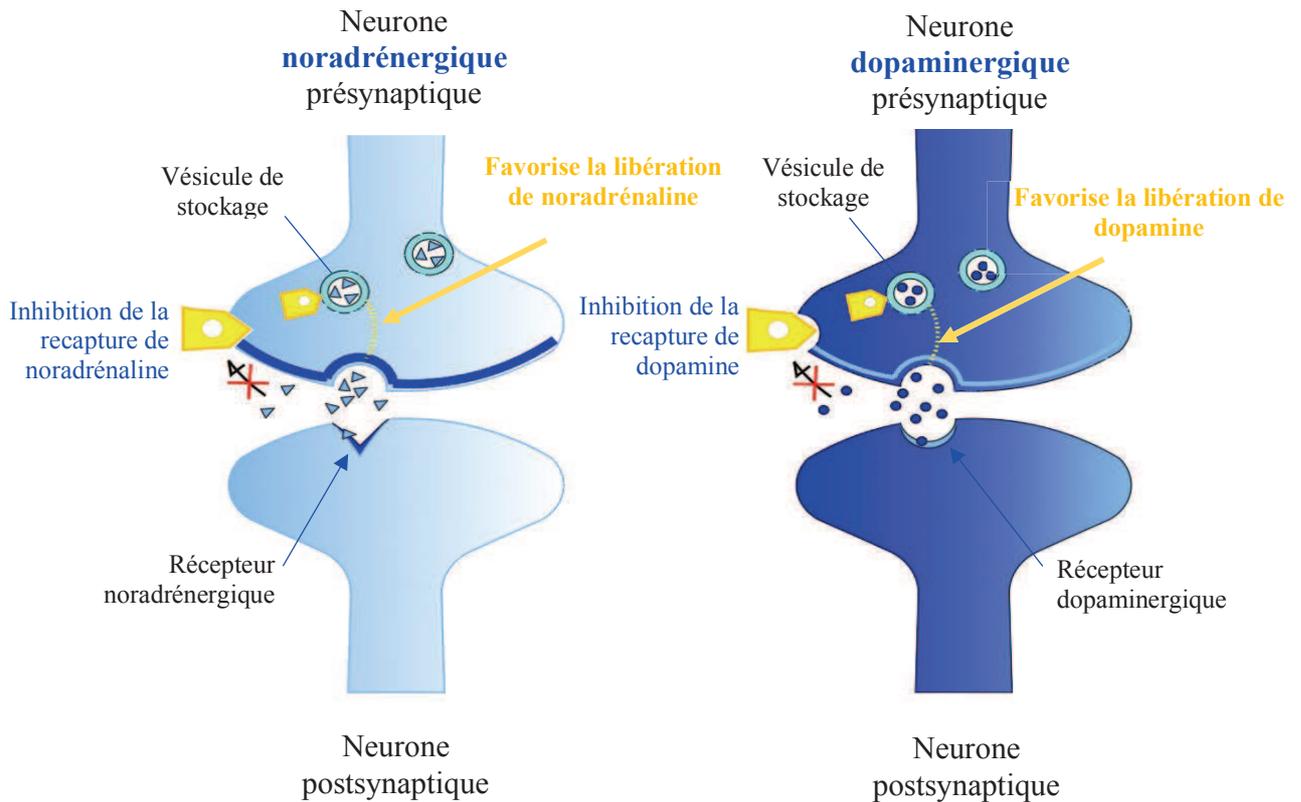


Figure 15 : Mécanisme d'action du méthylphénidate au niveau des neurones dopaminergiques et noradrénergiques

### VIII.1.2 La pharmacocinétique

L'absorption orale, par voie digestive, du méthylphénidate est **rapide** et importante. Néanmoins, la biodisponibilité systémique est faible (**d'environ 30%**) dû à un important effet de premier passage hépatique (89).

La biotransformation au niveau du foie par la carboxylestérase CES1A1 est rapide et le métabolite principal déstérifié est **l'acide  $\alpha$ -phényl-2-pipéridine acétique**. Le pic plasmatique est **précoce** avec des concentrations maximales environ **deux heures** après ingestion ; bien que les effets peuvent déjà se faire ressentir **une demi-heure** après ingestion (86, 89).

Une fois passé dans la circulation sanguine, le méthylphénidate a un faible taux de liaison protéique (**environ 15%**), ce qui diminue le risque d'interactions médicamenteuses avec les autres médicaments.

La demi-vie d'élimination plasmatique est de **deux heures**. La majorité de l'élimination (dans les 48-96 heures), sous forme de métabolites, se fera sous forme **urinaire** (90%) et une faible quantité est retrouvée dans les fèces (1%) (89).

### VIII.1.3 Les médicaments disponibles à l'officine

Il existe trois formes de méthylphénidate en France : à **Libération Immédiate** (LI), à **Libération Prolongée** (LP) et à **Libération Modifiée** (LM) (86, 87).

Les noms des princeps ainsi que les dosages respectifs sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Princeps	Forme galénique	Dosage	Proportion LI/LP	Durée d'action
<b>Ritaline®</b>	Comprimés	10 mg	100% LI	4 heures
<b>Ritaline® LP</b>	Gélules	10, 20, 30, 40 mg	50% LI 50% LP	8 heures
<b>Concerta® LP</b>	Comprimés	18, 36, 54 mg	22% LI 78% LP	12 heures
<b>Quasym® LP</b>	Gélules	10, 20, 30 mg	30% LI 70% LP	8 heures
<b>Medikinet® LM</b>	Gélules	5, 10, 20, 30, 40 mg	50% LI 50% LP	8 heures

Tableau V: Les différentes formes de méthylphénidate disponibles à l'officine, adapté de l'HAS (92, 93)

### VIII.1.4 Le schéma d'administration

La forme à **libération immédiate** impose au minimum **deux prises** par jour (le matin au petit déjeuner, et le midi au déjeuner) ou **trois prises** par jour (ajout d'une prise au goûter de l'après-midi) pour avoir une action pendant douze heures. Cependant, la multitude des prises peut représenter une contrainte pour l'enfant, impliquant une ou deux prises au moment de l'école (87). Elle peut également être responsable de **problèmes d'observance** sur le long terme (88).

La forme à **libération prolongée ou modifiée** offre l'avantage de jouer sur deux rythmes de diffusion avec deux profils cinétiques différents (50/50 ou 30/70). Pour la forme 50/50, la posologie se résume à **une prise par jour** au petit déjeuner. En effet, la forme galénique du médicament va permettre une libération progressive de la moitié du principe actif au cours de la matinée et de l'autre moitié au cours de l'après-midi. Quant à la forme 30/70, la **prise du matin** au petit déjeuner permet à la majorité du principe actif de se libérer au cours de l'après-midi. Cette action pharmacocinétique à l'avantage de pouvoir limiter **l'effet rebond** survenant en fin de dose et donc peut limiter les EI (87).

### **VIII.1.5 L'adaptation posologique**

La maîtrise des symptômes TDAH est **dose-dépendant**, avec une dose maximale de méthylphénidate de **60 mg/ jour**. La dose efficace ayant un effet sur les symptômes :

- D'attention est de 0,3-0,5 mg/kg/Jour
- D'hyperactivité – impulsivité est de 0,5-1 mg/kg/Jour (87).

Lors de **l'initiation** du traitement, la forme à libération immédiate sera souvent utilisée en première intention. Le passage à la forme à LP se fera par la suite de manière progressive, en commençant aux dosages les plus faibles. Les dosages seront ensuite augmentés **par palier** sur quatre à six semaines, en fonction de la tolérance et de l'effet thérapeutique obtenu (87). En cas d'absence d'effet thérapeutique, le traitement sera jugé non adapté après **un mois** d'utilisation à dose recommandée (86).

Une **interruption** du traitement est possible pendant le week-end ou en période de vacances scolaires, ne provoquant pas d'EI ou d'effet rebond (87). Elle peut se révéler bénéfique pour juger de **l'évolution** du trouble chez l'enfant, et expérimenter le quotidien sans traitement (86).

Il n'y a pas de précautions pharmacologiques particulières quant à l'arrêt du traitement, mais cela peut être rassurant pour le patient (qui a pu constater l'effet favorable du traitement sur son trouble) de diminuer progressivement le traitement sur plusieurs semaines ou mois (87).

### VIII.1.6 Les effets indésirables

Le méthylphénidate est une molécule relativement bien tolérée par les enfants, même si quelques EI peuvent survenir surtout lors de l'instauration du traitement ou en cas d'augmentation des doses. Bien souvent transitoires, ils diminuent progressivement et de manière spontanée après quelques temps (31).

En cas d'augmentation ou de persistance des EI, une réévaluation clinique sera nécessaire ainsi qu'une analyse du rapport de la balance bénéfique / risque, permettant de juger s'il est opportun de continuer le traitement (87).

Les EI incriminés sont en relation avec le mécanisme d'action du méthylphénidate. Dû à l'augmentation de la **transmission dopaminergique**, des troubles du sommeil, des céphalées, une augmentation brève de l'hyperactivité (phénomène rebond), une anxiété et/ou une irritabilité peut être identifiée. L'augmentation de la **transmission noradrénergique** sera responsable d'une diminution de l'appétit (rôle de la DA également), de douleurs abdominales, ainsi que de manifestations cardiaques (palpitation, tachycardie) (87).

Les principaux EI rencontrés sont les suivants :

#### - **Céphalées, douleurs abdominales :**

Ce sont les EI **les plus fréquemment** retrouvés. Ils restent relativement transitoires, et surviennent généralement en début de traitement (24-48 premières heures) ou en cas d'augmentation des doses.

Afin de les limiter, **l'augmentation progressive** des doses est conseillée, en effectuant des paliers sur plusieurs semaines. Ils ne nécessitent pas d'arrêt de traitement, et en cas de persistance, un ajustement de posologie, ou un allongement des paliers, ou encore un changement de forme galénique sera envisagé (86).

#### - **Inappétence :**

La diminution de l'appétit chez l'enfant est liée aux **effets anorexigènes** des amphétamines et dérivés. Pour remédier à cet EI, il est conseillé de prendre le médicament **au milieu ou après le repas**, et des collations dans la journée peuvent représenter une alternative. Le suivi de la courbe de poids est réalisé, et une interruption temporaire du traitement peut être nécessaire pour permettre de rattraper l'éventuel sous-poids induit par le méthylphénidate (86).

- **Les troubles du sommeil :**

Il s'agit principalement de troubles liés à l'endormissement. Pour modérer ces troubles, la prise de la Ritaline ® LI **après 17 heures n'est pas commandée**. Cependant, il est possible que ces troubles soient causés par le TDAH lui-même (réapparition des symptômes le soir) ou bien par un trouble comorbide associé. Il pourra donc être opportun de réaliser une évaluation du sommeil dès l'instauration du traitement (86).

- **Phénomène de rebond :**

Il peut apparaître dans les 3 à 4 heures après la dernière prise à LI. Ce phénomène survient suite à **l'élimination du médicament**, et de ce fait, la réapparition des symptômes. Même s'il reste transitoire et ne dure en général pas plus d'une heure, cela peut être gênant et déplaisant pour l'enfant. Cet EI peut justifier une prise supplémentaire à LI ou bien le passage à la forme LP (86).

- **Effet sur la croissance :**

Cet EI a créé de nombreuses polémiques. En effet, certaines études soutenaient un ralentissement de la croissance **entre 1 et 3 cm** en cas d'utilisation continue et / ou à forte dose du méthylphénidate. Cependant d'autres études suggèrent que cet effet sur la croissance est dû à une **immaturité développementale**, causée par le TDAH lui-même et non par le traitement (86).

Un examen rétrospectif des données de croissance de patients traités pour un TDAH a soutenu que la plupart des enfants commençant un traitement par psychostimulant ont une altération de la croissance pendant les 6-30 premiers mois. Une différence de **2,4 cm** en moyenne qui sera **normalisée après 3 ans** de traitement.

Des études seront nécessaires pour déterminer si le rattrapage de la croissance s'explique par une cessation du traitement, ou bien par le fait que la puberté est retardée chez les enfants TDAH (94).

- **Tics :**

Le méthylphénidate peut provoquer ou aggraver des tics. Généralement, ces tics sont temporaires, et il existe peu de cas de tics chroniques. Le problème survient surtout en cas de comorbidité avec SGT, et dans ce cas, une surveillance particulière du traitement sera instaurée (86). En cas d'aggravation des tics moteurs, un **arrêt du traitement** peut être envisagé (87).

- **Cardiovasculaires :**

Cet EI est très controversé, et soulève de nombreuses interrogations. Des **palpitations cardiaques, des variations de la pression artérielle (PA)** et des **tachycardies** sont les plus souvent incriminées (95). Actuellement, il n'existe aucun lien direct entre le méthylphénidate et de graves EI cardiovasculaires. Mais la possibilité que le méthylphénidate augmente le risque cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents n'est pas écartée, ce qui justifie un examen de la fonction cardiaque avant l'initiation de la thérapeutique ainsi qu'un **suivi cardiaque** tout au long du traitement (96).

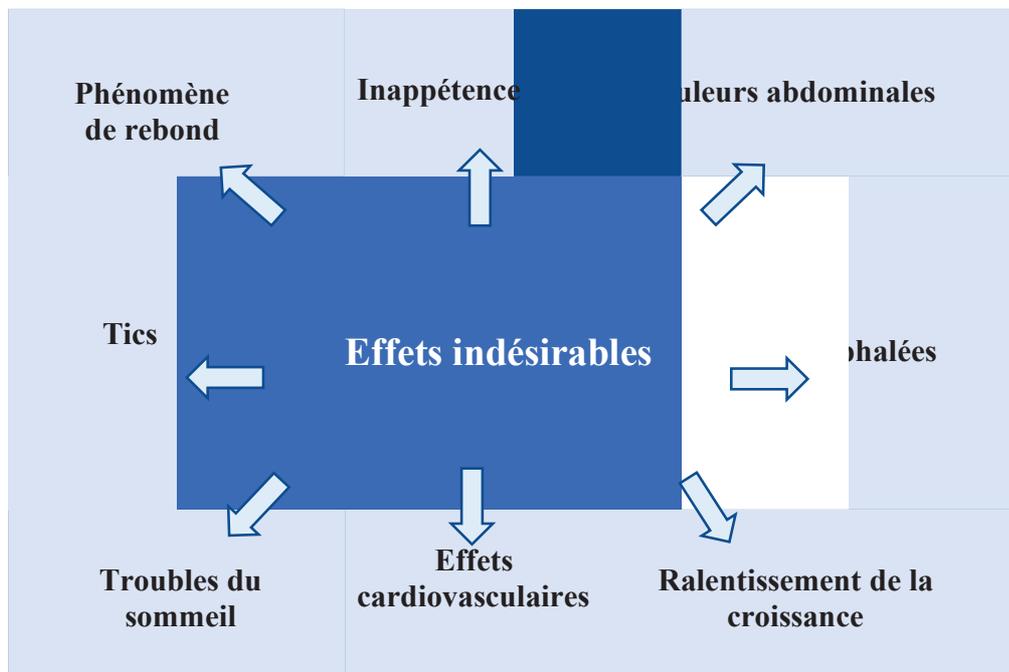


Figure 16 : Récapitulatif des principaux effets indésirables causés par le méthylphénidate

### VIII.1.7 Le surdosage et le risque d'intoxication aiguë

Le nombre de patients pris en charge par la prescription du méthylphénidate est en augmentation depuis quelques années. De ce fait, le **risque d'intoxication augmente** également.

