

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DE SANTE**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES**  
**PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2024**

**THESE 2024/TOU3/2050**

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement  
Par

FOUQUE Jane, Emma  
Née le 05 Novembre 1998 à Montpellier

**Prise en charge à l'officine des enfants présentant un trouble du  
déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité traités par  
Méthyphénidate**

Date de soutenance  
8 juillet 2024

Directeur de thèse : Pr Guiard Bruno

**JURY**

Président : Boutet, Elisa  
1er assesseur : Guiard, Bruno  
2ème assesseur : Vergnes, Philippe

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques**  
**de la Faculté de santé**

au 08 mars 2023

### Professeurs Emérites

|               |                           |
|---------------|---------------------------|
| Mme BARRE A.  | Biologie Cellulaire       |
| M. BENOIST H. | Immunologie               |
| Mme NEPVEU F. | Chimie analytique         |
| Mme ROQUES C. | Bactériologie - Virologie |
| M. ROUGE P.   | Biologie Cellulaire       |
| M. SALLES B.  | Toxicologie               |

### Professeurs des Universités

#### Hospitalo-Universitaires

|                                       |                           |
|---------------------------------------|---------------------------|
| Mme AYYOUB M.                         | Immunologie               |
| M. CESTAC P.                          | Pharmacie Clinique        |
| M. CHATELUT E.                        | Pharmacologie             |
| Mme DE MAS MANSAT V.                  | Hématologie               |
| M. FAVRE G.                           | Biochimie                 |
| Mme GANDIA P.                         | Pharmacologie             |
| M. PARINI A.                          | Physiologie               |
| M. PASQUIER C.                        | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A.                        | Pharmacologie             |
| Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe) | Pharmacie Clinique        |
| M. VALENTIN A.                        | Parasitologie             |

#### Universitaires

|                                |                          |
|--------------------------------|--------------------------|
| Mme BERNARDES-GENISSON V.      | Chimie thérapeutique     |
| Mme BOUTET E.                  | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme COSTE A.                   | Parasitologie            |
| Mme COUDERC B.                 | Biochimie                |
| M. CUSSAC D. (Doyen-directeur) | Physiologie              |
| Mme DERA EVE C.                | Chimie Thérapeutique     |
| M. FABRE N.                    | Pharmacognosie           |
| Mme GIROD-FULLANA S.           | Pharmacie Galénique      |
| M. GUIARD B.                   | Pharmacologie            |
| M. LETISSE F.                  | Chimie pharmaceutique    |
| Mme MULLER-STAUMONT C.         | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K.        | Chimie analytique        |
| M. SEGUI B.                    | Biologie Cellulaire      |
| Mme SIXOU S.                   | Biochimie                |
| M. SOUCHARD J-P.               | Chimie analytique        |
| Mme TABOULET F.                | Droit Pharmaceutique     |
| Mme WHITE-KONING M.            | Mathématiques            |

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

|                          |                      |
|--------------------------|----------------------|
| M. DELCOURT N.           | Biochimie            |
| Mme JUILLARD-CONDAT B.   | Droit Pharmaceutique |
| Mme KELLER L.            | Biochimie            |
| M. PUISSET F.            | Pharmacie Clinique   |
| Mme ROUCH L.             | Pharmacie Clinique   |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C    | Pharmacie Clinique   |
| Mme SALABERT A.S.        | Biophysique          |
| Mme SERONIE-VIVIEN S (*) | Biochimie            |
| Mme THOMAS F. (*)        | Pharmacologie        |

### Universitaires

|                             |                           |
|-----------------------------|---------------------------|
| Mme ARELLANO C. (*)         | Chimie Thérapeutique      |
| Mme AUTHIER H.              | Parasitologie             |
| M. BERGE M. (*)             | Bactériologie - Virologie |
| Mme BON C. (*)              | Biophysique               |
| M. BOUJILA J. (*)           | Chimie Analytique         |
| M. BROUILLET F.             | Pharmacie Galénique       |
| Mme CABOU C.                | Physiologie               |
| Mme CAZALBOU S. (*)         | Pharmacie Galénique       |
| Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)    | Bactériologie - Virologie |
| Mme COLACIOS C. (*)         | Immunologie               |
| Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)   | Physiologie               |
| Mme EL GARAH F.             | Chimie Pharmaceutique     |
| Mme EL HAGE S.              | Chimie Pharmaceutique     |
| Mme FALLONE F.              | Toxicologie               |
| Mme FERNANDEZ-VIDAL A.      | Toxicologie               |
| Mme GADEA A.                | Pharmacognosie            |
| Mme HALOVA-LAJOIE B.        | Chimie Pharmaceutique     |
| Mme JOUANJUS E.             | Pharmacologie             |
| Mme LAJOIE-MAZENC I.        | Biochimie                 |
| Mme LEFEVRE L.              | Physiologie               |
| Mme LE LAMER A-C. (*)       | Pharmacognosie            |
| M. LE NAOUR A.              | Toxicologie               |
| M. LEMARIE A.               | Biochimie                 |
| M. MARTI G.                 | Pharmacognosie            |
| Mme MONFERRAN S             | Biochimie                 |
| M. PILLOUX L.               | Microbiologie             |
| M. SAINTE-MARIE Y.          | Physiologie               |
| M. STIGLIANI J-L.           | Chimie Pharmaceutique     |
| M. SUDOR J. (*)             | Chimie Analytique         |
| Mme TERRISSE A-D.           | Hématologie               |
| Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*) | Pharmacie Galénique       |
| Mme VANSTEELENDT M.         | Pharmacognosie            |

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

|                  |                                  |
|------------------|----------------------------------|
| M. AL SAATI A    | Biochimie                        |
| Mme BAKLOUTI S.  | Pharmacologie                    |
| Mme CLARAZ P.    | Pharmacie Clinique               |
| Mme CHAGNEAU C.  | Microbiologie                    |
| Mme DINTILHAC A. | Droit Pharmaceutique             |
| M. LE LOUEDEC F. | Pharmacologie                    |
| Mme RIGOLOT L.   | Biologie Cellulaire, Immunologie |
| Mme STRUMIA M.   | Pharmacie Clinique               |

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

|                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| Mme HAMZA Eya     | Biochimie            |
| Mme MALLI Sophia  | Pharmacie Galénique  |
| M. TABTI Redouane | Chimie Thérapeutique |

## Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- 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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

## Remerciements

À mon Directeur de Thèse, Bruno Guiard, *Professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Toulouse et chercheur en neuropharmacologie au CNRS*  
Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que vous m'avez accordé ainsi que vos conseils avisés.

Aux membres du Jury:

Madame Elisa Boutet, *Professeur de toxicologie à la faculté de pharmacie de Toulouse*  
Pour l'honneur que vous me faites d'être Présidente du jury.

Monsieur Philippe Vergnes, *Pharmacien officinal*  
Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury.

Je dédie cette thèse:

À mes parents, à toi maman, pour avoir toujours cru en moi, pour ton soutien infaillible, pour avoir vu en moi ce que j'avais parfois du mal à percevoir, pour ton amour de tous les jours.  
Merci pour la relecture de cette thèse.

À toi papa, que j'ai toujours voulu rendre fier, nous y voilà. Merci pour ton soutien.  
Je vous aime.

À Olivier, pour ta bienveillance, tes encouragements et conseils, merci.

À ma sœur, Tatiana, pour ta présence aujourd'hui qui m'est très chère. Je t'aime

À Lucie, avec qui j'ai partagé mon enfance et tant d'autres choses, la colloc' n'aura pas eu raison de nous.

À Léa, qui m'a montré la voie à suivre. Merci pour ces belles années.

À mon grand-père, Papi Patrick, pour tes mots toujours si justes et réconfortants.

À mes grands-parents, Papy Jeannot et Mamy Jo, pour votre générosité et tous ces beaux moments que nous partageons.

À Joseph, qui partage ma vie depuis maintenant 5 ans. J'espère que tu as bien profité de ces quelques mois, tu n'es plus le seul Docteur à la maison.

Merci pour ton amour, tes encouragements, ton soutien sans faille au quotidien.

Tu me rends meilleure un peu plus chaque jour. Je t'aime plus que tout.

À mes amies de toujours, Clara, 23 ans qu'on se connaît, tu es comme ma sœur. Ton sourire et ton soutien me sont chers.

À Claire, mon amie depuis la 6ème, merci pour ta bienveillance et ton humour implacable.  
Je vous aime.

À mes amies de Paces, Estelle, grande Jeanne, petite Jeanne et Ingrid. Merci d'avoir été là durant ces deux années si importantes pour nous, vous avez été de vrais piliers pour moi.

À mes amis de Pharma, Summer Body, Camille, Charlotte, Margaux (ma binôme), Maxime, Christophe. En souvenir de nos après-midis BU qui finissaient fréquemment au BL. J'ai trouvé en vous de vrais amis. Je suis heureuse d'avoir partagé ces cinq années à vos côtés.

À Camille, ma cuic, merci pour ton soutien, pour ces belles années et celles qui viennent.

À ma grande amie de Paris, Inès, merci pour tes encouragements et tout simplement pour celle que tu es. C'était un plaisir de réellement te découvrir ici. Ne nous oublie pas, on reviendra te voir, c'est promis.

À toute l'équipe du Perget, Cyrille, Anne-Sophie, Candie, Ludivine, Ingrid, pour votre gentillesse et bienveillance.

## Table des matières

|   |    |
|---|----|
| Résumé.....   | 10 |
| Introduction.....   | 11 |
| 1.TDAH .....  | 11 |
| 1.1 Définition.....   | 11 |
| 1.2 Epidémiologie .....   | 11 |
| 1.3 Facteurs de risque .....  | 12 |
| 1.3.1 Facteurs génétiques .....   | 12 |
| 1.3.2 Facteurs environnementaux .....   | 12 |
| 1.4 Diagnostic .....  | 14 |
| 1.4.1 Critères diagnostiques .....  | 14 |
| 1.4.2 Outils diagnostiques .....  | 18 |
| 1.4.3 Professionnels de santé .....   | 19 |
| 1.4.4 Diagnostics différentiels.....  | 22 |
| 1.5 Comorbidités.....   | 22 |
| 1.6 Evolution .....   | 24 |
| 1.6.1 Chez l'adolescent .....   | 24 |
| 1.6.2 Chez l'adulte.....  | 24 |
| 1.7 Physiopathologie.....   | 24 |
| 1.7.1 Neuroanatomie .....   | 24 |
| 1.7.2 Neurobiologie .....   | 26 |
| 1.7.3 Modèles neurodéveloppementaux.....  | 30 |
| 2. Prise en charge du TDAH.....   | 32 |
| 2.1 Thérapie non médicamenteuse .....   | 32 |
| 2.1.1 Accompagnement scolaire.....  | 32 |
| 2.1.2 Prise en charge des comorbidités les plus fréquentes .....                  | 34 |
| 2.1.3 Conditions d'accessibilité aux différentes mesures non médicamenteuses..... | 36 |
| 2.2 Thérapies médicamenteuses .....   | 36 |
| 2.2.1 Méthylphénidate .....   | 36 |
| 2.2.2 Autres psychostimulants .....   | 37 |
| 2.2.3 Antihypertenseurs d'action centrale .....                                   | 37 |
| 2.2.4 Antidépresseurs.....  | 38 |
| 2.2.5 Antipsychotiques .....  | 38 |
| 3. Méthylphénidate .....  | 39 |
| 3.1 Histoire.....   | 39 |
| 3.2 Pharmacodynamie .....   | 39 |
| 3.2.1 Identification de la molécule.....  | 39 |
| 3.2.2 Mécanisme d'action.....   | 40 |

|  |    |
|--|----|
| 3.3 Indication .....                                       | 40 |
| 3.4 Posologies et galénique .....                          | 40 |
| 3.4.1 Posologies .....                                     | 40 |
| 3.4.2 Galénique .....                                      | 41 |
| 3.5 Pharmacocinétique .....                                | 43 |
| 3.5.1 Forme à libération immédiate .....                   | 43 |
| 3.5.2 Formes à libération modifiée .....                   | 44 |
| 3.6 Effets indésirables .....                              | 44 |
| 3.7 Interactions médicamenteuses .....                     | 45 |
| 3.7.1 Interactions pharmacocinétiques .....                | 45 |
| 3.7.2 Interactions pharmacodynamiques .....                | 46 |
| 3.8 Contre-indications .....                               | 47 |
| 3.9 Surveillance .....                                     | 48 |
| 3.10 Études d'efficacité et de sécurité .....              | 48 |
| 3.11 Cadre juridique de prescription et dispensation ..... | 50 |
| 3.11.1 Règles de prescription .....                        | 50 |
| 3.11.2 Règles de délivrance .....                          | 50 |
| 3.11.3 Remboursement et prix .....                         | 51 |
| 3.12 Méfiances .....                                       | 51 |
| 4. Rôle du pharmacien d'officine .....                     | 52 |
| 4.1 Conseils aux parents .....                             | 52 |
| 4.2 Conseils relatifs au traitement par MPH .....          | 54 |
| 4.2.1 Conseils de prise .....                              | 54 |
| 4.2.2 Prise en charge des effets indésirables .....        | 54 |
| 4.3 Prévention du risque de mésusage du MPH .....          | 56 |
| 4.3.1 Prévenir le risque d'abus et de dépendance .....     | 56 |
| 4.3.2 Repérer une fraude .....                             | 57 |
| 4.3.3 Repérer une dépendance .....                         | 58 |
| 4.3.4 Déclaration des abus et de la dépendance .....       | 59 |
| 4.4 Conseils hygiéno-diététiques .....                     | 59 |
| 4.4.1 Micronutrition .....                                 | 59 |
| 4.4.2 Microbiote et alimentation .....                     | 62 |
| 4.4.3 Activité physique .....                              | 64 |
| 4.5 Conseils thérapies complémentaires .....               | 67 |
| 4.5.1 Phytothérapie .....                                  | 67 |
| 4.5.2 Aromathérapie .....                                  | 68 |
| 5. Sondage pharmaciens .....                               | 70 |
| 5.1 Résultats du sondage .....                             | 70 |
| 5.2 L'analyse .....  | 78 |
| 5.3 Les biais .....  | 84 |



|  |     |
|--|-----|
| 5.4 Réalisation d'une fiche mémo ..... | 85  |
| Conclusion.....                        | 86  |
| Annexes .....                          | 88  |
| Bibliographie.....                     | 101 |

## Résumé

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), souvent réduit au terme "hyperactivité" ou à des enfants turbulents, est un trouble complexe et difficile à diagnostiquer.

(1) La prévalence mondiale du TDAH varie entre 2 et 7%, avec une augmentation des estimations de prévalence depuis la fin du 20e siècle. (2)

Qu'elle soit médicamenteuse ou non, la prise en charge du TDAH dans sa globalité est essentielle pour les patients. Le méthylphénidate est le seul médicament ayant l'indication dans le traitement du TDAH. Sujet de controverse et de méfiance, ce psychostimulant est cependant de plus en plus prescrit du fait d'une augmentation du diagnostic de TDAH. Or le méthylphénidate reste encore méconnu par un grand nombre de professionnels de santé, dont fait partie le pharmacien.

Cette thèse a pour but de comprendre la physiopathologie du TDAH ainsi que les risques inhérents à ce trouble. Puis nous verrons les mécanismes d'action du méthylphénidate afin de comprendre la place qu'il a dans la prise en charge des enfants atteints de TDAH.

Cette thèse a également pour objectif d'aider le pharmacien dans sa pratique: lorsqu'il rencontre des patients atteints de TDAH et lors de la délivrance de ce médicament. Pour qu'il soit en mesure d'apporter des conseils pratiques, que ce soit sur le trouble ou sur son traitement. (1)

# Introduction

## 1.TDAH

### 1.1 Définition

Dans le TDAH, les mécanismes de neurotransmission de la dopamine et de la noradrénaline sont dysfonctionnels. Ainsi, le cerveau des personnes atteintes de TDAH se développe et fonctionne différemment.

Ce trouble psychiatrique est caractérisé par la triade de symptômes suivants: inattention, impulsivité et hyperactivité motrice. Ces symptômes sont variables d'un enfant à l'autre, parfois un symptôme prédomine ou alors il peut être absent. Il existe donc différentes formes de TDAH: le TDAH sans hyperactivité où prévaut l'**inattention** et des formes où priment l'**hyperactivité** et l'**impulsivité**.

La symptomatologie fluctue également chez le même enfant, avec plus ou moins d'agitation selon les circonstances. L'enfant peut passer de façon rapide et inattendue d'une attitude adaptée à un comportement perturbé.

Pour définir un TDAH, il faut que les symptômes apparaissent avant l'âge de 12 ans, qu'ils persistent pendant plus de 6 mois et qu'ils aient un retentissement important sur son quotidien. En particulier, si le trouble retentit sur l'apprentissage scolaire, les relations sociales, la vie quotidienne (avec une souffrance durable), le diagnostic est souvent posé. Toutefois, il est important de noter que ces symptômes peuvent constituer des traits de caractère habituels chez l'enfant ou des signes réactionnels à un contexte particulier, une période de transition. Les troubles du comportement chez les enfants peuvent souvent être assimilés à de l'hyperactivité, mais tous les enfants agités ou turbulents ne sont pas atteints d'un TDAH. Il faut bien distinguer cette pathologie du caractère de l'enfant. (3)

### 1.2 Epidémiologie

La prévalence des enfants atteints de TDAH dans le monde est estimée à 5%.

Les chiffres sont variables de pays en pays, en effet les estimations peuvent grandement varier en fonction des critères diagnostiques choisis. La prévalence des enfants atteints de TDAH en France est comprise entre 3,5% et 5,6%, et 36,5% de ces enfants reçoivent un traitement médicamenteux dans cette indication.

L'étude de *Lecendreux* en 2011 estime que parmi les enfants TDAH, 45,5% présentent une forme où prédomine les troubles de l'attention, 35,9% avec une dominante hyperactivité-impulsivité et 17,6% avec une combinaison des deux.

De plus, le TDAH est plus fréquent chez les garçons que chez les filles, avec un ratio de 2 garçons pour 1 fille. Ceci peut être expliqué par le fait que la forme où prévaut l'inattention est plus souvent observée chez les filles. Mais cette forme étant plus complexe à diagnostiquer, elle est moins souvent ou plus tardivement repérée. (4) (5)

## 1.3 Facteurs de risque

Le TDAH semble à la fois dépendre de facteurs génétiques et environnementaux mais il est difficile de déterminer leur rôle respectif étant donné l'interinfluence continue entre ces facteurs.