Le tableau ci-dessous décrit les signes au cours d'une intoxication aiguë par le méthylphénidate.

Toxicité légère	Toxicité modérée	Toxicité sévère
Euphorie	Agitation franche	Hyperthermie
Hypervigilance	Paranoïa	Acidose métabolique
Bruxisme	Hallucinations	Rhabdomyolyse
Conscience altérée	Diaphorèse	Hyperkaliémie
Tachycardie	Vomissement	Insuffisance rénale
Hypertension artérielle	Douleurs abdominales	Coma
	Palpitations	Convulsions
	Douleurs rétro-sternale	

Tableau VI: Principaux symptômes survenant suite à une intoxication par méthylphénidate, adapté de Grosselin, centre antipoison du Québec (97)

En cas d'intoxication, il n'existe pas d'antidote particulier. La prise en charge s'effectuera de **manière symptomatique** avec une surveillance étroite du patient (98).

Si le patient est conscient, un lavage gastrique pourra être effectué, ou bien il lui sera administré du charbon actif ainsi qu'un purgatif.

En cas d'intoxication sévère, l'administration d'une benzodiazépine sera nécessaire avant d'effectuer un lavage gastrique. Des soins intensifs seront mis en place pour maintenir une circulation et des échanges respiratoires efficaces, ainsi que des moyens de refroidissement pour contrer l'hyperthermie (98).

### VIII.1.8 Les principales interactions médicamenteuses

Il existe peu d'interactions médicamenteuses avec le méthylphénidate, néanmoins il est nécessaire d'être vigilant quant à l'association avec certains médicaments pouvant être responsable d'incidents graves.

Le méthylphénidate ne présente **pas d'interactions avec les cytochromes P450**. Il n'y a donc pas de modification de son action en cas d'administration concomitante avec des inducteurs ou des inhibiteurs du cytochrome P450 (et inversement). Toutefois, des cas d'inhibition du métabolisme des médicaments **antiépileptiques** (comme avec le phénobarbital, et la phénytoïne),

des **anti-vitamine K**, ainsi que des **antidépresseurs** (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et antidépresseurs tricycliques) ont été rapportés. Cette interaction peut conduire à une augmentation de la concentration plasmatique de ces derniers, pouvant entraîner un risque de surdosage. Un ajustement de posologie peut être envisagé lors de l'initiation ou en cas d'arrêt d'un de ces traitements (99).

L'association du méthylphénidate avec un **antidépresseur inhibiteur de la monoamine oxydase non sélectif** (Marsulid®) peut provoquer une crise hypertensive, et est de ce fait, une contre-indication absolue (et cela jusqu'à deux semaines après arrêt du traitement par Marsulid®) (99, 100).

Une prudence est recommandée chez les patients sous traitement **antihypertenseur**, due au fait que le méthylphénidate peut diminuer l'effet hypotenseur et donc diminuer l'efficacité de ces médicaments. La même prudence est recommandée quant à l'association avec des **agents vasopresseurs** aboutissant à l'augmentation de la pression artérielle (99, 100).

Les **sympathomimétiques à action indirecte** (comme le bupropion, la cafédrine, l'éphédrine, la phényléphrine, la pseudoéphédrine, et la théodrénaline) sont à proscrire, de même que les **sympathomimétiques de type  $\alpha$**  (comme l'étiléfrine, la naphazoline, l'oxymétazoline, la phényléphrine, la tymazoline), ayant un effet vasoconstricteur et étant utilisés pour leur action décongestionnante nasale (localement ou par voie orale) (99).

Des cas exceptionnels d'EI sévères ont été rapportés en cas d'utilisation concomitante du méthylphénidate avec les **agonistes  $\alpha$ -2 adrénergiques centraux** (comme la clonidine). Mais la sécurité d'emploi concernant cette association n'a pas été étudiée (99).

Une prudence est de rigueur avec les molécules à visée dopaminergique, notamment les **agonistes dopaminergiques** (la L-DOPA, les antidépresseurs tricycliques), ou les **antagonistes dopaminergiques** (antipsychotiques), du fait que le méthylphénidate a une action dopaminergique. (87).

L'administration du méthylphénidate avec un **médicament à action sérotoninergique** (par exemple les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, le tramadol, le dextrométorphan, le

millepertuis) ou avec un **précurseur de la sérotonine** (le tryptophane) n'est pas recommandée, dû au risque d'entraîner un syndrome sérotoninergique (87).

**L'alcool** peut augmenter les EI des médicaments psychotropes et n'est donc pas recommandé au cours du traitement par méthylphénidate (87).

Enfin en cas de chirurgie, un arrêt de traitement quelques jours avant est recommandé pour le risque de poussée hypertensive lors de l'anesthésie gazeuse par **anesthésiques halogénés** (87).

### **VIII.1.9 Les contre-indications**

Les contres indications absolues retrouvées dans la littérature, quel que soit l'âge du patient sont les suivantes :

- Enfant de moins de six ans
- Troubles psychiatriques (psychoses, dépression grave, troubles schizophréniques, etc)
- Antécédents personnel et/ou familiaux de tics moteurs et SGT
- Troubles cardiovasculaires (insuffisance coronarienne, hypertension artérielle, arythmie, etc)
- Hyperthyroïdie
- Glaucome à angle fermé
- **En association avec un IMAO non sélectif (et dans les 14 jours suivant son arrêt)**
- Phéochromocytome (tumeur rare des glandes surrénales)
- Trouble bipolaire mal contrôlé
- Troubles cérébrovasculaires (anévrisme cérébral, accident vasculaire cérébral, anomalies vasculaires, etc)
- Hypersensibilité au méthylphénidate
- Grossesse, allaitement (86, 91, 93, 95, 96)

### **VIII.1.10 Les conditions de prescription et de délivrance**

Le méthylphénidate est doté d'un statut particulier, avec des conditions de prescription et de délivrance spécifiques.

Tout d'abord, une prescription initiale **hospitalière** doit être réalisée par un pédiatre, neurologue ou pédopsychiatre (87). Le renouvellement de l'ordonnance peut ensuite être effectué par le médecin traitant pendant **douze mois**. Lors d'un renouvellement, la délivrance du traitement ne pourra donc s'effectuer qu'après présentation de l'ordonnance initiale datant de moins d'un an (89).

Le méthylphénidate est un médicament **stupéfiant**. La prescription se fait donc sur une ordonnance **sécurisée** avec la posologie inscrite en toutes lettres. Le nom de la pharmacie qui assure la délivrance doit être inscrit sur l'ordonnance. La validité de l'ordonnance est de **28 jours**, et celle-ci doit être présentée dans les trois jours. Au-delà du délai de présentation, les unités seront déconditionnées et délivrées uniquement pour la durée de traitement restant (91).

### **VIII.1.11 La surveillance du traitement**

Lors de l'initiation du traitement, un **examen physique** sera réalisé (taille, poids), ainsi qu'une **auscultation cardiaque** (ECG, PA, fréquence cardiaque – FC-) par le cardiologue (86, 91). Il sera recherché tout **antécédent** pouvant interférer avec le traitement notamment des antécédents cardiovasculaires, ainsi que la présence de **troubles psychiatriques** (91, 96). Au niveau biologique, aucun suivi spécifique n'est recommandé (87).

Au cours du traitement (tous les six mois environ), la PA, la FC, le poids, la taille seront évalués, de même que la présence de symptômes psychiatriques. De plus, le médecin pourra s'assurer de l'observance du traitement, de l'absence d'EI, et du bon rapport de la balance bénéfice/risque (91).

### VIII.1.12 Les abus de substances, le mésusage

Le méthylphénidate a suscité beaucoup d'inquiétudes durant plusieurs années et en suscite toujours actuellement. Dû à sa similitude avec la cocaïne, une molécule augmentant la concentration dopaminergique, ne suractive-t-elle pas la voie dopaminergique méso-cortico-limbique ?

Une molécule addictogène va stimuler de manière directe ou indirecte les neurotransmetteurs dopaminergiques et de plus, elle aura une vitesse caractéristique lui permettant le passage intracérébral et un pic de concentration cérébrale rapide. Le méthylphénidate n'a pas une cinétique comparable et à fortes doses, il ne procure pas de plaisir comme celui pouvant être ressenti avec une substance addictive.

D'autre part, il n'y a pas eu d'augmentation significative de signalements de détournements et / ou de mésusages. La plupart des cas de détournement sont retrouvés dans l'entourage (sniffé ou injecté) (87).

Comme nous l'avons vu précédemment dans les comorbidités (partie III.5), le risque d'abus de substance concerne surtout une **personne TDAH non traitée**. Une prise en charge précoce limite ce risque et la prise de psychostimulants n'augmente pas le risque de tabagisme, alcoolisme ou d'abus d'autres substances. Au contraire, la mise en place du traitement pourrait même avoir un **effet protecteur** contre ce risque (86, 91).

Une méta analyse de 2003 conduite par Wilens *et al.*, évaluant le lien entre les médicaments psychostimulants et le risque lié à la consommation de drogues, a montré une diminution de **1,9 fois** du risque de consommer des drogues chez les 674 jeunes traités en comparaison aux 360 personnes qui n'avaient pas reçu de traitement (101).

## VIII.2 Les médicaments hors AMM en France

Les traitements pouvant être utilisés hors AMM en France sont résumés dans le tableau ci-dessous. Ces traitements sont utilisés dans la plupart des cas aux États-Unis et très peu en France. C'est la raison pour laquelle ce chapitre ne sera pas détaillé.

Familles pharmacologiques	Dénominations communes internationales
<b>Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline</b>	Atomoxétine
<b>Inhibiteurs de la monoamine oxydase</b>	Moclobemide Phenelzine Selegiline
<b>Agonistes <math>\alpha</math>-2-adrénergiques</b>	Clonidine
<b>Agoniste <math>\alpha</math>-1-adrénergiques</b>	Adrafinil Modafinil
<b>Inhibiteurs de l'acétylcholine estérase</b>	Galantamine Donépézil
<b>Antidépresseurs tricycliques</b>	Imipramine
<b>Antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine</b>	Citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline
<b>Antidépresseurs à action duale</b>	Venlafaxine
<b>Autre (sevrage tabagique)</b>	Bupropion

Tableau VII: Les principaux médicaments pouvant être utilisés hors AMM dans le traitement du TDAH, adapté de Lecendreux (1)

## **IX Traitements d'origine naturelle**

### **IX.1 Les minéraux**

#### **IX.1.1 Le fer**

Comme cela a été évoqué dans la partie IV.3.2 et VI.2, le fer est un élément chimique important et il occupe un rôle majeur dans le TDAH. En effet, c'est un cofacteur de la tyrosine hydroxylase, enzyme nécessaire à la synthèse de la DA et de la NAD. Ainsi, une carence pourra être à l'origine d'une anomalie dans la neurotransmission dopaminergique. Un manque de fer se manifestera notamment par une **diminution de l'attention, et une augmentation de l'excitation** chez l'enfant (102).

Une étude réalisée en 2008 par le docteur Konofal *et al.*, a observé l'impact de la supplémentation en fer chez les enfants TDAH. Il s'agit de la première étude en double aveugle, et contrôlée par placebo de sulfate de fer ferreux oral chez les enfants TDAH. Cette étude randomisée inclus 23 enfants TDAH ayant des taux ferriques < 30 ng/mL, qui ont reçu pendant douze semaines, soit 80 mg de sulfate ferreux par voie orale soit un placebo.

Les résultats de l'étude ont montré que la **supplémentation de fer pouvait effectivement améliorer les symptômes TDAH**, ce qui peut constituer une voie non négligeable pour de futures recherches (103). Néanmoins, d'autres études seront nécessaires avec des échantillons plus importants.

D'autre part, le plomb a été reconnu comme un facteur environnemental dans la survenue du trouble, comme cela a été abordé dans la partie VI.3. Ce métal est d'ailleurs particulièrement retrouvé dans les peintures des années 1950. Même si depuis d'autres revêtements ont pu les recouvrir, la dégradation des revêtements (humidité, travaux) peut disperser des poussières restant une source potentielle d'intoxication.

En exerçant une action altérant la libération de la DA, mais aussi en perturbant la structure de la BHE, le plomb peut exercer un rôle néfaste sur la symptomatologie du TDAH.

Wang *et al* (2007)., ont remarqué qu'une **supplémentation en fer protège contre les effets du plomb** sur la BHE. Par ailleurs, une carence en fer pourrait favoriser les effets toxiques du plomb, sous entendant le **rôle neuroprotecteur** du fer contre les effets délétères du plomb (104).

### **IX.1.2 Le magnésium et la vitamine B6**

Le magnésium est connu pour être un cofacteur dans plusieurs systèmes enzymatiques. Il occupe, entre autres, un rôle dans la synthèse des neurotransmetteurs. Une carence pourra être à l'origine d'une hyperréactivité neuromusculaire, ainsi que de l'irritabilité.

Concernant la vitamine B6, elle joue un rôle dans la synthèse des neurotransmetteurs (sérotonine, DA) et dans le développement du cerveau (102).

Une étude a été réalisée par Mousain-Bosc *et al.* (2006) sur 40 enfants TDAH recevant du magnésium (6 mg/kg/ jour) et de la vitamine B6 (0,6 mg/kg/ jour) pendant environ huit semaines. Les taux de magnésium intra-érythrocytaire ont été mesurés, et ils ont révélé des valeurs plus faibles pour les cas TDAH que chez les cas témoins.