### 1.3.1 Facteurs génétiques

Le TDAH est héréditaire. En effet, les gènes ont une grande influence sur ce trouble. L'influence génétique du TDAH est d'environ 75%, ce qui correspond à la transmission de la couleur des yeux ou de la taille. (6) Donc, si un parent est atteint de TDAH, il est probable qu'un ou plusieurs de ses enfants développe(nt) aussi un TDAH. Si un enfant est atteint de TDAH, il est probable qu'un de ses frères ou sœurs développe aussi un TDAH.(7) Cette hérédité a été prouvée par plusieurs études sur les jumeaux visant à comparer les similarités de jumeaux homozygotes, dizygotes de même sexe ou dizygotes de sexes opposés et par la suite établir des coefficients d'héritabilité. (8)

Dans la plupart des cas, la cause est polygénique, c'est donc une combinaison de variants génétiques. Plus rarement, cela peut aussi être des anomalies monogéniques ou chromosomiques.(7)(9) Lors d'études cas-témoins et familiales, le même variant de 8 gènes candidats du TDAH a été étudié et 7 de ces gènes présentaient des preuves statistiquement significatives d'association avec le TDAH. Les 7 gènes étudiés sont les suivants: le gène du récepteur de la dopamine D4 (DRD4) , dopamine D5 (DRD5), le gène du transporteur de la dopamine (DAT), le gène de la dopamine bêta-hydroxylase (DBH), le gène du transporteur de la sérotonine (5-HTT), le gène du récepteur de la sérotonine 1B (HTR1B) et le gène de la protéine synaptosomale associée 25 (SNAP25) régulant la libération des neurotransmetteurs. Plusieurs de ces gènes sont en effet associés aux neurotransmetteurs et aux protéines qui véhiculent les messages dans le cerveau. (10)

En imagerie fonctionnelle, une baisse d'activité dans le cortex cingulaire antérieur a été trouvée chez les sujets sains, en fonction du nombre d'allèles Met du gène codant pour l'enzyme responsable de la dégradation des catécholamines (COMT). Des résultats similaires ont été observés pour le polymorphisme de l'allèle 10-R de DAT1. (11)

Des études de génétique moléculaire suggèrent que l'architecture génétique du TDAH est complexe. Comprendre comment ces gènes se combinent, comment ils interagissent avec les facteurs environnementaux pour influencer le comportement et comment ils interagissent avec le traitement permettrait une meilleure connaissance et prise en charge du TDAH. (10)

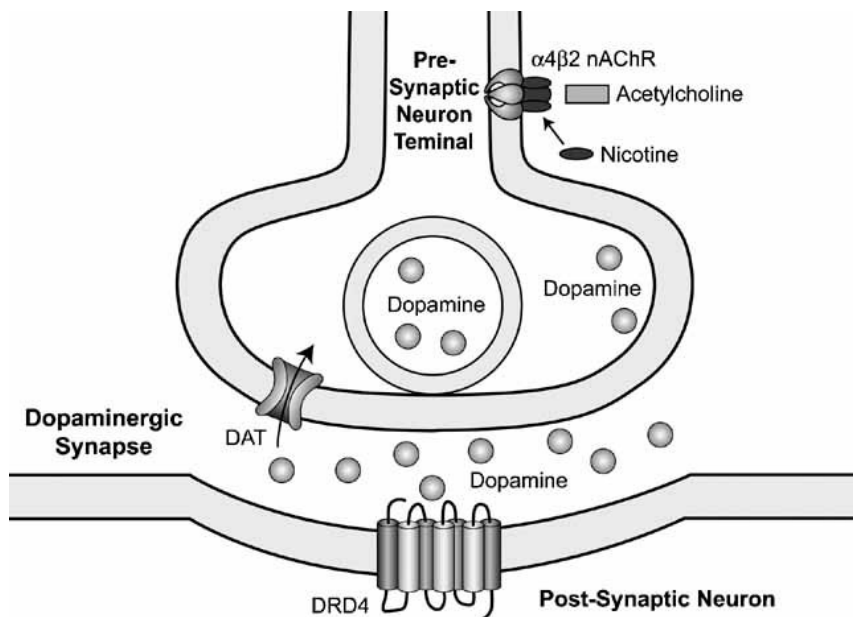
### 1.3.2 Facteurs environnementaux

Les facteurs de risques environnementaux concernant le TDAH comprennent les facteurs prénataux et périnataux d'une part, puis d'autre part l'environnement familial. Tout d'abord les **facteurs prénataux** comprennent l'exposition à des toxiques durant la grossesse comme la consommation de drogues, d'alcool, de médicaments, l'exposition au plomb, phtalates, pesticides organophosphorés, oxyde nitrique, etc... et le tabac. (6)

## Exposition prénatale au tabac

Des études cas-contrôles montrent que l'exposition prénatale au tabac est associée à un risque 2,7 fois plus important de TDAH chez les enfants exposés. Et il a été rapporté une relation dose-réponse entre le tabagisme maternel durant la grossesse et l'hyperactivité. (12)

D'après l'étude de *Todd et Neuman*, la nicotine en exposition prénatale interagit avec le génotype du fœtus. Cette interaction a lieu au niveau de trois locus: CHRNA4, DAT1, récepteur D4 et a pour conséquence de favoriser la libération de dopamine dans le cortex préfrontal. Tout d'abord, la nicotine en se liant au récepteur nAChR  $\alpha4\beta2$  de l'aire tegmentale ventrale, peut influencer la neurotransmission dopaminergique en augmentant la quantité de dopamine libérée dans la synapse (13) (Figure 1). Mais les polymorphismes de DAT et DRD4 vont aussi influencer le degré et la qualité de la neurotransmission dopaminergique au niveau de la synapse. Ainsi que les polymorphismes du gène CHRNA4 codant pour la sous-unité  $\alpha4$  qui peuvent également influencer la libération de dopamine en réponse aux taux circulants de nicotine. La libération de dopamine entraîne par la suite des modifications de la maturation neuronale chez le fœtus. (14)



*Figure 1: Schéma d'une synapse dopaminergique, illustrant l'interaction fonctionnelle de DRD4 (récepteur de dopamine), DAT (transporteur de dopamine) et  $\alpha4\beta2$  nAChR (récepteur nicotinique de haute affinité à l'acétylcholine) dans la neurotransmission dopaminergique. (15)*

## Exposition prénatale au paracétamol

Selon une étude de cohorte, une prise prolongée de paracétamol durant la grossesse serait associée à une augmentation de 30% du risque de TDAH chez l'enfant à naître en comparaison aux femmes n'ayant pas consommé de paracétamol. Cependant il s'agit seulement d'études observationnelles donc leur interprétation doit être nuancée. Le paracétamol étant le seul antalgique recommandé pour soulager les douleurs pendant la grossesse, les femmes enceintes ne doivent pas s'en priver. Les recommandations de l'ANSM préconisent une consommation modérée de paracétamol au cours de la grossesse, de façon ponctuelle et aux doses recommandées. (16)(17)

Les **facteurs périnataux** concernent l'état de la mère pendant la grossesse: hypertension artérielle, obésité, hyperthyroïdie ou hypothyroïdie, stress intense. Mais cela peut aussi être des facteurs propres au nouveau-né comme un faible poids à la naissance, une prématurité, un manque d'oxygène prolongé à la naissance. Ainsi que des carences nutritionnelles : ferritine sérique basse, niveau bas d'oméga 3, taux maternel de vitamine D faible, la survenue de maladies infectieuses pendant la petite enfance, etc (8)

D'autre part, l'**environnement familial** avec les conflits familiaux, l'abus, la négligence, une carence affective, le contexte socio-économique tel que la pauvreté pourraient être des facteurs de risques. Cependant, il faut avoir à l'esprit que la présence de TDAH dans la famille rend les interactions plus compliquées et peut être responsable des problèmes familiaux. Le lien de causalité n'est donc pas directement établi du fait de plusieurs facteurs confondants. (8)

Il existe une corrélation entre l'environnement et la présence de TDAH mais un réel lien causal n'est pas établi. En effet les données entre les différentes études se contredisent, et on ne retrouve pas de lien véritable entre un facteur environnemental en particulier et le développement du TDAH. (7)

## 1.4 Diagnostic

Pour les médecins, toute la difficulté réside dans le fait d'identifier avec certitude les cas de TDAH. En effet, il s'agit uniquement d'un diagnostic clinique, aucun examen complémentaire n'est nécessaire. Ainsi, les médecins ont besoin de l'aide de l'entourage de l'enfant : les parents, les enseignants, le personnel scolaire sont susceptibles de repérer les symptômes. (3)

C'est un diagnostic complexe car il n'existe pas de signe neurologique ou physique propre au trouble. (1)

### 1.4.1 Critères diagnostiques

#### Les critères diagnostiques du DSM-5

Critère A: un mode persistant d'inattention et/ou 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 :

*Remarque: les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement d'opposition, d'une déficience, d'une hostilité, ou de l'incompréhension de tâches ou d'instructions. Pour les enfants âgés de 17 ans et plus, au moins 5 symptômes sont exigés.*

- a. Souvent ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités.

Exemples : néglige ou oublie des détails, le travail n'est pas précis.

- b. A souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux.  
Exemples: a du mal à rester concentré durant un cours, une conversation, la lecture d'un texte long.
- c. Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement.  
Exemples: son esprit paraît ailleurs, même en l'absence d'une distraction manifeste.
- d. Souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles  
Exemples : commence le travail mais perd vite le fil et est facilement distrait
- e. A souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités.  
Exemples: difficultés à gérer des tâches séquentielles ; difficultés à conserver ses outils et ses affaires personnelles en ordre ; complique et désorganise le travail ; gère mal le temps ; ne respecte pas les délais fixés.
- f. Souvent évite, a en aversion, ou fait à contre cœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (ex. : le travail scolaire ou les devoirs à la maison ; pour les adolescents et les adultes, préparation de rapports, formulaires à remplir)
- g. Perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (matériel scolaire, outils, portefeuille, clés, papiers, lunettes, etc).
- h. Se laisse souvent et facilement distraire par des stimuli externes (pour les adolescents, cela peut inclure passer du « coq à l'âne »).
- i. A des oublis fréquents dans la vie quotidienne.  
Exemples : faire les corvées, les courses, répondre à ses appels, respecter ses rendez-vous).

(2) **Hyperactivité et impulsivité**: six (ou plus) des symptômes suivants ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui ne correspond pas au niveau de développement et qui a un retentissement négatif direct sur les activités sociales et académiques/professionnelles :  
*Remarque: les symptômes ne sont pas seulement la manifestation d'un comportement d'opposition, d'une déficience, d'une hostilité, ou de l'incompréhension de tâches ou d'instructions. Pour les enfants âgés de 17 ans et plus, au moins 5 symptômes sont exigés.*

- a. Remue souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège.
- b. Se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis.
- c. Court souvent ou grimpe partout, dans les situations où cela est inapproprié (chez les adolescents cela peut se limiter à un sentiment d'agitation).
- d. A souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir.

- e. Est souvent « sur la brèche » ou agit souvent comme s'il était « monté sur ressorts ». Exemples: incapable ou inconfortable de se tenir immobile pendant un long moment, comme dans les restaurants, les réunions ; peut être perçu par les autres comme agité, ou comme difficile à suivre.
- f. Souvent, parle trop.
- g. Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée. Exemples : termine la phrase de ses interlocuteurs ; ne peut attendre son tour dans une conversation.
- h. A souvent du mal à attendre son tour. Exemple: lorsque l'on fait la queue
- i. Interrompt souvent les autres ou impose sa présence. Exemples : fait irruption dans les conversations, les jeux ou les activités ; peut commencer à utiliser les biens d'autrui, sans demander ou recevoir leur autorisation ; pour les adolescents : peut s'immiscer ou s'imposer et reprendre ce que d'autres font).

Critère B: certains des symptômes d'hyperactivité/impulsivité ou d'inattention étaient présents avant l'âge de 12 ans.

Critère C: certains des symptômes d'inattention ou d'hyperactivité/impulsivité sont présents dans deux ou plus de deux types d'environnement différents. Exemples: à la maison, à l'école ou au travail ; avec des amis ou des relations ; dans d'autres activités.

Critère D: on doit clairement mettre en évidence une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel et de la qualité de vie.

Critère 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 (trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif, trouble de la personnalité, intoxication par une prise de substance ou son arrêt).

Le DSM-IV définit les différentes formes cliniques possibles :

- Forme mixte ou combinée : les critères A1 et A2 sont satisfaits pour les 6 derniers mois
- Forme inattention prédominante : le critère A1 est satisfait pour les 6 derniers mois mais pas le critère A2
- Forme hyperactivité/impulsivité prédominante : le critère A2 est satisfait pour les 6 derniers mois mais pas le critère A1 (18)

#### Critères diagnostiques de la CIM-10



Le TDAH y est défini comme appartenant aux troubles hyperkinétiques.

**G1. Inattention.** Au moins 6 des symptômes suivants ont persisté au moins pendant 6 mois, à un degré inadapté et ne correspondant pas au niveau de développement de l'enfant :

1. ne parvient souvent pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'inattention dans les devoirs scolaires, le travail, ou d'autres activités
2. ne parvient souvent pas à soutenir son attention dans des tâches ou des activités de jeu
3. ne parvient souvent pas à écouter ce qu'on lui dit
4. ne parvient souvent pas à se conformer aux directives venant d'autrui ou à finir ses devoirs, son travail, ou à se conformer à des obligations sur le lieu de travail (non dû à un comportement oppositionnel ou à un manque de compréhension des instructions)
5. a souvent du mal à organiser des tâches ou des activités
6. évite souvent ou fait à contre cœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu, telles que les devoirs à la maison
7. perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à certaines activités à l'école ou à la maison
8. est souvent facilement distrait par des stimuli externes
9. a des oublis fréquents au cours des activités quotidiennes

**G2. Hyperactivité.** Au moins 3 des symptômes suivants ont persisté au moins pendant 6 mois, à un degré inadapté et ne correspondant pas au niveau de développement de l'enfant :

1. agite souvent ses mains ou ses pieds ou se tortille sur sa chaise
2. se lève en classe ou dans d'autres situations alors qu'il devrait rester assis
3. court partout ou grimpe souvent de façon excessive dans des situations inappropriées
4. est souvent exagérément bruyant dans les jeux ou a du mal à participer en silence à des activités de loisirs
5. fait preuve d'une activité motrice excessive non influencée par le contexte social ou les consignes.

**G3. Impulsivité.** Au moins 1 des symptômes suivants a persisté au moins pendant 6 mois, à un degré inadapté et ne correspondant pas au niveau de développement de l'enfant :

1. se précipite souvent pour répondre aux questions sans attendre qu'on ait terminé de les poser
2. ne parvient souvent pas à rester dans la queue ou à attendre son tour dans les jeux ou dans d'autres situations de groupe
3. interrompt souvent autrui ou impose sa présence (par exemple fait irruption dans les conversations ou les jeux des autres)
4. parle souvent trop, sans tenir compte des règles sociales.

**G4.** Le trouble survient avant 7 ans.

**G5.** Caractère envahissant du trouble. Les critères doivent être remplis dans plus d'une situation, à la maison, à l'école, et dans une autre situation où l'enfant fait l'objet d'une observation (les informations doivent provenir de plusieurs sources pour mettre en évidence la présence de critères dans des situations différentes).

**G6.** Les symptômes cités en G1-G3 sont à l'origine d'une souffrance ou d'une altération du fonctionnement social, scolaire ou professionnel, cliniquement significative.

**G7.** Ne répond pas aux critères du trouble envahissant du développement, d'un épisode maniaque, d'un épisode dépressif, ou d'un trouble anxieux.

La CIM-10 propose une définition plus restreinte du syndrome, celle de "trouble hyperkinétique". En effet les critères diagnostiques de la CIM-10 exigent la présence simultanée de symptômes d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité. Et il n'y a pas de sous-types selon la nature des symptômes prédominants. La CIM-10 rejette le concept de "Trouble Déficitaire de l'Attention" parce qu'il inciterait à inclure dans cette catégorie diagnostique des enfants sujets à de l'anxiété ou des rêveurs dont les difficultés sont probablement de nature différente. Une nouvelle version de la CIM, la CIM-11, est entrée en vigueur en janvier 2023. Elle est beaucoup plus proche des critères diagnostiques du DSM-5. (19)

Le nombre de façons dont un individu peut répondre aux critères illustre l'hétérogénéité potentielle du diagnostic et toute la difficulté qui en résulte.

#### 1.4.2 Outils diagnostiques

Il existe plusieurs échelles mais ce ne sont pas réellement des outils diagnostiques car elles ne sont pas spécifiques au TDAH. Cependant, elles peuvent aider à argumenter l'hypothèse diagnostique et à suivre l'évolution de l'enfant dans le temps.

Echelle SNAP-IV: il existe une version utilisée par le médecin et une autre par les parents et enseignants. Elle comporte des critères relatifs aux trois principaux symptômes : inattention, hyperactivité et impulsivité du TDAH. Elle comprend également les critères du trouble oppositionnel avec provocation qui constitue une comorbidité fréquente du TDAH.

Echelles de Conners: elles permettent d'évaluer le comportement de l'enfant dans différents environnements (famille, école). Cependant, ces échelles sont longues à compléter et leur analyse est complexe avec des mécanismes de notation.

Ces échelles sont disponibles sur le site de la CADDRA, mais leur version française n'a pas été validée. La CADDRA étant un organisme indépendant, à but non lucratif, de ressources pour les professionnels de santé et les chercheurs ayant un intérêt pour le TDAH. (4)

### 1.4.3 Professionnels de santé

Les professionnels de santé sont peu ou pas formés au TDAH et ont souvent des difficultés pour répondre aux inquiétudes des familles, identifier le trouble, apporter un soutien à l'enfant et éventuellement l'orienter vers une prise en charge adaptée. La recommandation de la HAS en 2015 vise ainsi à sensibiliser les médecins de premiers recours aux caractéristiques de ce trouble, afin de le repérer plus précocement. (1)

#### 1.4.3.1 Médecin de premier recours

Le médecin de premier recours peut être le médecin généraliste ou le pédiatre. Il est un acteur clé dans le repérage car il est l'interlocuteur de confiance pour la famille du fait de sa connaissance de l'enfant. Il pourra ainsi apprécier l'évolution développementale de l'enfant sur le long terme. (4)

Les signes d'appels évocateurs d'un TDAH sont très variés, ils peuvent être : des plaintes ou difficultés exprimées par l'enfant ou émanant des parents, du milieu scolaire (enseignant, infirmier, médecin scolaire), d'un professionnel de l'enfance (animateur, entraîneur sportif), ou d'un autre professionnel de santé.

Exemples non exhaustifs de plaintes et difficultés pouvant être à l'origine du repérage :

|   |   |
|---|---|
| <p>Signaux repérés par les parents : troubles de l'<b>attention</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- se laisse distraire facilement</li> <li>- n'écoute pas, fait répéter</li> <li>- difficultés d'attention à l'école ou dans les jeux, se lasse</li> <li>- difficultés d'organisation, oublis fréquents</li> <li>- difficultés pour hiérarchiser les informations et demandes</li> <li>- a du mal à terminer les choses commencées</li> </ul> |
| <p>Signaux repérés par les parents : <b>hyperactivité</b></p>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- agité, ne reste pas en place/assis, touche en permanence un objet</li> <li>- perturbe les autres: camarades, fratrie</li> <li>- se met en danger: échappe souvent à la surveillance des parents</li> </ul>   |

|  |   |
|--|---|
| Signaux repérés par les parents:<br><b>impulsivité</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- agit ou parle sans réfléchir</li> <li>- ne contrôle pas ses gestes, émotions et paroles</li> <li>- s'impatiente et est régulièrement frustré</li> <li>- coupe la parole</li> </ul>   |
| Constats du médecin                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- n'a pas d'amis malgré alors qu'il est agréable</li> <li>- résultats scolaires mauvais ou irréguliers alors qu'il est intelligent</li> </ul>  |
| Signaux repérés par le personnel scolaire              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- enfant rêveur</li> <li>- capacité de concentration fluctuante</li> <li>- ne finit pas ce qu'il a commencé</li> <li>- agitation</li> <li>- résultats scolaires irréguliers</li> <li>- difficultés de mémorisation à court terme</li> <li>- oublis fréquents</li> <li>- perturbe la classe</li> <li>- difficultés d'autonomie</li> </ul> |
| Signaux exprimés par l'enfant                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- n'aime plus l'école</li> <li>- peu d'amis</li> <li>- conflits avec les parents</li> <li>- faible estime de soi</li> </ul>  |

Ces signaux d'appels sont à apprécier en tenant compte de l'âge, du stade développemental, du niveau scolaire et du contexte de vie de l'enfant (11)(17). De plus, l'hypothèse de TDAH doit tenir compte de l'intensité de ces signes, de leur durée, fréquence et retentissement sur la vie de l'enfant. (4) Les limites résultent du fait ces plaintes ne sont pas spécifiques au TDAH. Il faudra donc qu'elles persistent plus de 6 mois pour évoquer le diagnostic. Mais aussi, les symptômes doivent apparaître avant l'âge de 12 ans et concerner plusieurs milieux de vie : scolaire, familial, extra-scolaire. (4)

### Entretien clinique

Lors d'une ou plusieurs consultations, le médecin va étayer les hypothèses et éventuellement établir un pré-diagnostic de TDAH. Le médecin va évaluer les difficultés et la souffrance de l'enfant, le contexte social, le processus d'apprentissage : ses compétences et difficultés au quotidien. Ces entretiens se feront avec les parents et également avec l'enfant seul, d'autant plus s'il s'agit d'un adolescent.