En outre, après deux mois de supplémentation, les **symptômes ont été modifiés** (amélioration des performances scolaires, diminution de l'hyperactivité, de l'hyperémotivité et de l'agressivité). En cas d'arrêt de traitement par magnésium-vitamine B6, **une exacerbation des symptômes** ainsi qu'une diminution des taux de magnésium ont été constatés (105).

### **IX.1.3 Le zinc**

Le zinc est un oligoélément important dans la croissance de l'enfant, dans les réactions du système immunitaire et le développement neuronal. C'est également un cofacteur dans le métabolisme des neurotransmetteurs. En effet, il permet la transformation de la vitamine B6 en sa forme active, et de cette manière, elle pourra participer à la transformation du tryptophane en sérotonine. Il est également important dans la synthèse des AG, prostaglandines, la mélatonine et la DA.

Une carence en zinc pourra être la cause de troubles cognitifs. Il y a plusieurs possibilités pour expliquer l'origine de la carence en zinc. Elle peut provenir d'une cause alimentaire,

infectieuse, allergique, inflammatoire ou encore être due aux médicaments (comme les diurétiques, les anti-ulcéreux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion) (102).

Sur un échantillon de 400 personnes TDAH, Bilici *et al.* (2004), a réalisé une étude en double aveugle et contrôlée par placebo, sur l'administration de sulfate de zinc (150 mg/jour) pendant douze semaines.

En se basant sur des échelles d'évaluation, les résultats ont montré une **réduction significative de l'hyperactivité-impulsivité**, et une **amélioration de la socialisation**, néanmoins il n'y a pas eu d'amélioration notable concernant les scores d'inattention (106).

Une autre étude de Akhondzadeh *et al.* sur six semaines, en double aveugle, a évalué les effets d'un traitement par le zinc associé au méthylphénidate sur 44 enfants entre cinq et onze ans. Un groupe recevait 1 mg/kg/jour de méthylphénidate et 55 mg/ jour de sulfate de zinc. L'autre groupe avait la même posologie de méthylphénidate mais un placebo en adjuvant (55 mg de saccharose).

Cette étude est parvenue à démontrer le rôle bénéfique du zinc comme adjuvant au traitement, impliquant que la supplémentation pourrait **amplifier l'action du traitement médicamenteux**. Mais d'autres études sont encore nécessaires pour confirmer cette approche et tester différents dosages de zinc (107). Malgré tout, il pourrait s'avérer être un traitement efficace sur les symptômes du TDAH

La supplémentation en zinc doit tout de même rester **encadrée**, étant donné que des doses élevées pourraient être nocives pour l'organisme. A plus de 150 mg/ jour, le zinc peut déjà provoquer des troubles gastro-intestinaux et des céphalées (102).

## IX.2 Les acides aminés

Plusieurs acides aminés exercent un effet direct sur le cerveau, et plus particulièrement sur les neurotransmetteurs impliqués dans le TDAH. De ce fait, ils constituent une source non négligeable de possibilités quant à leur utilisation comme traitement complémentaire.

Des études se sont particulièrement intéressées à un dérivé d'acide aminé, l'acétyl-L-carnitine (ALC), qui a donné des résultats prometteurs chez les enfants (108). Quelques études

examinent l'utilisation du 5-hydroxytryptophane (5-HTP), la L-théanine et la mélatonine dans le TDAH chez l'enfant.

Concernant les autres acides aminés (tableau VIII), du fait de leurs effets sur le système nerveux, ils représentent des pistes potentielles comme traitement complémentaire et/ou alternatif au traitement pharmacologique, mais il n'existe que très peu d'études (non récentes, ou chez l'adulte) quant à leur utilisation pour le TDAH.

### **IX.2.1 Le 5-hydroxytryptophane**

Le L-tryptophane est le précurseur du 5-hydroxytryptophane (5-HTP), transformé ensuite en sérotonine au niveau du cerveau. Comme il permet d'augmenter les taux de sérotonine, il exerce une action contre la dépression et l'anxiété. De plus, il joue un rôle dans l'amélioration de l'attention. Il facilite également la sédation dans les troubles du sommeil et représente donc une alternative intéressante pour les insomnies de l'enfant TDAH (109).

Le 5-HTP est souvent retrouvé en compléments alimentaires dans les graines de Griffonia (*Griffonia simplicifolia*) et pourrait représenter une solution aux antidépresseurs classiques pour les enfants TDAH avec des troubles de l'humeur associés (110).

Une étude a voulu montrer l'intérêt d'une supplémentation en 5-HTP associée à la L-DOPA par rapport aux traitements usuels du TDAH. L'étude rétrospective (2011) consistait en une nouvelle approche dans le traitement du TDAH avec l'administration de précurseurs de la sérotonine et de la DA, avec des dosages urinaires de ces monoamines. L'essai regroupait 85 enfants TDAH entre 4 et 18 ans traités avec un protocole novateur : du 5-HTP (précurseur de la sérotonine), de la L-DOPA (précurseur de la dopamine), ainsi que des cofacteurs (vitamine C, citrate de calcium, vitamine B6, folates, L-lysine, L-cystéine, sélénium). L'évolution des symptômes a été analysée au cours des huit à dix premières semaines.

Dans cette étude, **67%** des patients ont eu une amélioration significative en étant traités uniquement avec les acides aminés précurseurs de la sérotonine et de la dopamine. Au final, après réajustement thérapeutique, ce pourcentage est porté à **77%** et les **résultats sont comparables au traitement pharmacologique**, mais avec beaucoup moins d'effets secondaires.

Ces conclusions sont encourageantes et ces résultats devront être confirmés par de nouvelles études (111).

### **IX.2.2 La L-théanine**

La L-théanine est un acide aminé retrouvé dans certains champignons (*Boletus badius*) et le thé vert (*Camellia sinensis*). Elle est connue pour détendre l'esprit, en exerçant des propriétés anxiolytiques ayant pour conséquence également d'améliorer la qualité du sommeil. Elle agit aussi sur l'attention, la mémoire, et la cognition, des caractéristiques qui pourraient être avantageuses dans le traitement du TDAH (109, 110).

Les résultats d'une étude (2008) ont montré, grâce à un électroencéphalogramme, **l'augmentation significative des ondes alpha**, à des doses de L-théanine plus élevées que celles retrouvées dans une tasse de thé. Cette augmentation confirme le rôle de la théanine dans la détente mais tout en maintenant un état mental d'alerte. N'ayant pas eu d'exploration dans les processus attentionnels, des recherches seront nécessaires pour déterminer son rôle (46).

Une autre étude (Lyon *et al.*, 2011) en double aveugle avait pour but d'étudier l'efficacité de la L-théanine dans l'amélioration de la qualité du sommeil. Avec un échantillon de 98 garçons ayant le TDAH entre 8 et 12 ans randomisé en deux groupes, les chercheurs ont fourni à un groupe de la Suntheanine® à 400 mg/ jour, et à un autre groupe un placebo avec du lactose à 100 mg/jour (même aspect, même goût). La mesure du sommeil s'est effectuée à l'aide d'un actographe porté au poignet tout au long du sommeil. Il a permis d'enregistrer les activités nocturnes, l'efficacité du sommeil, la durée d'endormissement et la durée totale de sommeil ainsi que les habitudes de sommeil.

Les résultats ont montré que **le sommeil est plus efficace** dans le groupe avec L-théanine, avec une **réduction de l'activité nocturne** (112).

### **IX.2.3 La mélatonine**

La mélatonine est une hormone naturelle, produite au niveau de la glande pinéale, et synthétisée à partir de la sérotonine. Son pic de production se situe aux alentours de trois heures du matin, et elle est essentielle pour réguler les cycles veille-sommeil.

Des chercheurs (Van der Heijden *et al.*, 2007) se sont intéressés aux effets de la mélatonine sur le sommeil, sur le comportement, sur les performances cognitives, ainsi que sur la qualité de vie. Des enfants (105 au total) entre six et douze ans ont été recrutés, auparavant diagnostiqués TDAH et souffrant d'insomnie chronique. Durant cette étude, randomisée et en double aveugle, un comprimé de mélatonine à libération immédiate (3 mg si < 40 kg et 6 mg si > 40 kg) a été donné à 53 enfants et un placebo identique aux 52 autres enfants pendant quatre semaines. Le temps d'endormissement et également la durée totale du sommeil a été mesurée par actigraphie.

La **durée d'endormissement a diminué** pour le groupe recevant de la mélatonine (de 26,9 +/- 47,8 minutes contre - 10,5 +/- 37,4 minutes), la **durée du sommeil a augmenté** (de 19,8 +/- 61,9 minutes contre - 13,6 +/- 50,6 minutes), et les **difficultés pour s'endormir ont également diminué** (113).

De par son efficacité sur le sommeil, la mélatonine pourrait être d'une grande aide pour les enfants TDAH, qui souffrent pour la plupart de troubles du sommeil. Bien que ces résultats ne puissent pas être admis pour les enfants TDAH traités avec psychostimulants (responsables d'insomnie), la mélatonine a induit des avancées cliniquement pertinentes (113).

#### **IX.2.4 L'acétyl-L-carnitine**

L'ALC est un ester de l'acide aminé L-carnitine et est synthétisée par l'organisme à partir de la lysine et de la méthionine (102, 114). Elle est essentielle pour le métabolisme des AG (notamment pour l'AA et la DHA) en liant les molécules entre elles. Ainsi, elle participe à l'oxydation mitochondriale, qui génère l'énergie métabolique. En outre, l'ALC est soupçonnée d'intervenir dans les voies dopaminergiques et cholinergiques. Elle permet également de diminuer les problèmes d'attention, d'impulsivité et d'agressivité (110).

Pour déterminer si l'ALC est bénéfique dans le TDAH, Arnold *et al.* ont réalisé en 2007 une étude en double aveugle, multicentrique et contre placebo sur seize semaines, regroupant 112 enfants entre cinq et douze ans. Les enfants ont reçu soit une poudre soluble d'ALC, soit un placebo identique, tous deux aromatisés à la fraise à des doses de 500 à 1500 mg, deux fois par jour.

L'étude n'a pas révélée de différence significative avec le placebo, mais il est notable que l'utilisation d'un **arome à la fraise** est un facteur de risque dans l'exacerbation des symptômes

TDAH. Néanmoins sur les échelles comportementales, il a été obtenu une amélioration chez les enfants ayant un sous type inattentif, bien qu'aux vues des limitations, il n'est pas possible de conclure avec certitude (115).

Un autre essai a été réalisé avec pour objectif de prouver l'efficacité de l'ALC dans l'hyperactivité chez des garçons atteints du syndrome du X fragile et de TDAH. Cette étude conduite par Torrioli en 2008, en double aveugle contre placebo, parallèle et multicentrique regroupait 63 garçons âgés de six à treize ans.

Il a été observé une **amélioration du comportement** ainsi qu'une **diminution de l'hyperactivité** chez les patients traités par l'ALC (20-50 mg/kg/Jour) (116).

Les études réalisées avec l'ALC sont controversées avec des résultats positifs et négatifs. D'autres études devront être conduites pour confirmer le potentiel impact bénéfique de la supplémentation en ALC.

**IX.2.5 Les principales pistes dans le traitement naturel du TDAH**

Nootropiques	Biosynthèse	Mécanismes possibles dans le TDAH
<b>L-Tyrosine</b>	Précurseur de la DA, transformé en NAD et en adrénaline	Action sur la dépression et /ou l'anxiété  Amélioration des performances cognitives (109)
<b>Diméthylaminoéthanol ou DMAE</b>	Précurseur de la choline, transformé en acétylcholine	Améliore les capacités cognitives : mémoire, apprentissage, humeur (109, 110)
<b>Acide L-glutamique</b>	L'acide glutamique en perdant un atome d'hydrogène deviendra du glutamate  Le glutamate agira comme neurotransmetteur inhibiteur	Effet calmant, diminue l'anxiété (110)  Améliore l'apprentissage, la concentration, la mémoire, le langage (109, 117)
<b>GABA</b>	Synthétisé à partir de l'acide glutamique  Neurotransmetteur inhibiteur	Effet calmant  Diminue l'hyperactivité et l'anxiété (109, 110)
<b>S-Adénosyl-L-méthionine (S-AMe)</b>	Provient de la méthionine  Participe à la synthèse de la NAD, de la DA, et de la sérotonine	Activité anti déresseur

	Améliore la neurotransmission : ralentit la décomposition des substances chimiques du cerveau, et accélère la production des récepteurs des neurotransmetteurs (118)	
<b>Taurine</b>	Provient de la dégradation de la méthionine et de la cystéine, avec la participation du zinc et de la vitamine B6  Deuxième neurotransmetteur inhibiteur majeur dans le cerveau (117, 119)	Calmant et relaxant  Diminue l'anxiété  Améliore la cognition (109, 110)
<b>Glycine</b>	Synthétisée à partir de la sérine  Troisième neurotransmetteur majeur dans le cerveau (117)	Action calmante sur l'agressivité et l'anxiété (110)

Tableau VIII : Principaux nootropiques étudiés dans le traitement du TDAH

### IX.3 Les lipides

#### IX.3.1 Les acides gras essentiels

Les oméga-3 sont essentiels au développement et au bon fonctionnement du cerveau, comme énoncé dans la partie VI.1.2. Les AG sont également indispensables à la synthèse des prostaglandines, leucotriènes, et thromboxanes nécessaires aux maintiens des fonctions physiques du corps. Souvent carencés chez les enfants TDAH, la supplémentation en AG pourrait se révéler propice (102).

Richardson et Puri (2002) ont conduit une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, de 41 enfants entre 8 et 12 ans randomisés, atteints de TDAH et de difficultés d'apprentissage. Un des groupes a reçu une supplémentation en AG insaturés (dose quotidienne : 186 mg EPA, 480 mg DHA, 96 mg acide  $\gamma$ -linoléique, 60 UI vitamine E, 864 mg cis- acide linoléique, 42 mg d'AA et 8 mg d'huile de thym) et après 12 semaines, il a été observé une diminution des **troubles cognitifs et comportementaux** reliés au trouble par rapport au groupe placebo (huile d'olive). La supplémentation semble donc réduire les symptômes TDAH selon les auteurs (120).

Par la suite, Johnson *et al.* ont conduit une étude en 2009 avec 75 enfants et adolescents TDAH (8-18 ans) : un groupe recevait une supplémentation oméga3/oméga6 et l'autre groupe recevait un placebo. Des capsules contenant des doses de 558 mg EPA et 174 mg DHA, 60 mg d'acide- $\gamma$ -linoléique, et 10,8 mg de vitamine E ou des capsules d'huile d'olive en placebo leur ont été administrées quotidiennement.