Les domaines pouvant être abordés au cours de ces consultations vont être le comportement de l'enfant et ses difficultés, ses antécédents médicaux (personnels et familiaux), le ressenti de l'enfant, les éventuels comportements addictifs, le comportement psychologique de l'enfant, le fonctionnement familial, l'environnement social, éducatif et scolaire de l'enfant, le contexte familial, socio-économique et socio-culturel.

Il est important de se renseigner sur le contexte familial car les troubles du comportement liés au TDAH peuvent placer l'enfant dans une situation à risque de conduites éducatives non adaptées. Il a été rapporté un taux plus élevé de TDAH dans une population victime de maltraitance par rapport à une population non victime. La prise en compte des caractéristiques de l'environnement social, familial et éducatif de l'enfant permet d'améliorer sa prise en charge en adaptant les conseils aux parents, sans les stigmatiser ni les culpabiliser.

### Examen clinique

Il n'existe pas de signe neurologique ou physique permettant de confirmer ou exclure le diagnostic de TDAH. L'examen clinique est recommandé pour explorer la **symptomatologie** présentée par l'enfant, éliminer un **diagnostic différentiel** et rechercher des **comorbidités** associées.

Cet examen comporte :

- un examen général : poids, taille, IMC et périmètre crânien pour évaluer le développement physique de l'enfant
- l'évaluation du langage oral et écrit
- l'évaluation du développement psychomoteur
- une vérification de l'acuité visuelle et auditive
- un examen neurologique
- un examen cutané: recherche de traces de traumatismes, taches cutanées évoquant une neuro-fibromatose (4)

Après ces consultations et examens, le médecin de premiers recours pourra décider d'orienter l'enfant vers un médecin spécialiste du TDAH. (1)

#### 1.4.3.2 Médecins spécialistes du trouble

La prise en charge du TDAH repose sur une **démarche collaborative** entre le médecin de premier recours et le médecin spécialiste du trouble. (20)

Pour confirmer le diagnostic, plusieurs consultations sont nécessaires auprès du médecin traitant puis auprès d'un **médecin spécialiste du TDAH**: pédiatre, neurologue, neuro-pédiatre, psychiatre, pédo-psychiatre ou neuropsychologue. Le médecin spécialiste du TDAH est un professionnel ayant acquis une compétence dans le diagnostic et la prise en charge de ce trouble. (3)

Leur tâche est de :

- confirmer ou non le pré-diagnostic du médecin de premier recours
- élaborer une prise en charge adaptée à l'enfant
- accompagner l'enfant et la famille. (1)

L'objectif est de bien distinguer le TDAH d'autres problèmes pouvant entraîner des symptômes similaires. Que ce soit de l'hyperactivité, de l'inattention ou un simple comportement turbulent. Pour cela, l'équipe médicale s'appuie sur :

- une analyse très précise et dans la durée des comportements de l'enfant, de ses cahiers et bulletins scolaires, de l'environnement familial
- un examen clinique complet
- l'utilisation de questionnaires destinés aux parents, aux enseignants, à l'enfant à partir de 10 ans
- si nécessaire: des tests psychologiques plus poussés sont effectués par un neuropsychologue.

Le bilan permet aussi d'évaluer la sévérité du TDAH et ses conséquences, afin de proposer un traitement adapté. La recherche de troubles associés au TDAH repose sur d'autres évaluations :

- bilan orthophonique : pour une analyse du langage et de la communication
- bilan psychomoteur : étude de la motricité en rapport avec le milieu de vie
- bilan ergothérapeutique : évaluation de la participation de l'enfant dans ses occupations quotidiennes, scolaires et de loisirs ainsi que des éléments facilitant ou faisant obstacle à son autonomie
- examen orthoptique : exploration de la vision (3)

#### 1.4.4 Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont les suivants :

- Déficit visuel ou auditif : vérifié lors de l'examen clinique
- Troubles respiratoires nocturnes : ronchopathies, syndrome d'apnée du sommeil
- Pathologies endocriniennes : hyperthyroïdie, hyperplasie congénitale des surrénales
- Intoxication au plomb, mercure
- Syndrome génétique : retard mental lié à l'X, microdélétion 22q11 (Di George), microdélétion 15q11.2 (Prader-Willi/Angelman), syndrome de Williams (4)

#### 1.5 Comorbidités

Le TDAH finit toujours par perturber de façon importante la vie sociale, familiale et scolaire. En collectivité, l'enfant est très vite débordé : il désobéit, devient brusque et colérique. C'est souvent à l'âge scolaire, en particulier à l'école élémentaire, que la situation se révèle la plus gênante. Les difficultés sont alors fréquentes : résultats fluctuants, retard dans les acquisitions puis parfois redoublement, avertissements de conduite pouvant aller jusqu'à des exclusions. L'enfant peut aussi être mis à l'écart dans les groupes, se dévaloriser, devenir anxieux et démoralisé. Les répercussions au sein de la famille sont également importantes, avec un épuisement des parents les amenant souvent à consulter. Plus de la moitié des enfants présentant un TDAH présentent des troubles associés qui perturbent également les apprentissages scolaires et la vie collective.

Les troubles des apprentissages peuvent être divers :

- Troubles du langage écrit: dyslexie, dysorthographe, dysgraphie
- Troubles spécifiques des apprentissages : lecture, écriture, calcul
- Troubles du langage oral: dysphasie, retard de parole
- Dyspraxie: difficulté à réaliser certains gestes et actions volontaires

Les troubles du comportement :

- troubles oppositionnels avec provocation (TOP) se manifestant par un comportement hostile, provocateur, contestataire, colérique
- troubles des conduites (TC) avec des agressions physiques ou verbales, des comportements à l'encontre des règles.

Les comportements à risque avec la consommation de substances psychoactives, un comportement sexuel à risque, un comportement à risque suicidaire, des conduites délinquantes ou accidents de la voie publique. Les troubles de l'usage de substances et autres addictions sont d'apparition plus précoce que dans la population générale, il faudra évoquer ce sujet en particulier avec les adolescents. Le risque de développer une dépendance aux substances psychoactives chez les enfants TDAH est multiplié par 3.5 pour les substances illicites, 2.3 pour le tabac et 1.3 pour l'alcool.

Les troubles émotionnels avec notamment la dépression, caractérisée par une tristesse, une irritabilité et un changement net par rapport au fonctionnement habituel antérieur. Elle est plus fréquente chez l'adolescent que chez l'enfant. Ces troubles peuvent être consécutifs à un échec scolaire ou à des difficultés dans les relations sociales. Les troubles anxieux peuvent se manifester par une préoccupation excessive en regard de la situation, une anxiété de performance, une anxiété généralisée, des troubles obsessionnels compulsifs (TOC). Les troubles bipolaires se définissent par une labilité de l'humeur et des difficultés de contrôle émotionnel, les symptômes sont par épisodes. Ils apparaissent souvent lorsqu'il y a des antécédents familiaux et ne se manifestent pas avant l'adolescence.

Les troubles du sommeil peuvent se caractériser sous différentes formes :

- insomnies, réveils nocturnes
- syndrome de retard de phase: retard à l'endormissement associé à une difficulté à se réveiller le matin
- parasomnies : somnambulisme, terreurs nocturnes, paralysies du sommeil
- narcolepsie : endormissements diurnes irrésistibles
- cataplexie : perte brutale du tonus musculaire sans perte de connaissance, déclenchée par des émotions positives.
- syndrome des jambes sans repos: sensations désagréables dans les jambes accompagnées d'un besoin irrésistible de les bouger (impatiences), survenant au repos et soulagées par le mouvement. Les symptômes sont plus forts le soir que durant la journée. C'est un diagnostic différentiel de l'hyperactivité mais aussi une comorbidité fréquente du TDAH.
- énurésie

Les troubles du spectre autistique (TSA) se manifestent par des troubles de la communication et des interactions sociales. Ces deux pathologies coexistent: 58 % des personnes atteintes d'autisme et 85 % des personnes diagnostiquées de troubles du spectre autistique répondent aux critères du TDAH.

La maltraitance, que ce soit des mauvais traitements physiques ou affectifs, violences sexuelles, négligence, est à envisager systématiquement. Les tics moteurs et/ou verbaux vont principalement apparaître durant les premières années de vie scolaire.

La neurofibromatose de type NF1 est une maladie génétique neuro cutanée dans laquelle les critères du diagnostic de TDAH sont retrouvés chez 30 à 50 % des enfants. L'épilepsie, sous forme d'absence principalement, est aussi une comorbidité du TDAH. (4)

## 1.6 Evolution

Le diagnostic sans retard du TDAH permet une prise en charge thérapeutique adaptée et une diminution du retentissement du TDAH sur la vie quotidienne. Car si on suit l'évolution naturelle du trouble, seulement un tiers des enfants se rétablissent spontanément.

### 1.6.1 Chez l'adolescent

Le TDAH persiste à l'adolescence mais change. L'individu présente alors moins d'hyperactivité, mais tout autant d'impulsivité et d'inattention. Son retentissement est plus important car les tâches se complexifient et la demande attentionnelle augmente.

Cela peut se faire ressentir sur ses résultats scolaires, ses relations intrafamiliales. Mais aussi avec les adultes, avec des comportements désobéissants, d'opposition, des conflits familiaux. Ainsi que dans ses relations interpersonnelles avec les enfants de son âge, l'adolescent TDAH aura des difficultés d'adaptation et pourra être mis à l'écart par le groupe.

Dans ce contexte, le TDAH peut détériorer l'estime de soi. En l'absence de prise en charge, cela aboutit parfois à d'autres troubles comme une consommation importante d'alcool, une prise de substances illicites, l'utilisation importante des écrans et jeux, un isolement progressif jusqu'au syndrome dépressif.

De plus, le comportement impulsif entraîne chez certains jeunes des conduites à risque, pour rechercher de nouvelles sensations. Il est donc recommandé de rechercher l'existence de conduites addictives, et si nécessaire les modalités de consommation et d'usage : date de début, fréquence, quantité.

Toutefois, des soins adaptés permettent de limiter au maximum les problèmes de comportement et d'apprentissage. (4)

### 1.6.2 Chez l'adulte

C'est un trouble chronique, qui peut persister à l'âge adulte. Près d'un jeune sur deux présente encore des troubles lorsqu'il devient adulte. Le TDAH se manifeste alors autrement : par des problèmes d'organisation, le report permanent des obligations au lendemain, des comportements asociaux. Cela peut s'accompagner de difficultés d'insertion sociale, de problèmes de dépendance à l'alcool - drogue - jeux vidéo, jusqu'à la dépression. (3)

## 1.7 Physiopathologie

### 1.7.1 Neuroanatomie

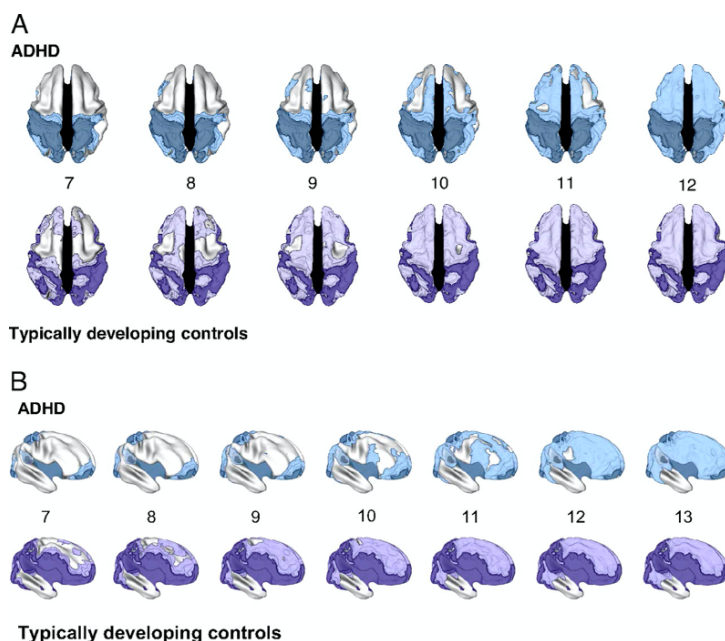
#### Neuro imagerie structurelle



Dans de nombreuses études de neuro-imagerie structurale, des diminutions de volume du cerveau (lobes et noyaux caudés) ainsi que du cervelet ont été mises en évidence et validées par une méta-analyse basée sur 22 études individuelles. (21)

Les volumes sont réduits dans le lobe frontal droit, le noyau caudé, l'hémisphère cérébelleux et les lobules postéro-inférieurs du vermis cérébelleux. Il a été montré que ces anomalies volumétriques persistaient avec l'âge dans le cerveau et le cervelet. (22)(23)

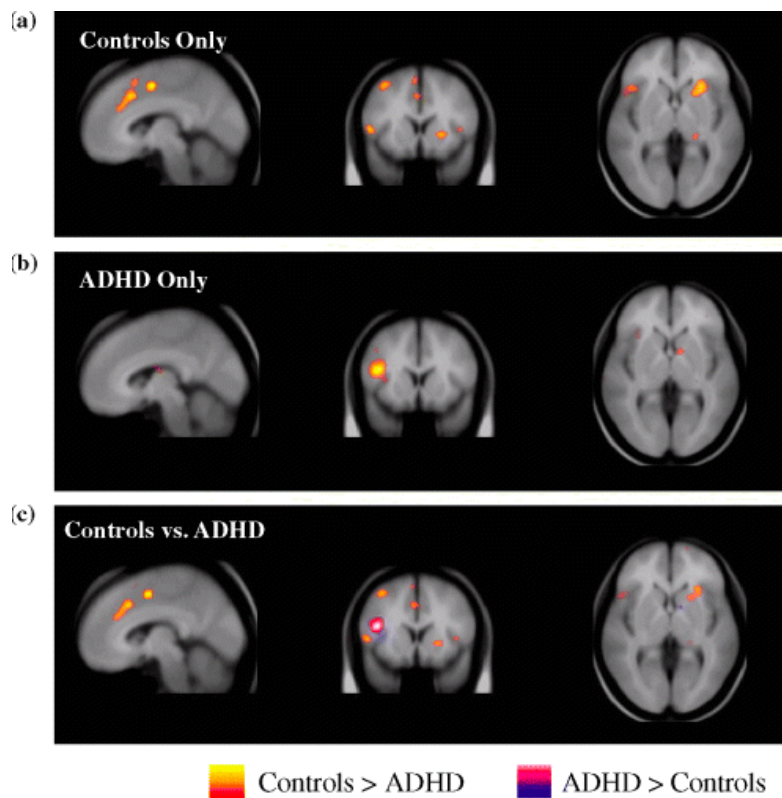
Des études sur une cohorte importante comportant 223 enfants présentant un TDAH et 223 enfants contrôles, ont également mis en évidence un retard de maturation corticale chez les patients TDAH et en particulier au niveau du cortex préfrontal (Figure 2). Cette région est notamment importante pour le contrôle des processus cognitifs, y compris l'attention et l'activité motrice. Le retard de maturation serait d'environ 3 ans, ce qui signifie que l'épaisseur corticale chez les patients TDAH de 10,5 ans est similaire à celle des enfants contrôles de 7,5 ans. (24)(25)



*Figure 2: Représentation schématique de l'âge d'atteinte de l'épaisseur corticale maximale chez les enfants atteints de TDAH par rapport aux enfants au développement typique. (A) Vue dorsale des régions corticales où l'épaisseur maximale a été atteinte de 7 à 12 ans chez les enfants TDAH et les contrôles. Les couleurs plus foncées montrent les régions non analysées. (B) Vue latérale droite des régions corticales où l'épaisseur maximale a été atteinte de 7 à 13 ans chez les enfants TDAH et les contrôles. On observe dans les deux vues (A) et (B) un retard dans le groupe TDAH pour atteindre l'épaisseur corticale maximale, l'épaisseur étant un marqueur du développement cérébral. (26)*

### Neuro-imagerie fonctionnelle

Des études ont étudié les tâches cognitives liées au contrôle de l'attention, à la mémoire de travail ainsi que l'inhibition de réponse. Une méta-analyse regroupant 16 études a montré un défaut d'activation significatif de la **région frontale** et plus particulièrement du cortex cingulaire antérieur, préfrontal dorsolatéral, inférieur et des régions associées comme les ganglions de la base, le thalamus ainsi que des parties du cortex pariétal (Figure 3). (27)



*Figure 3: Méta-analyse d'estimation de la probabilité d'activation des lobes cérébraux chez les patients TDAH versus témoins. (a) Les patients contrôles présentent une probabilité d'activation significativement élevée dans les régions du lobe frontal (bilatéralement), de la paroi médiale et du striatum du côté droit. (b) Les patients atteints de TDAH présentent des zones plus localisées de probabilité d'activation significativement élevée, principalement dans le lobe frontal gauche. (c) Carte de différence des résultats des témoins par rapports aux patients TDAH pour mieux comparer les 2 groupes*

Généralement, les sujets TDAH montrent des dysfonctionnements **frontaux** au cours des tâches impliquant l'inhibition de réponse et **temporo-pariétaux** pour celles impliquant l'attention. Pour des tâches mettant en jeu la motivation, il y a une activation réduite du **striatum** et une plus faible activation du réseau striato-cingulaire ventral. (28)

### 1.7.2 Neurobiologie

Les circuits fronto-sous-corticaux (préfrontal latéral, cingulaire, caudé et putamen) vu précédemment, associés au TDAH, sont riches en catécholamines qui sont impliquées dans le mécanisme d'action des médicaments utilisés pour traiter ce trouble. Des études de neuropharmacologie permettent de mieux comprendre quelles sont exactement les catécholamines impliquées.

Les études d'imagerie montrent que les traitements stimulants augmentent les taux de dopamine (DA) dans le cerveau. Les modèles animaux du TDAH montrent une activation excessive de DA dans ce trouble. Ces deux constats semblent incompatibles pour expliquer la physiopathologie du TDAH. Pourtant, à travers l'étude des mécanismes d'action des traitements du TDAH, nous allons voir que non.