A la fin de la première période de trois mois, seulement **26%** des patients supplémentés ont montré une amélioration de 25% des symptômes TDAH sur une échelle d'évaluation. Quatre des répondeurs supplémentés avait une réduction de plus de 50% des symptômes. Mais **après 6 mois** de traitement, **47% ont répondu favorablement** au traitement (121).

Par ailleurs, une méta-analyse regroupant dix essais, soit 699 enfants TDAH, a été conduite en 2011 avec une supplémentation en oméga-3. Il en résulte un effet faible mais significatif de la supplémentation à des doses plus élevées d'EPA (entre 550 et 750 mg) sur les symptômes TDAH, avec peu d'EI.

Cela ne sous-entend pas qu'une supplémentation pourrait remplacer un traitement pharmacologique dont l'importance de l'effet est supérieure, néanmoins la supplémentation en AG pourrait constituer une base de stratégie pour les familles réticentes aux psychostimulants (122).

A travers ces différentes études, on peut en conclure que les résultats restent tout de même prometteurs. D'autres essais devront confirmer si les AGE peuvent être un traitement d'appoint utile dans le TDAH (102).

### **IX.3.2 La phosphatidylsérine et la phosphatidylcholine**

Pour rappel, les phospholipides sont des constituants des membranes cellulaires. La supplémentation en phosphatidylcholine (PC) permet de maintenir une fonction cérébrale saine. La phosphatidylsérine (PS) représente 15% des phospholipides et elle permet d'augmenter la quantité d'acétylcholine et de DA dans le cerveau (110).

Un essai (Manor *et al.*, 2012) a été mené pour déterminer si l'administration de PS combinée à des oméga-3 pouvait améliorer la symptomatologie des enfants TDAH. Cette étude se déroule dans un premier temps en double aveugle.

Sur quinze semaines initiales, les 200 participants (entre 6 et 13 ans) sont randomisés en deux groupes : l'un recevant le traitement (à 300 mg/jour de PS et à 120 mg d'EPA avec DHA rapport 2 :1) et l'autre recevant un placebo (cellulose colorée, avec une odeur de poisson identique).

Puis l'étude se prolongea pour quinze semaines et la PS (à 150 mg/jour de PS et 60 mg EPA avec DHA) a été administrée à tous les patients éligibles (150 patients). L'efficacité a été évaluée à l'aide d'échelle d'évaluation comportementales pour les parents et enseignants, ainsi qu'une évaluation de la qualité de vie.

Des réductions significatives des symptômes TDAH ont été remarquées, particulièrement pour le **comportement agité ou impulsif**, et les résultats sont en faveur d'une amélioration de la **qualité de vie émotionnelle** (pleurs, colère). De plus, la supplémentation par PS et oméga-3 a été bien tolérée, sans EI majeur (123).

### **IX.4 La phytothérapie**

Les plantes sont utilisées depuis de nombreuses années dans le domaine de la santé mentale (stress, humeur, concentration, etc). La connaissance actuelle scientifique montre que le traitement par les plantes peut améliorer la santé dans de nombreux domaines (102). Des chercheurs se sont donc intéressés à l'utilisation potentielle dans le traitement TDAH.

#### **IX.4.1 Le Pycnogenol®**

Le Pycnogenol est un extrait de l'écorce de pin maritime français *Pinus pinaster*, riche en polyphénols, et en antioxydants. De par ses propriétés vasodilatatrices, il pourrait avoir son intérêt dans le traitement du TDAH, en améliorant le flux sanguin cérébral altéré. De plus, il aurait une action modulatrice sur le métabolisme des catécholamines en régulant leur taux, et grâce à ses propriétés antioxydantes, il pourrait améliorer les symptômes du TDAH (102).

L'étude en double aveugle menée par Trebatickà *et al.* en 2006 a évalué l'efficacité du Pycnogenol sur les symptômes du TDAH. Pendant quatre semaines, 61 enfants ont été répartis en deux groupes : l'un recevait 1 mg/kg/ jour de Pycnogenol et l'autre un placebo.

Un mois après le début du traitement, les résultats sont en faveur d'une **diminution de l'hyperactivité**, associée à une **amélioration de l'attention et de la concentration**. Après l'arrêt du traitement, il a pu être observé une **rechute des symptômes** prouvant bien que l'utilisation du Pycnogenol en complément alimentaire pourrait être une option thérapeutique non négligeable (124).

Dvoràkovà *et al.* (2007) avaient émis l'hypothèse que le Pycnogenol au vu de sa composition pourrait agir sur l'hyperactivité, mais aussi diminuer l'excrétion urinaire des catécholamines et le stress oxydant. En effet, des concentrations urinaires plus élevées en catécholamines sont retrouvées chez les cas TDAH en comparaison aux sujets sains.

Pendant un mois, les 57 enfants TDAH (entre six et quatorze ans) ont reçu le traitement (1mg/kg) ou un placebo (lactose et cellulose), en double aveugle. Le traitement a permis de **normaliser les concentrations urinaires** des catécholamines ce qui a eu pour conséquence d'exercer un effet direct sur **l'hyperactivité**, mais aussi cela a permis une augmentation du rapport glutathion réduit et oxydé, sous-entendant que le Pycnogenol **peut réduire le stress oxydant** (125).

#### **IX.4.2 Le ginseng américain et le ginkgo**

Les ginsénosides contenus dans l'extrait de ginseng sont particulièrement intéressants pour le TDAH. Ces composés sont connus pour améliorer l'apprentissage et la mémoire en stimulant la plasticité neuronale, pour augmenter les performances sensitivo-motrices, et aussi, pour stimuler

les processus cognitifs. Ces propriétés peuvent être attribuées au fait qu'ils augmentent les taux de DA et de NAD dans le cortex cérébral. De plus, les ginsénosides augmentent l'utilisation de glucose par le cerveau en réduisant parallèlement le lactate et le pyruvate, ce qui conduit à un métabolisme aérobie plus efficace.

Pour sa part, le *Ginkgo biloba* a des effets neuroprotecteurs et améliore la cognition ainsi que la mémoire. Grâce à ses propriétés sur le système nerveux central, les extraits de ginseng et *Ginkgo biloba* pourraient influencer les capacités d'apprentissage, de mémoire et d'attention des enfants TDAH (126).

Au cours d'une étude regroupant 36 enfants TDAH, un composé à base d'extrait de feuilles de *Panax quinquefolius* (Ginseng) et de *Ginkgo biloba* leur a été administré deux fois par jour pendant quatre semaines. Vingt-cinq des enfants présents, étaient sous traitement psychostimulant mais restaient non contrôlés malgré le traitement.

Une **amélioration des symptômes** a été remarquée après deux semaines de traitement. Cinq patients ont rapporté des EI dont seulement deux étaient liés au médicament : amplification des émotions et de l'impulsivité, ainsi qu'une augmentation de l'hyperactivité et de l'agressivité. Ces résultats sont tout de même encourageants et ouvrent la voie à d'autres recherches sur l'utilisation du Ginseng et *Ginkgo biloba* dans le traitement TDAH (126).

### **IX.4.3 Le millepertuis**

L'*Hypericum perforatum* est connu pour augmenter les taux de sérotonine, de DA et de NAD dans le système nerveux central. Ces deux dernières étant fortement impliqués dans le TDAH. Ainsi, en augmentant ces taux, le millepertuis pourrait avoir un intérêt dans le TDAH et une incidence sur ses symptômes (102).

Un essai mené entre mars 2005 et août 2006 par Weber *et al.*, a cherché si l'*Hypericum perforatum* pouvait être efficace chez les enfants diagnostiqués TDAH. Conduite en double aveugle, l'étude regroupait 54 enfants entre 6 et 17 ans. La dose de 300 mg de sommités fleuries d'*Hypericum perforatum* ou un placebo a été administrée trois fois par jour sur huit semaines à 27 des enfants. Mais à la fin du traitement, il n'a pas été observé d'amélioration significative dans les symptômes du TDAH. D'autres études devront confirmer ces résultats (127).

#### **IX.4.4 La rhodiola**

La racine de rhodiola calme l'anxiété et le stress, et stabilise l'énergie physique. Elle permet d'avoir des pensées plus ordonnées, et de maintenir la concentration. Ceci la rend attractive pour le TDAH.

Une des études de faisabilité ouverte, réalisée avec les racines *Rhodiola rosea* (Vitano® 400 mg / jour) chez des adultes (18-35 ans) a montré après 14 jours de traitement une diminution de **l'anxiété, du stress, de la colère, de la confusion et de la dépression** ainsi qu'une amélioration de **l'humeur générale**. De plus, la tolérance à la rhodiola était bonne et aucun EI n'a été rapporté, ce qui en fait une potentielle alternative médicale sûre (128).

Une autre étude a démontré chez des rats, que la *Rhodiola rosea* pourrait augmenter le taux de 5-HTP et par conséquent le niveau de sérotonine (129).

Même si aucune étude n'a été menée à ce jour quant à l'utilisation de la rhodiola chez l'enfant TDAH, ses propriétés démontrent son potentiel thérapeutique sur le trouble (108).

#### **IX.4.5 La camomille allemande**

La *Chamomilla matricaria* est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la NAD. Elle est dotée de propriétés sédatives, lui conférant une utilisation contre l'agitation et l'irritabilité chez les enfants et est utilisée actuellement comme alternative aux antidépresseurs. Grâce à ses effets, elle pourrait agir sur les symptômes d'hyperactivité de l'enfant TDAH (110, 130).

Bien qu'il n'existe pas d'études recensées à ce jour avec des enfants d'âge scolaire, une étude (Niederhofer, 2009) a été menée chez trois patients masculins de 14 et 16 ans. Il a été administré pour deux des patients de la *Chamomilla matricaria* (des comprimés contenant 100 mg d'extrait de bisabolol dilué dans de l'éthanol), trois fois par jour sur quatre semaines, suivies de quatre semaines de placebo et un patient a reçu en premier le placebo, puis la *Chamomilla matricaria*.

Une amélioration a pu être notée pour **l'inattention, l'hyperactivité**. Il s'agit de la première étude réalisée avec la camomille allemande qui, au vu de la taille de l'échantillon, devra être complétée par de nouvelles études.

Néanmoins, elle soulève des questions sur la possibilité de coupler la camomille allemande, qui est bien tolérée, avec des doses plus faibles de psychostimulants, pouvant ainsi limiter les EI qu'ils peuvent entraîner (130).

#### **IX.4.6 La valériane**

*Valeriana officinalis* possède des propriétés calmantes et antispasmodiques. Actuellement, elle est utilisée dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie. Un des composés de la valériane, l'acide valériénique inhibe la dégradation du GABA (110).

Aucune étude n'a été menée en phytothérapie chez l'enfant TDAH. Le seul essai recensé sur la valériane utilise uniquement des dilutions homéopathiques et il sera retrouvé dans la partie IX.6.

#### **IX.4.7 Le bacopa**

Le bacopa est utilisée depuis longtemps comme tonique cérébral permettant un bon fonctionnement cognitif. De plus, elle est dotée d'effet positif sur la mémoire, l'apprentissage et aussi sur la concentration (110).

Une étude ouverte de David *et al.* menée en 2014 avec 31 enfants TDAH (de six à douze ans) a étudié l'efficacité de l'extrait de feuilles de *Bacopa monnieri* sur l'amélioration de la sévérité des symptômes TDAH. Les enfants recevaient une dose de 225 mg par jour pendant six mois. Il en ressort que l'extrait réduit de manière importante les symptômes TDAH, mis à part les problèmes sociaux. L'agitation a diminué de **93%**, les symptômes du déficit attentionnel ont diminué de **85%**, les troubles de l'apprentissage de **78%**, l'impulsivité de **67%**, les problèmes psychiatriques de **52%**, et l'estime de soi s'est améliorée de **89%**. En plus d'être bien tolérée chez l'enfant et de présenter peu d'EI, il s'est révélé efficace dans l'amélioration des symptômes du trouble (131).

## IX.5 Les formules multi-ingrédients

Les études utilisant une combinaison de compléments alimentaires dans le TDAH sont relativement rares. Néanmoins, Harding *et al.* ont réalisé une étude comparative (2003) constituée de 20 enfants TDAH traités pour la moitié avec de la Ritaline® et l'autre moitié avec des compléments alimentaires.

L'étude reposait sur le fait que le TDAH est le résultat d'une **combinaison de facteurs environnementaux et génétiques** (une allergie alimentaire, une toxicité des métaux lourds et autres toxiques environnementaux, un régime pauvre en protéines ou riches en glucides, des carences en minéraux, vitamines, acides aminés, AGE et phospholipides, et des troubles thyroïdiens).

Ces compléments contenaient donc de la tyrosine permettant d'augmenter les taux de catécholamines avec l'aide de cofacteurs ; des vitamines (B3, B6, acide folique) et minéraux (fer et cuivre). En plus, sont également présents de la vitamine C, cofacteur de la synthèse de la NAD et bénéfique contre la toxicité des métaux lourds, mais aussi des phospholipides et AGE, importants dans la constitution de la membrane cellulaire et dans l'efficacité des neurotransmetteurs, et pour finir, des probiotiques pouvant réduire les allergies alimentaires (Annexe 4).

Les résultats montrent que le traitement par cette formule multi ingrédients peut traiter le TDAH, **améliorant l'attention et le contrôle de soi**. En effet, les deux groupes ont montré une amélioration significative des réponses auditives et visuelles, et il n'y avait pas de différence significative sur le niveau d'amélioration entre les deux groupes. Malgré un petit échantillon, cette étude constitue une nouvelle preuve suggérant que le TDAH est le **résultat d'un ensemble de facteurs**, et que les **compléments alimentaires peuvent être aussi efficaces** que le traitement avec le méthylphénidate (132).

Une autre étude datant de 2007 et regroupant dix patients entre 4 et 10 ans, atteints d'autisme et de TDAH, a été réalisée par Patel et Curtis. Chez ces enfants ont été retrouvés des taux urinaires élevés en métaux (plomb, mercure, cadmium, nickel), des carences nutritionnelles (acides aminés, zinc, magnésium, sélénium, coenzyme Q10, vitamines, oméga-3) des déficits sociaux, éducationnels, moteurs et verbaux, mais aussi, des troubles du système immunitaire (faible taux d'anticorps), des signes gastro-intestinaux (dysbiose intestinale) et des allergies alimentaires.