Les théories sur la neurobiologie du TDAH se sont concentrées sur deux catécholamines : la noradrénaline (NE) et la dopamine (DA), avec des études ayant montré leur rôle dans la fonction exécutive. Puis, les chercheurs ont étudié la neurobiologie du TDAH à travers la neuropharmacologie, en étudiant l'effet des traitements sur le TDAH. Et plus particulièrement l'effet des traitements sur la NE et DA. C'est ce que nous allons voir par la suite. (29)(30)

## Voie noradrénergique

### Méthylphénidate

En étudiant l'activité du Méthylphénidate, on voit qu'il bloque la recapture de la NE et de la DA au niveau de leurs transporteurs respectifs. Les études chez le primate montrent qu'une faible activité de base du locus coeruleus couplée à des poussées phasiques aiguës étaient associées à une bonne performance. De plus, lorsqu'il y a une concentration trop faible ou trop élevée de la NE, la réactivité des neurones est réduite, tandis qu'avec une concentration **modérée**, la réactivité des neurones au glutamate est optimale. Les études in vitro et animales concordent avec les résultats chez l'homme : les stimulants diminuent l'activité de base de NE mais ils augmentent la libération aiguë, permettant ainsi d'augmenter les réponses aux stimuli pertinents (signal) et de supprimer celles aux stimuli non pertinents (bruit).

### Atomoxétine

Chez le rat, l'Atomoxétine entraîne une augmentation dose-dépendante de libération de la NE dans le cortex préfrontal en inhibant sa recapture. L'inhibition de la recapture de la NE affecte indirectement la DA, bien que l'Atomoxétine ait peu d'affinité pour les transporteurs de la DA. En effet, la DA peut être recaptée par le transporteur de la NE dans les neurones corticaux de la NE. Donc l'Atomoxétine augmente les niveaux corticaux de la DA en bloquant la recapture de la DA via le transporteur de la NE (processus dit de "recapture hétérologue").

### Antidépresseurs tricycliques

Le mode d'action est similaire à celui de l'Atomoxétine mais le blocage de la recapture de la NE est moins spécifique qu'avec l'Atomoxétine.

### Bupropion

Son métabolite, l'hydroxybupropion, bloque le transporteur de la NE. Il permet d'augmenter l'efficacité du système de la NE. Le Bupropion ne bloque pas la recapture de la NE, en revanche il bloque celle de la DA.

### Alpha-agonistes: Clonidine et Guanfacine

La Clonidine a la même affinité pour les 3 sous-types de récepteurs alpha-2 (A,B,C) tandis que la Guanfacine a une plus grande affinité pour le récepteur alpha-2A qui est principalement retrouvé au niveau du cortex pré-frontal. Ils stimulent les récepteurs alpha-2 pré et post-synaptiques. Leur action sur les récepteurs pré-synaptiques diminue la libération de la NE tandis que sur les récepteurs post-synaptiques, ils miment l'effet de la NE.

L'effet prédominant semble être celui sur les récepteurs post-synaptiques qui entraîne une amélioration de la neurotransmission de la NE. Les études réalisées chez les animaux (chez lesquels le système de la NE a été appauvri) montrent que la stimulation des récepteurs post-synaptiques du cortex pré-frontal améliore leurs performances. De plus, durant le traitement par un agoniste alpha-adrénergique, les taux de NE chutent puis rebondissent à l'arrêt. Cela montre que la diminution des taux de la NE n'aggrave pas les symptômes de TDAH. A

l'inverse la miansérine, antagoniste alpha2, augmente les taux de NE et elle n'a montré aucune efficacité dans le traitement du TDAH. Ce n'est donc pas une déplétion ou une élévation des taux de la NE qui est responsable du TDAH. Ce qui confirme l'hypothèse selon laquelle l'**amélioration de la réponse** de la NE aux stimuli pourrait être un mécanisme thérapeutique plus probable.

### Voie dopaminergique

Les études sur les médicaments ayant uniquement des effets dopaminergiques n'ont pas montré une efficacité sur les symptômes du TDAH. Ce qui remet en cause, du moins en partie, le fait que, seul, un déficit de DA rende compte la physiopathologie complexe du TDAH. Pour aller dans ce sens, des études ont évalué le taux de HVA dans le LCR. L'HVA étant le principal métabolite de la DA. Ces études montrent qu'un niveau élevé d'HVA (donc de DA) est corrélé à la gravité des symptômes du TDAH. Ainsi, l'hypothèse serait donc plus en faveur d'un système de DA excessivement actif dans le TDAH. Il est également possible que, dans le TDAH, certaines régions cérébrales présentent un excès de DA et d'autres un déficit, comme cela est le cas dans la schizophrénie.

Afin de mieux comprendre le rôle de la DA dans le TDAH, des modèles d'inactivation génétiques ont été créés sur des souris. Il y a donc eu des souris KO pour le gène de la tyrosine hydroxylase, pour le transporteur de la DA, et pour les récepteurs de la DA. Ensuite, le comportement de chaque génotype a été observé afin de, par exemple, déterminer l'implication d'un récepteur dans le TDAH. Les principaux résultats sont les suivants :

Chez des souris KO pour la tyrosine hydroxylase ou les récepteurs D1 / D2 / D4, les auteurs ont observé une activité motrice réduite. En réduisant la production de DA via la tyrosine hydroxylase ou son action sur les neurones post-synaptiques via les récepteurs, on obtient un profil opposé à celui du TDAH.

Chez des souris KO pour le récepteur D4, les auteurs ont observé une hyperexcitabilité corticale. Le récepteur D4 pourrait permettre à la dopamine d'avoir un effet inhibiteur sur l'activité du glutamate. Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'il existe un polymorphisme du récepteur D4 et que celui-ci a été associé au TDAH. Le récepteur D4, contrairement aux autres récepteurs du sous-type 2, est exprimé à des niveaux très faibles dans le striatum et à des niveaux modérés dans le cortex préfrontal. Cette localisation suggère une possible implication de ce récepteur dans les processus de mémoire de travail.

Enfin, chez des souris KO pour le transporteur de dopamine / récepteur D3, les auteurs ont observé une hyperactivité. L'activation du transporteur de dopamine et du récepteur D3 réduit le niveau d'activité.

La **théorie de Grace** (2001) regroupe les modèles d'hypo et hyper-fonctionnement de la DA dans le TDAH. Selon elle, il y a deux pools de DA: le **pool tonique** et le **pool phasique**. Le pool phasique est libéré en réponse à une stimulation neuronale.

Le pool tonique s'accumule dans la fente synaptique et il stimule les autorécepteurs, son rôle est de réguler la taille du pool phasique.

Selon *Grace*, dans le TDAH, le **pool tonique est réduit**, ce qui entraîne une **libération phasique excessive**. La libération excessive de DA entraîne une désorganisation de la fonction exécutive et stimule en excès les centres de récompense. Les stimulants bloquent la

recapture de la DA, augmentant ainsi la taille du pool tonique et ayant pour effet de réguler la libération phasique. Cette théorie explique la corrélation entre des niveaux élevés de HVA et des symptômes accrus de TDAH.

### Interaction noradrénaline-dopamine

Il est peu probable que ce soit seulement les systèmes noradrénergiques ou dopaminergiques qui dysfonctionnent dans le TDAH. Il semblerait que ce soit plus complexe et que les deux soient impliqués. Les primates ont besoin d'une plage optimale de NE et DA pour améliorer leur fonction exécutive, ce qui pourrait très bien aussi être le cas pour l'Homme. Les médicaments agissant sur ces systèmes permettraient d'améliorer le rapport signal/bruit et ainsi NE et DA cibleraient mieux les neurones, améliorant ainsi la fonction exécutive. Les rôles potentiels de DA et de NE sont respectivement la diminution des connexions inappropriées (bruit) et le renforcement des connexions appropriées (signal).

La NE influence les neurones DA probablement par diffusion. En effet, les neurones post synaptiques recevant une entrée de NE peuvent se projeter vers des neurones DA. Et inversement, les neurones corticaux recevant une entrée de DA peuvent se projeter vers des neurones NE. Lorsque la NE est infusée dans le cortex préfrontal du rat, la libération de DA est améliorée et inversement. Ceci suggère que chaque catécholamine influence l'autre et que leurs rôles dans la physiopathologie du TDAH ne peuvent être séparés. On peut retenir que le niveau chronique de NE et DA n'est pas le plus important, ce qu'il faut regarder c'est la libération de ces neurotransmetteurs en réponse à une tâche à accomplir (libération aigüe). Si la libération est trop faible (sous stimulation), cela entraîne de l'inattention, si elle est trop élevée (surstimulation), on observe de la désorganisation.

### Voie cholinergique

Comme vu précédemment (*voir 1.3.2 facteurs de risque*), l'effet de la nicotine sur le TDAH met en évidence l'interaction entre le système cholinergique et dopaminergique. La nicotine stimule le récepteur nicotinique  $\alpha 4\beta 2$  nAChR entraînant une libération de dopamine dans la fente synaptique.

### Voie sérotoninergique

Le déficit en sérotonine serait un autre médiateur de la susceptibilité au TDAH. En effet, un déficit chronique en sérotonine (5-HT) au niveau de la synapse peut déclencher des symptômes du TDAH comme l'hyperactivité et l'impulsivité. Des études sur des modèles animaux de TDAH montrent une interaction entre la neurotransmission dopaminergique et sérotoninergique. Chez des souris KO pour le gène du transporteur de la dopamine (souris hyperactives), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) réduisent l'hyperactivité. Cependant, l'efficacité clinique des ISRS ainsi que des médicaments stimulant la neurotransmission sérotoninergique laissent à croire qu'il n'y a aucun rôle direct du système sérotoninergique dans la physiopathologie du TDAH. (31)

Les modèles animaux ont aussi permis de démontrer l'implication de multiples systèmes de neurotransmission dans des phénotypes analogues au TDAH. Le tableau ci-dessous illustre 5 modèles d'animaux génétiquement modifiés présentant une hyperactivité dopaminergique

associée à des symptômes de type TDAH. On y retrouve l'implication des récepteurs dopaminergiques, noradrénergiques et nicotiques.