Durant trois à six mois, les enfants ont été soumis à un programme spécifique (sans traitement pharmacologique additionnel) :

- **Contrôle environnemental** (instructions parentales) : lutte contre les acariens, la moisissure, l'humidité, prévention de la fumée de tabac, utilisation restreinte de pesticides, produits nettoyants et de cosmétiques. Inspection des peintures au plomb pour les maisons de plus de 30 ans.
- **Contrôle alimentaire** : faible en sucre raffiné et sans additifs alimentaires, salicylates, et colorants artificiels. L'alimentation ne devait également pas contenir de caséine et/ou de gluten pour les patients hypersensibles à ces protéines.
- **Support gastro-intestinal** : enzymes digestives, probiotiques et des suppléments à base de berbérine, artémisinine, extrait d'agrumes contre l'hyperperméabilité intestinale (Leakey Gut syndrome).
- **Thérapie d'injection antigénique** : concerne les enfants souffrant d'allergie (acariens, aliments, produits chimiques).
- **Supplémentation nutritionnelle**
  - o Vitamines (A et B),
  - o Minéraux (calcium, magnésium, manganèse, zinc, molybdène, sélénium, fer),
  - o Acides aminés et peptides (glutathion, N-acétyl cystéine, taurine, glycine, glutamine, SAME),
  - o Oméga-3 et 6, extrait de chardon marie, coenzyme Q10,
  - o Antioxydant : acide  $\alpha$ -lipoïque.
- **Thérapie par chélation** : calcium EDTA, de 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate (DMPS) et de glutathion.
- Injection avec du glutathion et de la méthyl-cobalamine (vitamine B12).
- **Poursuite des thérapies habituelles** : comportementales, éducatives, logopédie, sportives, et autres activités.

Les résultats sont en faveur d'une **diminution du taux de plomb urinaire** ainsi que des **améliorations cliniques** pour la majorité des enfants. En effet, des progrès sont à noter dans plusieurs domaines, que ce soit sur le comportement, les interactions sociales, la concentration, le comportement verbal et l'écriture (133). Le détail des améliorations observées après trois à six mois de traitement est résumé dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques	Nombre de patients
Amélioration du contact visuel et de l'interaction sociale	10/10
<b>Amélioration de la concentration</b>	<b>10/10</b>
Diminution des activités tactiles stéréotypées	10/10
Diminution des infections respiratoires et de l'otite moyenne	4/4
Amélioration de l'écriture, dessin, expression, de l'initiation aux jeux	10/10
Amélioration du langage expressif	8/10
Diminution des EI gastro-intestinaux (gaz, ballonnement, douleur, diarrhée, constipation)	10/10
<b>Diminution des symptômes TDAH</b>	<b>7/10</b>
Amélioration de la coopération	9/10
<b>Diminution des problèmes de comportements</b>	<b>9/10</b>
Diminution de la sensibilité tactile ou auditive	6/10
Diminution du taux total urinaire de métaux lourds	10/10
Retour en classe ordinaire	4/10

Tableau IX : Améliorations comportementales, motrices et éducationnelles après 3 à 6 mois de traitement, adapté de Harding et al. (132)

De cette étude, nous pouvons en conclure qu'à l'aide d'un programme bien établi et d'une approche multi dimensionnelle, il est donc possible de traiter le TDAH (133).

D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats, car les doses des compléments alimentaires varient en fonction des études, et il pourrait être nécessaire de déterminer le dosage idéal pour traiter le TDAH selon l'âge, la taille, les carences nutritionnelles et la sévérité des symptômes. Malgré tout, ces bilans sont encourageants pour l'avenir.

## IX.6 Le traitement homéopathique

De nos jours, l'homéopathie occupe une place grandissante dans la mise en place des traitements. Elle en devient d'ailleurs une option recherchée pour le traitement du TDAH. De son principe, elle considère que chaque individu souffrant, vit avec sa maladie, et présente des symptômes caractéristiques, qui feront qu'un remède sera adapté à sa condition.

L'homéopathe traite le patient, et non pas la maladie, le traitement sera donc basé sur les symptômes individuels et caractéristiques du patient. Mais tous les enfants ne présentent pas les mêmes symptômes dans le trouble TDAH, ce qui complexifie la tâche de l'homéopathe. Des médecins utilisent donc **des remèdes combinés** contenant plusieurs souches homéopathiques répondant à une condition particulière (110).

La valériane, comme énoncé dans la partie IX.4.6, est connue pour ses propriétés anxiolytiques, et est souvent indiquée en cas d'hyperexcitabilité neuronale. Une étude pilote (Razlog *et al.*, 2005) de trois semaines, en double aveugle a évalué son efficacité dans le TDAH. L'essai était constitué de 30 enfants TDAH entre cinq et onze ans, auxquels il a été administré de la teinture mère (TM) homéopathique *Valeriana officinalis* (pour dix enfants) ou de la *Valeriana officinalis* 3X (pour dix autres enfants) ou encore un placebo (pour dix autres enfants). Aucun autre traitement n'était pris pendant l'étude. Chaque groupe recevait dix gouttes du remède trois fois par jour pendant deux semaines. Les enfants ont été évalués à l'aide d'échelles d'évaluations : avant le traitement, puis pendant le traitement (première et deuxième semaine), et après le traitement (troisième semaine).

Les résultats ont ensuite été comparés, et il n'y a pas eu de différences statistiques globales entre la *Valeriana officinalis* TM et 3X, cependant en comparaison, l'utilisation du placebo a un impact moindre sur les sujets. Les groupes ayant reçu de la *Valeriana officinalis* TM et 3X ont montré une amélioration significative dans leur comportement, et plus particulièrement dans **l'anxiété, l'attention, l'impulsivité et l'hyperactivité** (134).

Une autre étude en Suisse (Frei *et al.*, 2005) a suivi 62 enfants TDAH entre 6 et 16 ans. L'étude s'est déroulée en trois phases.

Tout d'abord, les enfants ont reçu un traitement homéopathique prescrit individuellement et seuls ceux qui atteignaient une amélioration d'au moins 50% sur une échelle d'évaluation de Conners pouvaient entrer en phase deux.

La deuxième phase était un essai croisé en double aveugle, où les enfants recevaient soit un placebo pendant six semaines, suivi d'un traitement homéopathique les six semaines suivantes, soit la situation inverse, avec d'abord un traitement homéopathique puis le placebo.

Après ces douze semaines, la troisième phase était un essai ouvert où les enfants ont reçu de nouveau un traitement homéopathique pendant six semaines. Aucun autre traitement ne devait être pris durant l'étude hormis ceux détaillés ci-dessous (à une puissance de Q3 à Q42, sachant que la dilution sur l'échelle Q correspond à 2,35 fois sa désignation sur l'échelle C) :

- |                            |                   |                            |
|----------------------------|-------------------|----------------------------|
| - Calcaréa carbonica (15), | - Nux vomica (4), | - Hyoscyamus (1),          |
| - Sulfur (8),              | - China (3),      | - Phosphorus (1),          |
| - Chamomilla (5),          | - Ignatia (3),    | - Phosphoricum acidum (1), |
| - Lycopodium (5),          | - Mercurius (3),  | - Sepia (1),               |
| - Silica (5),              | - Capsicum (1),   | - Staphysagria (1).        |
| - Hepar sulfuricum (4),    | - Causticum (1),  |                            |

Le nombre entre parenthèse représentant la fréquence des personnes ayant eu recours à la souche en question.

Il apparaît que les enfants prenant le médicament homéopathique pendant la phase aveugle et la phase ouverte ont manifesté une **amélioration significative** des symptômes TDAH à l'inverse de ceux qui recevaient le placebo. En effet, les scores sur l'échelle de Conners sont passés de 19 en début de traitement à 8 à l'issue de la première phase, et pendant la période aveugle, le groupe placebo était situé à 12 alors que le groupe homéopathique était à 9. La dernière phase a révélé que les deux groupes sous traitement sont retournés à des niveaux bas de symptômes (médiane à 8).

Les résultats significatifs du groupe homéopathique par rapport au placebo mettent en évidence l'efficacité du traitement homéopathique dans le traitement du TDAH (135).

Plus récemment, Brulé *et al.* a voulu évaluer au cours d'une étude pilote ouverte (2014), la faisabilité d'un essai homéopathique sur le TDAH pour des futures études, identifier les caractéristiques des participants répondant significativement au traitement homéopathique et établir la durée nécessaire pour améliorer les symptômes.

Pour cela, 35 patients TDAH entre 6 et 16 ans ont été suivis sur onze mois. Au début de l'essai, chaque patient a effectué une consultation homéopathique individualisée tous les mois environ (neuf au total), où il leur était prescrit un traitement homéopathique individuel. Avant chaque consultation, tous les traitements additionnels étaient enregistrés, ainsi que tout EI ressenti (pour déterminer s'ils pouvaient être causés par le traitement homéopathique).

Les schémas posologiques régis par l'homéopathe allaient d'une dose unique à une dose quotidienne avec des dilutions allant de 6CH à 1M et les souches suivantes ont été utilisées en fonction des besoins du patient :

- |                         |                 |                   |                    |
|-------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| - Phosphorus,           | - Nux vomica,   | - Agaricus        | - Kalium           |
| - Hyoscyamus niger,     | - Pulsatilla,   | muscarius,        | phosphoricum       |
| - Tuberculinum,         | - Belladonna,   | - Apis mellifica, | - Magnesium        |
| - Tarentula hispana,    | - Aconitum,     | - Baryta          | carbonica,         |
| - Lycopodium            | - Aranea        | carbonica,        | - Medorrhinum,     |
| clavatum,               | ixabola,        | - Bryonia alba,   | - Natrum silicata, |
| - Anacardium            | - Gallicum      | - Rana bufo,      | - Silicea,         |
| orientale,              | acidum,         | - Ferrum          | - Staphysagria,    |
| - Lachesis muta,        | - Natrum        | phosphoricum,     | - Sulphur,         |
| - Stramonium,           | muriaticum,     | - Hepar sulfuris  | - Thuja            |
| - Veratrum album,       | - Agnus castus, | calcareum,        | occidentalis,      |
| - Lac caninum           | - Calcarea      | - Luesinum,       | - Veratrum viride  |
| - Saccharum officinale, | carbonica,      |                   |                    |
| - Calcarea phosphorica, | - Cuprum        |                   |                    |
|                         | metallicum,     |                   |                    |

L'évolution des symptômes TDAH était évaluée avec l'échelle de Conners. Les patients étaient ensuite classés comme « répondeurs » ou « non répondeurs » selon la différence entre le score initial et final.

Au total, 22 personnes ont été classées comme répondeuses au traitement et 13 non répondeuses. En effet, **63% ont eu une amélioration significative** des symptômes TDAH après une moyenne de 4,5 visites. De plus, les résultats des participants traités au départ par traitements stimulants sont encourageants, montrant que le traitement homéopathique est efficace pour **8 des 15 participants**. Également, deux participants ayant diminué leur traitement conventionnel ont été classés répondeurs, laissant sous-entendre une amélioration due au traitement homéopathique.

Les patients répondeurs au traitement homéopathique ayant également des médicaments stimulants pendant l'essai ont été retirés, suggérant que les résultats sont d'autant plus significatifs.

En outre, plusieurs des EI signalés semblent associés aux symptômes TDAH (comme l'inattention et l'hyperactivité), mais ils pourraient avoir été causés par le traitement homéopathique, et il sera nécessaire de le confirmer dans l'avenir (136).

Cependant, le traitement homéopathique n'est actuellement pas recommandé dans la prise en charge du TDAH. En effet, les essais n'ont pas pu montrer des résultats supérieurs aux médicaments psychostimulants, qui restent plus efficaces sur des critères similaires.

Les études montrent une amélioration de 50% des symptômes TDAH en une semaine environ avec un traitement conventionnel, alors que dans cette étude, **l'amélioration n'est que de 25% sur une période d'approximativement un an** (136). Même si ces résultats sont encourageants, ils devront être complétés par des études complémentaires.

## **X Conclusion**

Décrites par de nombreuses personnes au cours de l'histoire, la notion « d'hyperactivité » a longtemps été controversée. Connue sous différents noms et source de conflits sur son origine organique ou bien relationnelle, les débats sur cette pathologie durent depuis plusieurs années. L'émergence d'une classification a permis de la qualifier de trouble psychiatrique et a mis fin à l'hétérogénéité des dénominations. Pour autant, le TDAH soulève toujours des interrogations et reste encore largement méconnu.

Caractérisé par de l'impulsivité, de l'inattention et de l'hyperactivité, il ne se résume pas uniquement à cette triade de symptômes. Ces derniers peuvent varier d'intensité selon les personnes et des comorbidités peuvent également accompagner le quotidien de l'enfant. Elles peuvent se cumuler avec le TDAH et compliquent grandement sa prise en charge. Des troubles de la santé mentale, d'apprentissages et de l'humeur ou encore des conduites à risque d'abus de substances sont principalement retrouvés. Par conséquent, elles posent une réelle problématique sociale qui doit être prise en compte afin de pouvoir appréhender cette souffrance.

Pour cela, le diagnostic, bien qu'encore insuffisant, occupe une place primordiale dans la prise en charge des enfants. Pourtant, aucun test biologique spécifique n'existe pour attester de la présence d'un TDAH. La complexité du diagnostic est fortement liée à la variabilité des symptômes et il est basé sur l'observation et l'interprétation du praticien lors d'entretiens avec le patient. De plus, le ressenti de la famille et de l'entourage concernant le comportement de l'enfant au quotidien sont également pris en compte.

En complément, le médecin dispose de plusieurs échelles comportementales et de critères de classification permettant d'affiner son analyse. Pour confirmer le TDAH et éliminer les autres causes possibles, des examens complémentaires peuvent être prescrits.

Malgré tout, la façon la plus appropriée d'aider ces enfants serait d'avoir une meilleure compréhension du trouble, pour ainsi mener des actions plus préventives. Les étiologies sont diverses et hétérogènes, et de nombreux facteurs de risques sont incriminés. Plusieurs anomalies neurologiques ont pu être mises en évidence grâce à l'IRM, révélant le TDAH comme un trouble neuro-développemental. Non seulement, les neurotransmetteurs (dopamine et noradrénaline) ont été mis en cause depuis plusieurs années, et jouent un rôle majeur dans les fonctions d'attention et

la symptomatologie du trouble, mais plus largement, l'ensemble de ces circuits serait impliqué à plusieurs niveaux (récepteurs, transporteurs). Enfin, grâce aux études d'héritabilité, et aux techniques de génétiques actuelles, plusieurs gènes sont identifiés et participeraient à l'apparition du TDAH. Bien que de multiples pistes étiologiques soient envisagées, le processus exact de développement du TDAH est toujours inconnu.

L'enjeu actuel repose également sur l'identification et la prévention des facteurs de risques tels que l'alimentation (par exemple les carences en oligoéléments, les additifs alimentaires), l'exposition aux écrans (téléphone portable, jeux vidéo) et la maîtrise des toxiques environnementaux (comme les métaux lourds, le tabac, l'alcool, les produits chimiques).

Car actuellement, le TDAH représente un enjeu de santé publique. Avec une prévalence de 3,5% en France, et de 8,9% aux États-Unis, le TDAH constitue un trouble infantile majeur. L'impact socio-économique qu'il implique ne doit pas être négligé, et une identification rapide du TDAH par les professionnels de santé permettrait de réduire les dépenses aussi bien en termes de coût social qu'individuel pour les familles.

La prise en charge doit donc s'envisager de manière globale : l'enfant TDAH est un individu avec son environnement, son histoire et ses particularités propres. Dans un premier temps, le traitement psycho-éducatif est mis en place et il pourra être, si nécessaire, accompagné par un traitement médicamenteux dans un deuxième temps.

Le méthylphénidate est le seul médicament indiqué en France et il a su apporter une sensation de libération, une aide certaine ou encore une reprise d'autonomie pour des enfants se trouvant dans des situations sévères ou en grande souffrance. La multitude des prises qui constituait un désagrément dans ce traitement a pris fin avec l'arrivée des formes à libération prolongée, simplifiant le schéma posologique. Mais pour d'autres, ce traitement n'est pas adapté ou non efficace et cela même après plusieurs années de prises. De plus, comme tout médicament, il peut être à l'origine d'effets indésirables pouvant entraîner l'arrêt du traitement. Enfin, sa structure chimique proche de l'amphétamine et son classement comme stupéfiant ne facilite pas son acceptation et suscite des inquiétudes dans les familles et l'entourage.

Bien que l'efficacité et l'innocuité relatives aux stimulants soit vérifiée, certains parents s'inquiètent de soigner leur enfant avec un médicament psychoactif et psychodysléptique. C'est pourquoi, ils se tournent de plus en plus vers des alternatives au traitement pharmacologique.

Aujourd'hui, la recherche s'intéresse à une nouvelle stratégie de prise en charge de ce trouble multifactoriel et met en avant l'efficacité de certains suppléments alimentaires pour réduire les symptômes du TDAH.

Malheureusement, dans la plupart des cas, les preuves sont rares, partielles et peu étayées. Néanmoins, les oligoéléments (fer, zinc, magnésium) ont pu apporter des résultats prometteurs même si encore insuffisants. A côté de cela, la supplémentation par les acides aminés reste moins approfondie. L'ALC, bien qu'apportant des conclusions discutables mais encourageantes, est celui dont les études sont les plus nombreuses. La L-théanine et la mélatonine affichent des effets positifs sur les troubles du sommeil, un des symptômes dont souffrent de nombreux enfants TDAH. Concernant les acides gras essentiels, les résultats sont encore insuffisants pour justifier une supplémentation. Un domaine qui semble pouvoir offrir des alternatives viables à la pharmacothérapie est la phytothérapie. D'une part le Pycnogenol® offrant les meilleurs résultats, suivi par le ginseng, le ginkgo, la camomille allemande et le bacopa qui ont fait leurs premières preuves. D'autre part, certains ne sont pas assez maîtrisés comme la rhodiola et le millepertuis dont l'efficacité reste à prouver pour ce dernier.

En parallèle, l'approche avec une formule multi-ingrédient envisageant le trouble dans son ensemble apparaît être l'option la plus pertinente et est relativement comparable au traitement par méthylphénidate. Enfin, la combinaison de médicaments homéopathiques pourrait offrir une approche sûre et douce avec cependant une efficacité modérée.

Pour finir, les traitements alternatifs sont prometteurs et en constante évolution. Demain, ils pourraient remplacer un traitement conventionnel. Ainsi, l'avenir appartient « aux mains de la recherche ».

## Bibliographie

1. Lecendreux M, Konofal E, Touzin M. L'hyperactivité - TDAH. Paris. Solar ; 2007. 383 p.
2. Dictionnaire de français Larousse. Définitions : hyperactivité. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hyperactivit%C3%A9/40987>, consulté le 25 juillet 2018.
3. Dictionnaire de français Larousse. Définitions : TDAH. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/TDAH/10910819>, consulté le 25 juillet 2018.
4. Martinez-Badía J. Who says this is a modern disorder? The early history of attention deficit hyperactivity disorder. *World J Psychiatry*. 2015;5(4):379-386.
5. Artful for Mac. Village school by Jan Steen. <http://www.artfulmac.com/art/53729>, consulté le 25 juillet 2018.
6. Crichton A. An inquiry into the nature and origin of mental derangement: on attention and its diseases. *J Atten Disord*. 2008;12(3):200-204; discussion 205-206.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>, consulté le 13 septembre 2018.
8. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD. Atten Defic Hyperact Disord*. 2010;2:241-255.
9. Anciaux V, De Cartier P, De Hemptinne D. L'hyperactivité (TDA/H). Bruxelles. De Boeck Supérieur ; 2013. 129 p.
10. Wikisource. Der Struwwelpeter/Die Geschichte vom Zappel-Philipp. [https://de.wikisource.org/wiki/Der\\_Struwwelpeter/Die\\_Geschichte\\_vom\\_Zappel-Philipp#/media/File:H\\_Hoffmann\\_Struwwel\\_19.jpg](https://de.wikisource.org/wiki/Der_Struwwelpeter/Die_Geschichte_vom_Zappel-Philipp#/media/File:H_Hoffmann_Struwwel_19.jpg), consulté le 25 juillet 2018.
11. Strohl MP. Bradley's Benzedrine studies on children with behavioral disorders. *Yale J Biol Med*. 2011;84(1):27-33.
12. Gross MD. Origin of stimulant use for treatment of attention deficit disorder. *Amer. J. Psychiat*. 1995;152:298-299.
13. Mezzich JE. International Surveys on the Use of ICD-10 and Related Diagnostic Systems. *Psychopathology*. 2002;35(2-3):72-75.
14. HAS. 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. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/tdah\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/tdah_argumentaire.pdf), consulté le 13 juin 2018.

15. Vigo S, Franc N. Mon enfant est hyperactif (TDAH) : Regards croisés d'une maman et d'une pédopsychiatre. De Boeck Supérieur; 2012. 160 p.
16. HAS. Autisme\_questions\_reponses.pdf. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/autisme\\_questions\\_reponses.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/autisme_questions_reponses.pdf) autisme\_questions\_reponses.pdf, consulté le 4 juillet 2018.
17. Wodon I. Déficit de l'attention et de l'hyperactivité chez l'enfant et l'adolescent : Comprendre et soigner le TDAH. Primento; 2013. 207 p.
18. Briars L, Todd T. A Review of Pharmacological Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2016;21(3):192-206.
19. Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. *Le Moniteur des Pharmacies*, 16 janv 2016, cahier 2, (n°3111).
20. American Psychiatric Association. Manuel-diagnostique-troubles-mentaux.pdf. <https://psychiatrieweb.files.wordpress.com/2011/12/manuel-diagnostique-troubles-mentaux.pdf>, consulté le 16 février 2018.
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*. 2017;175(5):422-429.
22. Brown TE. ADHD Comorbidities: Handbook for ADHD Complications in Children and Adults. American Psychiatric Pub; 2009. 480 p.
23. Fourneret P, Purper-Ouakil D, Reneric J-P, Olivier V, Gaillez C. Comorbidités associées au trouble déficit de l'attention avec hyperactivité : Données épidémiologiques et implications thérapeutiques. *Psychiatrie Sciences humaines Neurosciences*. 2005;3(14):184-192.
24. Bouchez J. Les troubles bipolaires de l'humeur. Diaporama, journée Hypersupers, mars 2010.
25. Masi L, Guilé J-M, Mille C. Dysrégulation émotionnelle et comportementale sévère chez l'enfant : évolution nosologique et affiliation aux pathologies de l'humeur. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 2014;62(2):65-71.
26. Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA, Dickstein DP, Guyer AE, Costello EJ, et al. Prevalence, Clinical Correlates, and Longitudinal Course of Severe Mood Dysregulation in Children. *Biol Psychiatry*. 2006;60(9):991-997.
27. Bioulac S, Arfi L, Bouvard MP. Attention deficit/hyperactivity disorder and video games: A comparative study of hyperactive and control children. *Eur Psychiatry*. 2008;23(2):134-141.
28. Biederman J, Petty CR, Spencer TJ, Woodworth KY, Bhide P, Zhu J, et al. Examining the nature of the comorbidity between pediatric attention deficit/hyperactivity disorder and post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128:78-87.

29. Bleck J, DeBate RD. Exploring the co-morbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with eating disorders and disordered eating behaviors in a nationally representative community-based sample. *Eat Behav.* 2013;14(3):390-393.
30. Silvestri R, Gagliano A, Aricò I, Calarese T, Cedro C, Bruni O, et al. Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography. *Sleep Med.* 2009;10(10):1132-1138.
31. Konofal E, Lecendreux M, Cortese S. Sleep and ADHD. *Sleep Med.* 2010;11(7):652-658.
32. Cortese S, Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren M-C, Darra F, et al. Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. *Sleep.* 2005;28(8):1007-1013.
33. Hermann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain J Neurol.* 2007;130(Pt 12):3135-3148.
34. Purper-Ouakil D, Wohl M, Cortese S, Michel G, Mouren M-C. Le trouble déficitaire de l'attention-hyperactivité (TDAH) de l'enfant et de l'adolescent. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2006;164(1):63-72.
35. Sirois M, Sirois K. Évaluation du TDAH au cabinet. *Med Quebec,* 2013;48(8):37-44.
36. Caddra. [fr\\_caddraGuidelines2011SNAP.pdf](https://www.caddra.ca/pdfs/fr_caddraGuidelines2011SNAP.pdf). [https://www.caddra.ca/pdfs/fr\\_caddraGuidelines2011SNAP.pdf](https://www.caddra.ca/pdfs/fr_caddraGuidelines2011SNAP.pdf), consulté le 4 août 2018.
37. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren M-C. Iron Deficiency in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(12):1113-1115.
38. Kanık Yüksek S, Aycan Z, Öner Ö. Evaluation of Iodine Deficiency in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(1):61-66.
39. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(4):310-319.
40. Silk TJ, Beare R, Malpas C, Adamson C, Vilgis V, Vance A, et al. Cortical morphometry in attention deficit/hyperactivity disorder: Contribution of thickness and surface area to volume. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* 2016;82:1-10.
41. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(2):185-198.

42. Van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Buitelaar JK, Oosterlaan J. Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(4):1093-1106.
43. Nagel BJ, Bathula D, Herting M, Schmitt C, Kroenke CD, Fair D, et al. Altered white matter microstructure in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(3):283-292.
44. Kim B-N, Lee J-S, Shin M-S, Cho S-C, Lee D-S. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2002;252(5):219-225.
45. Medscape. Functional Roles of Norepinephrine and Dopamine in ADHD. <http://www.medscape.org/viewarticle/523887>, consulté le 29 août 2018.
46. Société Chimique de France. Tyrosine. <http://www.societechimiquedefrance.fr/tyrosine.html>, consulté le 14 septembre 2018.
47. Genro JP, Kiehl C, Rohde LA, Hutz MH. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopaminergic hypotheses. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(4):587-601.
48. Le cerveau à tous les niveaux. Le circuit de la récompense. [http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a\\_03/a\\_03\\_cl/a\\_03\\_cl\\_que/a\\_03\\_cl\\_que.html](http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cl/a_03_cl_que/a_03_cl_que.html), consulté le 14 septembre 2018.
49. Gonon F, Guilé J-M, Cohen D. Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : données récentes des neurosciences et de l'expérience nord-américaine. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 2010;58(5):273-281.
50. Morón JA, Brockington A, Wise RA, Rocha BA, Hope BT. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2002;22(2):389-395.
51. 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*. 2012;51(10):1003-1019.e20.
52. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet Lond Engl*. 1999;354(9196):2132-2133.
53. Spencer TJ, Biederman J, Madras B, Dougherty D, Bonab A, Livni E, et al. Further Evidence of Dopamine Transporter Dysregulation in ADHD: A Controlled PET Imaging Study Using Altropane. *Biol Psychiatry*. 2007;62(9):1059-1061.
54. Cheon K-A, Ryu YH, Kim Y-K, Namkoong K, Kim C-H, Lee JD. Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with [<sup>123</sup>I]IPT SPET in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(2):306-311.

55. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Cohen RM. High midbrain [18F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1999;156(8):1209-1215.
56. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1313-1323.
57. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet*. 2006;15(14):2276-2284.
58. Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, Gornick MC, Lerch JP, Greenstein DK, et al. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 2005;134B(1):67-72.
59. Schmitz M, Denardin D, Silva TL, Pianca T, Roman T, Hutz MH, et al. Association between alpha-2a-adrenergic receptor gene and ADHD inattentive type. *Biol Psychiatry*. 2006;60(10):1028-1033.
60. Pellow J, Solomon EM, Barnard CN. Complementary and alternative medical therapies for children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Altern Med Rev*. 2011;16:323-337.
61. Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gant C, et al. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Arch Dis Child*. 2004;89(6):506-511.
62. 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*. 2009;20(2):107-112.
63. Stevenson J, Sonuga-Barke E, McCann D, Grimshaw K, Parker KM, Rose-Zerilli MJ, et al. The role of histamine degradation gene polymorphisms in moderating the effects of food additives on children's ADHD symptoms. *Am J Psychiatry*. 2010;167(9):1108-1115.
64. Parletta N, Niyonsenga T, Duff J. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid levels and correlations with symptoms in children with attention deficit hyperactivity disorder, autistic spectrum disorder and typically developing controls. *PLoS One* 2016; 11:e0156432.
65. Johansson J, Landgren M, Fernell E, Vumma R, Åhlin A, Bjerkenstedt L, et al. Altered tryptophan and alanine transport in fibroblasts from boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an in vitro study. *Behav Brain Funct* BBF. 2011;7:40.
66. Khan SA. Levels of Zinc, Magnesium and Iron in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Electronic J Biol*. 26 may 2017;13:2.

67. Viktorinova A, Ursinyova M, Trebaticka J, Uhnakova I, Durackova Z, Masanova V. Changed Plasma Levels of Zinc and Copper to Zinc Ratio and Their Possible Associations with Parent- and Teacher-Rated Symptoms in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biol Trace Elem Res.* 2016;169(1):1-7.
68. 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.* 2014;56(4):515-519.
69. Kim S, Arora M, Fernandez C, Landero J, Caruso J, Chen A. Lead, mercury, and cadmium exposure and attention deficit hyperactivity disorder in children. *Environ Res.* 2013;126:105-110.
70. AQNP. SUBSTANCES-TOXIQUES.pdf. <https://s3.amazonaws.com/aqnp-website/wp-content/uploads/SUBSTANCES-TOXIQUES.pdf>, consulté le 16 septembre 2018.
71. Desrosiers C, Boucher O, Forget-Dubois N, Dewailly É, Ayotte P, Jacobson SW, et al. Associations between prenatal cigarette smoke exposure and externalized behaviors at school age among Inuit children exposed to environmental contaminants. *Neurotoxicol Teratol.* 2013;39:84-90.
72. Tewar S, Auinger P, Braun JM, Lanphear B, Yolton K, Epstein JN, et al. Association of Bisphenol A exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a national sample of U.S. children. *Environ Res.* 2016;150:112-118.
73. Wagner-Schuman M, Richardson JR, Auinger P, Braun JM, Lanphear BP, Epstein JN, et al. Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 2015;14:44.
74. Swing EL, Gentile DA, Anderson CA, Walsh DA. Television and Video Game Exposure and the Development of Attention Problems. *PEDIATRICS.* 2010;126(2):214-221.
75. Divan HA, Kheifets L, Obel C, Olsen J. Cell phone use and behavioural problems in young children. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(6):524-529.
76. Nøvik TS, Hervas A, Ralston SJ, Dalsgaard S, Rodrigues Pereira R, Lorenzo MJ, et al. Influence of gender on attention-deficit/hyperactivity disorder in Europe--ADORE. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006;15 Suppl 1:115-24.
77. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics.* 2012;9(3):490-499.
78. Adhd institute. Epidemiology. <https://adhd-institute.com/burden-of-adhd/epidemiology/>, consulté le 29 juillet 2018.
79. Lecendreux M, Konofal E, Faraone SV. Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Features Among Children in France. *J Atten Disord.* 2011;15(6):516-524.

80. Danielson ML, Bitsko RH, Ghandour RM, Holbrook JR, Kogan MD, Blumberg SJ. Prevalence of Parent-Reported ADHD Diagnosis and Associated Treatment Among U.S. Children and Adolescents, 2016. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2018;47(2):199-212.
81. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):942-948.
82. Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2008;17:245-260.
83. Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry.* 2017;5:175-186.
84. Chorozoglou M, Smith E, Koerting J, Thompson MJ, Sayal K, Sonuga-Barke EJS. Preschool hyperactivity is associated with long-term economic burden: evidence from a longitudinal health economic analysis of costs incurred across childhood, adolescence and young adulthood. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015;56(9):966-975.
85. Haute Autorité de Santé. Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : repérer la souffrance, accompagner l'enfant et la famille. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2012647/fr/trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah-reperer-la-souffrance-accompagner-l-enfant-et-la-famille](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2012647/fr/trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah-reperer-la-souffrance-accompagner-l-enfant-et-la-famille), consulté le 27 juillet 2018.
86. Rénéric J-P. Les psychostimulants dans le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 2012;60(1):30-34.
87. Zimmer L, Fournieret P. Tout ce que vous devez connaître sur le méthylphénidate (sans oser le demander...). *Arch Pédiatrie.* 2018;25(3):229-235.
88. Le Heuzey M-F, Vergnaud S, Mouren M-C. Traitements médicaux de l'enfant hyperactif : à propos des deux nouvelles formes de méthylphénidate commercialisées en France. *Arch Pédiatrie.* 2006;13(1):100-103.
89. Mise à jour des données de pharmacovigilance du Méthylphénidate par le Centre régional de pharmacovigilance Reims Champagne – Ardenne. ANSM, Comité technique du 09 octobre 2012.
90. France net info. La Ritaline un médicament qui fait débat. <https://www.francenetinfos.com/la-ritaline-medicament-qui-fait-debat-51454/>, consulté le 20 juin 2018.
91. Le Heuzey M-F. La prescription actuelle du méthylphénidate (Ritaline®). *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 2009;57(7):621-625.

92. Haute Autorité de Santé. Methylphenidate\_reeval\_annexe.pdf. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/methylphenidate\\_reeval\\_annexe.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/methylphenidate_reeval_annexe.pdf), consulté le 20 juin 2018.

93. EurekaSanté par VIDAL. Méthylphénidate chlorhydrate. <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/s-active/recherche/substance-15317-Methylphenidate-chlorhydrate.html>, consulté le 20 juin 2018.

94. Poulton A, Cowell CT. Slowing of growth in height and weight on stimulants: a characteristic pattern. *J Paediatr Child Health*. 2003;39(3):180-185.

95. Le Heuzey M-F. Les traitements médicaux de l'enfant hyperactif. *Arch Pédiatrie*. 2004;11(1):64-69.

96. Bange F, Le Heuzey M-F, Acquaviva E, Delorme R, Mouren M-C. Risques cardiovasculaires et conduite à tenir dans le traitement du trouble déficit de l'attention/hyperactivité avec le méthylphénidate. *Arch Pédiatrie*. 2014;21(1):108-112.

97. Centre antipoison du Québec. Methylphenidate.pdf. Le méthylphénidate chez les adultes : effets indésirables sous-estimés ? <https://fondationsommeil.com/wp-content/uploads/2014/02/Methylphenidate.pdf>, consulté le 12 juillet 2018.

98. Base de données publiques des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - Ritaline 10 mg, comprimé sécable. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60059081&typedoc=R#RcpSurdosage>, consulté le 27 juillet 2018.

99. ANSM. Résumé Des Caractéristiques Du Produit - RITALINE LP 10 mg, gélule à libération prolongée. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61810983&typedoc=R&ref=R0198548.htm>, consulté le 27 juillet 2018.

100. Compendium.ch. Méthylphénidate Sandoz ®. <https://compendium.ch/mpro/mnr/25266/html/fr?Platform=Desktop#7300>, consulté le 27 juillet 2018.

101. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*. 2003;111(1):179-185.

102. Rucklidge JJ, Johnstone J, Kaplan BJ. Nutrient supplementation approaches in the treatment of ADHD. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(4):461-476.

103. Konofal E, Lecendreux M, Deron J, Marchand M, Cortese S, Zaïm M, et al. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatr Neurol*. 2008;38(1):20-26.

104. Konofal E, Cortese S. Lead and Neuroprotection by Iron in ADHD. *Environ Health Perspect*. 2007;115(8):A398-399.

105. Mousain-Bosc M, Roche M, Polge A, Pradal-Prat D, Rapin J, Bali JP. Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. I. Attention deficit hyperactivity disorders. *Magnes Res*. 2006;19(1):46-52.
106. 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*. 2004;28(1):181-190.
107. Akhondzadeh S, Mohammadi M-R, Khademi M. Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial [ISRCTN64132371]. *BMC Psychiatry*. 2004;4:9.
108. Ahn J, Ahn HS, Cheong JH, et al. Natural product-derived treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: safety, efficacy, and therapeutic potential of combination therapy. *Neural Plast*. 2016;2016:132042.
109. a1b2c3. <http://www.a1b2c3.com/>, consulté le 2 août 2018.
110. 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*. 2011;16(4):323-337.
111. Hinz M, Stein A, Neff R, Weinberg R, Uncini T. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder with monoamine amino acid precursors and organic cation transporter assay interpretation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:31-38.
112. Lyon MR, Kapoor MP, Juneja LR. The Effects of L-Theanine (Suntheanine®) on Objective Sleep Quality in Boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Altern Med Rev*. 2011;16(4):348-354.
113. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJW, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(2):233-241.
114. Vitabasix. Acetyl-L-Carnitine\_FR.pdf. [https://www.vitabasix.com/fileadmin/content/produktInfoPDFs/frPDF/Produktinfo\\_Acetyl-L-Carnitine\\_FR.pdf](https://www.vitabasix.com/fileadmin/content/produktInfoPDFs/frPDF/Produktinfo_Acetyl-L-Carnitine_FR.pdf), consulté le 1 août 2018.
115. Arnold LE, Amato A, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, Ramadan Y, et al. Acetyl-L-carnitine (ALC) in attention-deficit/hyperactivity disorder: a multi-site, placebo-controlled pilot trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(6):791-802.
116. Torrioli MG, Vernacotola S, Peruzzi L, Tabolacci E, Mila M, Militerni R, et al. A double-blind, parallel, multicenter comparison of L-acetylcarnitine with placebo on the attention deficit hyperactivity disorder in fragile X syndrome boys. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(7):803-812.

117. Intelegen. ADD & ADHD. <http://intelegen.com/nutrients/add.htm>, consulté le 22 juin 2018.

118. Mentalhelp.net. Major Depression Serotonin Precursors: SAME. <https://www.mentalhelp.net/articles/major-depression-serotonin-precursors-same/>, consulté le 2 août 2018.

119. Acides-amines.com. La taurine. <https://www.acides-amines.com/les-acides-amines/taurine.html>, consulté le 1 août 2018.

120. Richardson AJ, Puri BK. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(2):233-239.

121. Johnson M, Ostlund S, Fransson G, Kadesjö B, Gillberg C. Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *J Atten Disord*. 2009;12(5):394-401.

122. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(10):991-1000.

123. 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*. 2012;27(5):335-342.

124. Trebatická J, Kopasová S, Hradecná Z, Cinovský K, Skodáček I, Suba J, et al. Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract, Pycnogenol. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(6):329-335.

125. 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 (pycnenol). *Nutr Neurosci*. 2007;10(3-4):151-157.

126. Lyon MR, Cline JC, Totosy de Zepetnek J, Shan JJ, Pang P, Benishin C. Effect of the herbal extract combination *Panax quinquefolium* and *Ginkgo biloba* on attention-deficit hyperactivity disorder: a pilot study. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26(3):221-228.

127. Weber W, Stoep AV, McCarty RL, Weiss NS, Biederman J, McClellan J. A Randomized Placebo Controlled Trial Of *Hypericum perforatum* For Attention Deficit Hyperactivity Disorder In Children And Adolescents. *JAMA J Am Med Assoc*. 2008;299(22):2633-2641.

128. Cropley M, Banks AP, Boyle J. The Effects of *Rhodiola rosea* L. Extract on Anxiety, Stress, Cognition and Other Mood Symptoms. *Phytother Res*. 2015;29(12):1934-1939.

129. Chen QG, Zeng YS, Qu ZQ, Tang JY, Qin YJ, Chung P, et al. The effects of *Rhodiola rosea* extract on 5-HT level, cell proliferation and quantity of neurons at cerebral hippocampus of depressive rats. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 2009;16(9):830-838.

130. Niederhofer H. Observational study: *Matricaria chamomilla* may improve some symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 2009;16(4):284-286.

131. 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):10-15.

132. 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*. 2003;8(3):319-330.

133. Patel K, Curtis LT. A comprehensive approach to treating autism and attention-deficit hyperactivity disorder: a prepilot study. *J Altern Complement Med N Y N*. 2007;13(10):1091-1097.

134. Razlog R, Pellow J, White SJ. A pilot study on the efficacy of *Valeriana officinalis* mother tincture and *Valeriana officinalis* 3X in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Health SA Gesundheit*. 2012;17(1)1-7.

135. Frei H, Everts R, von Ammon K, Kaufmann F, Walther D, Hsu-Schmitz S-F, et al. Homeopathic treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomised, double blind, placebo controlled crossover trial. *Eur J Pediatr*. 2005;164(12):758-767.

136. Brulé D, Sule L, Landau-Halpern B, Nastase V, Jain U, Vohra S, et al. An open-label pilot study of homeopathic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and youth. *Forsch Komplementarmedizin*. 2014;21(5):302-309.

137. TDAH Belgique. Questionnaire de Conners. <http://www.tdah.be/tdah/tdah/diagnostic/tests-bilans/168>, consulté le 4 août 2018.

## Annexes

### **Annexe 1** : Échelle d'évaluation de Connors pour les parents (137)

**Échelle d'évaluation Connors pour les parents**, version révisée (longue) 1997

Nom de l'enfant:..... garçon ..... fille.....

Date de naissance:..... âge:..... niveau académique:.....

Compilée par..... date: .....

**Donnez une cote de 0 (jamais), 1 (un peu), 2 (moyennement), 3 (souvent).**

**L'enfant:**

cotation :

	0	1	2	3
1- Est colérique et rancunier.....	.....	.....	.....	.....
2- A des difficultés à faire ou compléter ses devoirs.....	.....	.....	.....	.....
3- Bouge tout le temps ou semble motorisé.....	.....	.....	.....	.....
4- Est timide, vite effrayé.....	.....	.....	.....	.....
5- Refuse carrément tout compromis, changement.....	.....	.....	.....	.....
6- N'a pas d'ami(e)s.....	.....	.....	.....	.....
7- Souffre de maux d'estomac.....	.....	.....	.....	.....
8- Se bagarre.....	.....	.....	.....	.....
9- Voudrait fuir, renâcle, ou a des difficultés à débiter et soutenir un effort mental (travaux en classe ou devoirs à la maison).....	.....	.....	.....	.....
10- A de la difficulté à se concentrer dans ses travaux ou ses jeux.....	.....	.....	.....	.....
11- Discute les propos des adultes.....	.....	.....	.....	.....
12- Ne réussit pas à terminer ce qu'il doit faire.....	.....	.....	.....	.....
13- A des comportements difficiles à gérer dans les magasins.....	.....	.....	.....	.....
14- Est craintif face aux nouvelles personnes.....	.....	.....	.....	.....
15- Ne cesse de vérifier ses affaires.....	.....	.....	.....	.....
16- Perd rapidement ses camarades.....	.....	.....	.....	.....
17- Souffre de divers malaises, de douleurs.....	.....	.....	.....	.....
18- Est agité ou très actif.....	.....	.....	.....	.....
19- A de la misère à se concentrer à l'école.....	.....	.....	.....	.....
20- Semble ne pas écouter ce qu'on lui dit.....	.....	.....	.....	.....
21- En crise de colère, perd le contrôle.....	.....	.....	.....	.....
22- Doit avoir une surveillance continue pour terminer une tâche.....	.....	.....	.....	.....
23- Court partout ou grimpe sans retenue dans les endroits dangereux.....	.....	.....	.....	.....
24- Craint les nouvelles situations.....	.....	.....	.....	.....
25- Est tatillon dans ses habitudes de propreté.....	.....	.....	.....	.....
26- Ne sait pas comment se faire des ami(e)s.....	.....	.....	.....	.....
27- Commence à présenter certains malaises, des douleurs ou maux d'estomac avant de partir pour l'école.....	.....	.....	.....	.....
28- Est facilement excitable et impulsif.....	.....	.....	.....	.....
29- Ne respecte pas les consignes et ne réussit pas à terminer à temps ses travaux scolaires (sans lien avec l'opposition ou la compréhension des directives)...	.....	.....	.....	.....
30- A des difficultés d'organisation dans ses travaux ou ses activités.....	.....	.....	.....	.....
31- Est irritable.....	.....	.....	.....	.....
32- Ne cesse de se tortiller.....	.....	.....	.....	.....
33- A peur de rester seul.....	.....	.....	.....	.....
34- Doit toujours faire les choses de la même façon.....	.....	.....	.....	.....
35- N'est pas invité chez les camarades.....	.....	.....	.....	.....
36- Souffre de maux de tête.....	.....	.....	.....	.....
37- N'arrive pas à terminer ce qu'il commence.....	.....	.....	.....	.....
38- Est inattentif ou se laisse distraire facilement.....	.....	.....	.....	.....
39- Parle trop.....	.....	.....	.....	.....
40- Défie ouvertement l'adulte ou refuse de respecter ses demandes.....	.....	.....	.....	.....

**Annexe 2 :** Échelle d'évaluation de Connors pour les enseignants (137)

**Questionnaire de Connors pour les enseignants CTRS-R:S**

(Connors Teachers Rating Scale-Revised : Short)

Nom de l'enfant _____	Sexe : M F	Date du test : _____	_____	_____
École : _____	Classe : _____	année	mois	jour
Nom de l'enseignante : _____		Date de naissance : _____	_____	_____
		Âge : _____	ans	mois

Voici une liste de problèmes courants que les élèves peuvent présenter à l'école. Veuillez coter chaque item selon le comportement de l'élève durant le dernier mois. Pour chaque énoncé, demandez-vous « À quel point était-ce un problème durant le dernier mois ? », puis encerclez la réponse la plus adéquate. Si le problème ne s'est pas présenté ou très rarement, encerclez 0; s'il s'est très souvent ou souvent présenté, encerclez 3. Encerclez 1 ou 2 dans les cas intermédiaires. **VEUILLEZ RÉPONDRE À TOUS LES ÉNONCÉS.** Merci.

	PAS VRAI DU TOUT (jamais, rarement)	UN PEU VRAI (à l'occasion)	ASSEZ VRAI (souvent)	TRÈS VRAI (très souvent)
1. Inattentif, facilement distrait	0	1	2	3
2. Provoquant	0	1	2	3
3. N'arrête pas de bouger, gigote, se tortille	0	1	2	3
4. Oublie ce qu'il/elle a déjà appris	0	1	2	3
5. Dérange les autres enfants	0	1	2	3
6. S'oppose activement ou refuse de se conformer aux demandes de l'adulte	0	1	2	3
7. Toujours en mouvement, agit comme s'il était propulsé par un moteur	0	1	2	3
8. Faible en orthographe	0	1	2	3
9. Incapable de rester immobile	0	1	2	3
10. Rancunier ou vindicatif	0	1	2	3
11. Quitte son siège dans la classe ou dans d'autres situations où il devrait rester assis	0	1	2	3
12. Gigote des mains et des pieds ou se tortille sur son siège	0	1	2	3
13. Ne lit pas aussi bien que la moyenne des enfants de sa classe	0	1	2	3
14. Courte capacité d'attention	0	1	2	3
15. Réplique, s'obstine avec les adultes	0	1	2	3
16. Porte attention seulement à ce qui l'intéresse vraiment	0	1	2	3
17. A de la difficulté à attendre son tour	0	1	2	3
18. Manque d'intérêt pour le travail scolaire	0	1	2	3
19. Distractivité ou durée d'attention problématique	0	1	2	3
20. Crises de colère, comportement explosif, imprévisible	0	1	2	3
21. Court partout ou grimpe de façon excessive dans des situations où cela n'est pas approprié	0	1	2	3
22. Faible en arithmétique	0	1	2	3
23. Interrompt autrui ou s'impose (i.e. fait irruption dans la conversation ou les jeux d'autrui)	0	1	2	3
24. A de la difficulté à jouer ou à s'embarquer dans un loisir calmement	0	1	2	3
25. N'arrive pas à terminer ce qu'il a commencé	0	1	2	3
26. Ne suit pas les consignes jusqu'au bout et n'arrive pas à terminer ses devoirs (cela n'est pas dû à un comportement oppositionnel ni à une incapacité de comprendre les consignes)	0	1	2	3
27. Excitable, impulsif	0	1	2	3
28. Agité, toujours en mouvement	0	1	2	3

**Annexe 3 :** Échelle d'évaluation SNAP-4 pour les parents et enseignants (36)



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  Caucasien  Hispanique  Autre: \_\_\_\_\_

Complété par: \_\_\_\_\_ Type de classe: \_\_\_\_\_ Taille de la classe: \_\_\_\_\_

<i>Pour chaque item, choisissez la colonne qui décrit mieux l'enfant:</i>	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 4** : Détail du protocole administré aux patients de l'étude de Harding comparant le traitement par Ritaline ® contre des compléments alimentaires (132)

Protocole établi selon les facteurs de risques suivants:

Facteur de risque 1 : allergies aux aliments et aux additifs

Facteur de risque 2 : toxicité des métaux lourds et autres toxiques environnementaux

Facteur de risque 3 : régime faible en protéine et élevé en glucides

Facteur de risque 4 : déséquilibres minéraux

Facteur de risque 5 : carences en acides gras essentiels et en phospholipides

Facteur de risque 6 : carences en acides aminés

Facteur de risque 7 : Troubles thyroïdiens

Facteur de risque 8 : carence en vitamine B

Renforcement gastrointestinal et immunitaire (facteur de risque 1)

(1) Lactobacillus acidophilus et bifidus

(2) Lactoferrine (5 mg)

(3) Silymarine (5 mg)

Suppléments soufrés et glycine (facteur de risque 2)

(1) Taurine (275-425 mg)

(2) Glycine (700-1830 mg)

(3) Méthionine (25-75 mg)

(4) N-acétylcystéine (NAC) (0-10 mg )

(5) L-cystéine (0-25 mg)

(6) Glutathion (20 mg)

(7) Aide  $\alpha$  lipoïque (5 mg)

(8) Extrait d'ail (200 mg)

Acides aminés (facteurs de risque 3 et 6)

(1) Tyrosine (900-1800 mg)

(2) Histidine (25-75 mg)

(3) Glutamine (600-1400 mg)

(4) Acide  $\alpha$ -cétoglutarique (25-75 mg)

(5) L-carnitine (30 mg)

Minéraux (facteur de risque 4)

(1) Magnésium (glycinate de magnésium) (220-480 mg)

(2) Calcium (ascorbate de calcium) (110-170 mg)

(3) Potassium (glycérol phosphate) (46-70 mg)

(4) Chrome (nicotinate) (140-200 µg)

(5) Sélénium (méthionate) (26-32 µg)

(6) Zinc (monométhioninate) (9-15 mg)

(7) Manganèse (arginate) (2,5-4 mg)

(8) Bore (citrate) (1200-1800 µg)

(9) Cuivre (tyrosinate) (1,2-2,4 mg)

(10) Silice (4 mg)

(11) Molybdène (chélate) (5-40 µg)

(12) Vanadium (chélate) (2-20 µg)

(13) Fer (glycinate) (1-2 mg)

Acides gras essentiels et phospholipides (facteur de risque 5)

(1) Huile de saumon 1000 mg (EPA : 180 mg ; DHA 120 mg)

(2) Huile de bourrache 200 mg (acide  $\gamma$ -linoléique 45 mg)

(3) Lécithine de soja purifiée (phosphatidyl choline 50-150mg, inositol 20-25 mg )

(4) Bitartrate de choline (2,5-7,5 mg)

Agents maintenant le fonctionnement de la thyroïde (facteur de risque 7)

(1) Iode (25-150 µg)

(2) Tyrosine (900-1800 mg)

Vitamines et nutriments phytothérapeutiques (facteur de risque 8)

(1) Vitamine B1 (thiamine et thiamine pyrophosphate) (22,5-27,5 mg)

(2) Vitamine B2 (riboflavine et phosphate de riboflavine) (22,5-27,5 mg)

(3) Vitamine B3 (niacine et niacinamide) (75-140 mg)

(4) Vitamine B5 (pantothénate de calcium et pantéthine) (50-70 mg)

- (5) Vitamine B6 (pyridoxine et pyridoxal-5-phosphate) (43-86 mg)
- (6) Vitamine B12 (cyanocobalamine) (90-175 µg)
- (7) Acide folique (435-760 µg)
- (8) Biotine (20-400 µg)
- (9) Acide 4-aminobenzoïque (22,5-27,5 mg)
- (10) Vitamine E (140-200 UI)
- (11) Vitamine C (750-1000 mg)
- (12) Vitamine A (vitamine A et β-carotène) (2000-4500 UI)
- (13) Vitamine D3 (40-100 UI)
- (14) Vitamine K (20 µg)
- (15) Gelée royale (source de biopérine) (75-150 mg)
- (16) Diméthylglycine (10 mg)
- (17) Bioflavonoïdes d'agrumes (10-20 mg)
- (18) Proanthocyanidines (pépin de raisin) (5 mg)
- (19) Extrait de myrtille (20 mg)
- (20) Constituants du soja (saponines, isoflavones, phytostérols) (20 mg)

## Résumé

Plus connu sous le nom « d'hyperactivité », le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est une véritable pathologie psychiatrique et ne se limite pas à des enfants turbulents. Malgré une médiatisation récente, ce trouble reste encore peu connu et sous-évalué, alors qu'il entraîne de la souffrance. Il apparaît dès le plus jeune âge et concerne 3,5% des enfants d'âge scolaire. Il se caractérise par une triade de symptômes (inattention, impulsivité, hyperactivité) qui peuvent être associés à d'autres comorbidités conduisant à une aggravation du trouble. La symptomatologie évolue tout au long de la vie, mais son retentissement souvent invalidant nécessite une prise en charge précoce pour être efficace. Des hypothèses étiopathologiques, de plus en plus nombreuses, supposent une origine multifactorielle : neuro-anatomique, biochimique, génétique ou encore environnementale. Comme toute pathologie psychiatrique, le diagnostic du TDAH est complexe. L'approche sera majoritairement clinique, par des entretiens avec le patient et la famille. Le praticien pourra également s'appuyer sur des classifications et des échelles comportementales pouvant orienter son diagnostic, en prenant soin de veiller à exclure les diagnostics différentiels, évitant ainsi toute erreur de jugement. Depuis longtemps, l'efficacité du traitement médicamenteux pour les enfants TDAH a été démontrée. Le méthylphénidate, un psychostimulant, constitue le traitement de référence en France, mais comporte de nombreux effets indésirables. Actuellement, face aux controverses sur ce traitement et à la tendance à la recherche du naturel, plusieurs études s'intéressent à une nouvelle prise en charge. Grâce à une meilleure compréhension du trouble, des thérapies complémentaires et alternatives au traitement pharmacologique se sont développées, même si elles n'ont pas toutes démontré leur efficacité. Néanmoins, cette médecine pourrait offrir des options de traitements, avec par exemple des modifications alimentaires, des suppléments nutritionnels et des compléments à base de plantes ou encore de l'homéopathie. Une telle médication permettrait d'individualiser le traitement et d'adapter la thérapeutique en fonction des symptômes propres à l'individu.

Mots-clefs : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) ; Méthylphénidate ; Comorbidités ; Anomalies neurologiques ; Neurotransmetteurs ; Facteurs de risques ; Thérapies complémentaires ; Phytothérapie ; Homéopathie.

## Serment de Galien

**Je jure**, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

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

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



**Titre** : Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité chez l'enfant de 6 à 12 ans : État actuel des connaissances et alternatives naturelles à la prise en charge par le méthylphénidate

**Résumé** : Plus connu sous le nom « d'hyperactivité », le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est une véritable pathologie psychiatrique et ne se limite pas à des enfants turbulents. Malgré une médiatisation récente, ce trouble reste encore peu connu et sous-évalué, alors qu'il entraîne de la souffrance. Il apparaît dès le plus jeune âge et concerne 3,5% des enfants d'âge scolaire. Il se caractérise par une triade de symptômes (inattention, impulsivité, hyperactivité) qui peuvent être associés à d'autres comorbidités conduisant à une aggravation du trouble. La symptomatologie évolue tout au long de la vie, mais son retentissement souvent invalidant nécessite une prise en charge précoce pour être efficace. Des hypothèses étiopathologiques, de plus en plus nombreuses, supposent une origine multifactorielle : neuro-anatomique, biochimique, génétique ou encore environnementale. Comme toute pathologie psychiatrique, le diagnostic du TDAH est complexe. L'approche sera majoritairement clinique, par des entretiens avec le patient et la famille. Le praticien pourra également s'appuyer sur des classifications et des échelles comportementales pouvant orienter son diagnostic, en prenant soin de veiller à exclure les diagnostics différentiels, évitant ainsi toute erreur de jugement. Depuis longtemps, l'efficacité du traitement médicamenteux pour les enfants TDAH a été démontrée. Le méthylphénidate, un psychostimulant, constitue le traitement de référence en France, mais comporte de nombreux effets indésirables. Actuellement, face aux controverses sur ce traitement et à la tendance à la recherche du naturel, plusieurs études s'intéressent à une nouvelle prise en charge. Grâce à une meilleure compréhension du trouble, des thérapies complémentaires et alternatives au traitement pharmacologique se sont développées, même si elles n'ont pas toutes démontré leur efficacité. Néanmoins, cette médecine pourrait offrir des options de traitements, avec par exemple des modifications alimentaires, des suppléments nutritionnels et des compléments à base de plantes ou encore de l'homéopathie. Une telle médication permettrait d'individualiser le traitement et d'adapter la thérapeutique en fonction des symptômes propres à l'individu.

**Mots-clefs** : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) ; Méthylphénidate ; Comorbidités ; Anomalies neurologiques ; Neurotransmetteurs ; Facteurs de risques ; Thérapies complémentaires ; Phytothérapie ; Homéopathie