*Ces récepteurs peuvent être dérégulés d'une façon très indirecte comme c'est le cas pour les souris Snap25 et Fmr1. (32)*

| <b>Modèle</b>   | <b>Base moléculaire</b>                          | <b>Mécanismes physiopathologiques</b>  |
|---|--|--|
| Rat SHR: modifications transcrit du gène DAT1 (transporteur dopamine) | Insertion 160pb dans un 3'-UTR                   | Synapses dopaminergiques hypofonctionnelles  |
| Souris Snap25 -/-   | KO du gène Snap25                                | Synapses noradrénergiques hyperfonctionnelles  |
| Souris DAT -/-  | KO du gène DAT                                   | Synapses dopaminergiques hypofonctionnelles  |
| Souris $\beta 2$ -/-  | KO sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique | Diminution de la libération de dopamine par non-ouverture des récepteurs nicotiques présynaptiques |
| Souris Fmr1 -/-   | KO du gène Fmr1                                  | Dérégulation des récepteurs dopaminergiques  |

### 1.7.3 Modèles neurodéveloppementaux

#### Modèle cognitif

Le premier modèle repose sur un déficit des capacités d'inhibition causant le dysfonctionnement du système de régulation top-down fronto-exécutif. Ce déficit pourrait venir de perturbations dans le circuit striatal frontodorsal et dans les branches dopaminergiques associées.

#### Modèle motivationnel

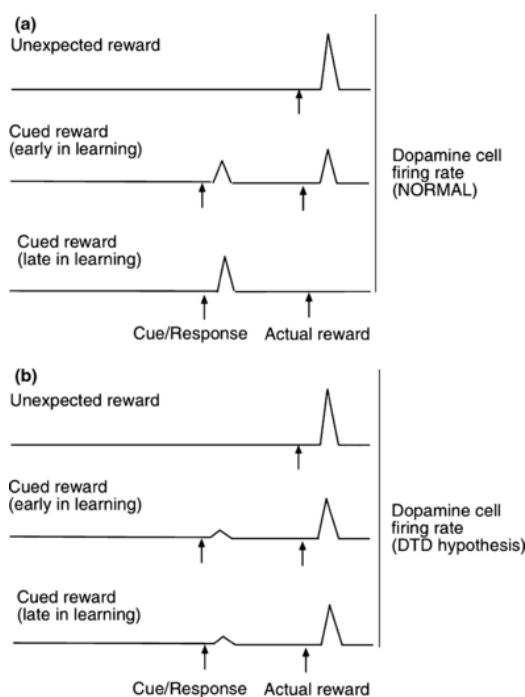
Le modèle alternatif présente le TDAH comme résultant d'une signalisation altérée des récompenses retardées. En effet, il a été démontré que les enfants TDAH ont une préférence plus forte pour les renforçateurs immédiats. Cela serait dû à des perturbations dans les processus de motivation, impliquant les circuits de récompense. (33)

Ce modèle s'appuie sur la théorie du déficit de transfert de dopamine (DTD). Chez les enfants non TDAH, il y a un déclenchement anticipé des cellules dopaminergiques. Tandis que chez les enfants atteints de TDAH, il y a des altérations dans **l'ampleur** et le **moment** du déclenchement. Les cellules dopaminergiques sont activées grâce à des stimuli prédictifs de récompense. Une fois activées, les cellules induisent un changement de concentration en dopamine. Ces changements de concentration de dopamine ont un effet de **renforcement** au

niveau cellulaire. Et cet apport de dopamine au striatum est crucial pour les fonctions d'apprentissage liées à la **récompense**. Cette théorie montre que le déficit de transfert en dopamine peut être à l'origine de certains troubles chez les enfants TDAH.

Il y a 2 processus dans la théorie de DTD avec d'une part les altérations d'ampleur du déclenchement anticipatif des cellules dopaminergiques. La **réponse phasique** des cellules dopaminergiques au signal qui prédit le renforcement est réduite en amplitude au point d'être inefficace. La réponse phasique des cellules dopaminergiques se produit après la délivrance du renforçateur positif.

En ce qui concerne les altérations du moment de déclenchement anticipatif des cellules dopaminergiques dans le DTD, les enfants atteints de TDAH ressentiraient un signal de dopamine retardé. Tandis que les enfants non TDAH ressentent un signal de dopamine anticipatoire immédiat. De ce fait, l'apprentissage est plus lent et peut même être amené à échouer.



**Figure 4:** Transfert de la signalisation des cellules dopaminergiques aux signaux et comportements prédictifs.

(a) Transfert normal du déclenchement des cellules dopaminergiques.

Un renforcement inattendu est un puissant stimulus pour le déclenchement des cellules dopaminergiques. Au début de l'apprentissage, le déclenchement des cellules dopaminergiques est engendré par des signaux qui prédisent les renforçateurs ultérieurs.

Plus tard dans l'apprentissage, les réponses aux indices peuvent dominer sur les réponses aux renforçateurs réels.

(b) Activation des cellules dopaminergiques dans la théorie DTD.

Il y a un échec du déclenchement des cellules dopaminergiques aux signaux qui prédisent les renforçateurs positifs. (34)

Dans une étude, *Scheres et coll.* ont montré une activation réduite du striatum dans l'anticipation des récompenses chez les adolescents atteints de TDAH en comparaison aux témoins. Les participants ont reçu un signal indiquant la possibilité de gagner ou d'éviter de

perdre de l'argent en appuyant sur un bouton. Lors des essais contrôlés, il fallait aussi appuyer sur un bouton mais les signaux indiquaient qu'aucun argent ne serait gagné ou perdu. Les participants témoins ont eu une activation du striatum dans la période suivant les signaux signalant un gain, c'est la libération anticipée de dopamine. Les participants atteints de TDAH n'ont pas eu d'activation anticipée significative. Ces résultats montrent une altération du déclenchement anticipé des cellules dopaminergiques dû au déficit de transfert de dopamine. (35)

La neuropsychologie du TDAH est très hétérogène et complexe. Les modèles cognitifs et motivationnels traditionnellement considérés comme compétitifs pourraient être en fait complémentaires. (33)

## 2. Prise en charge du TDAH

Une fois le diagnostic posé par un spécialiste, la prise en charge doit être globale et adaptée aux symptômes de l'enfant ainsi qu'à leur sévérité. L'objectif est d'agir sur les symptômes du TDAH mais aussi sur les comorbidités associées. L'information et les conseils à la famille pourront aussi s'inscrire dans la prise en charge de l'enfant, afin qu'il puisse être mieux compris au quotidien. Cette prise en charge sera d'autant plus efficace qu'elle sera précoce, car il y aura une action préventive sur les comorbidités.

En première intention, une prise en charge non médicamenteuse doit être mise en œuvre, combinant en fonction des besoins de l'enfant des mesures **psychologiques, éducatives et sociales**. Si ces mesures sont insuffisantes, un traitement médicamenteux peut être initié. Le méthylphénidate est, à ce jour, le seul médicament disponible en France à pour le traitement pharmacologique du TDAH. Il est commercialisé sous le nom de : Ritaline, Concerta, Quasym, ou Medikinet. C'est une molécule soumise à des règles de prescription très strictes. En effet, elle doit être intégrée dans une approche personnalisée à chaque enfant, ainsi que réévaluée tous les mois et prescrite en complément d'une thérapie non-médicamenteuse. (1)

L'**approche multimodale** a démontré son efficacité. La combinaison peut être selon les cas : des thérapies non médicamenteuses, des interventions éducatives et/ou psychosociales et des traitements pharmacologiques. Cette approche thérapeutique permet une prise en charge adaptée aux besoins de chaque enfant et de son entourage. (4)

### 2.1 Thérapie non médicamenteuse

#### 2.1.1 Accompagnement scolaire

Lorsque l'enfant est diagnostiqué TDAH, un lien sera mis en place entre l'enseignant, la famille et les soignants via le médecin scolaire. Ce lien a pour but d'échanger autour des difficultés de l'enfant en milieu scolaire, de l'évolution des symptômes et de l'adaptation des



**aménagements pédagogiques** si nécessaire. Ces aménagements pédagogiques s'appliquent dans le cadre de la classe et sont adaptés à chaque élève ainsi qu'à ses besoins. Ils peuvent être :

- Des aménagements éducatifs dont le but est de valoriser l'enfant, lui confier des « missions » qui lui permettent de bouger, le placer devant pour éviter d'être distrait, l'aider à organiser son espace et son temps de travail
- Des aménagements pédagogiques: des consignes courtes et claires, proposer un exercice à la fois, utiliser des supports visuels, encourager sa participation, le solliciter fréquemment par le regard ou par l'écoute, utiliser un sablier pour l'aider à mesurer le temps, mettre en place un système de tutorat avec les autres élèves.

Pour éviter toute marginalisation de l'élève, il est possible de communiquer avec l'équipe enseignante ainsi qu'avec les autres élèves de la classe pour expliquer les particularités de l'enfant, comme par exemple ses difficultés de concentration et de comportement. (4)

Il y a trois mots clés à retenir pour définir ces aménagements scolaires : brièveté, variété, structure.

- Brièveté : il faut essayer de raccourcir les sessions de travail, le temps des apprentissages ou des activités.
- Variété : en supprimant toutes les tâches répétitives, en variant les présentations.
- Structure : la mise en place de routines affichées et repérables visuellement par l'enfant afin d'encadrer au mieux l'élève.

L'enseignant détient donc un rôle central du fait du soutien et des adaptations pédagogiques qu'il pourra apporter à l'enfant. Si besoin, il existe des **dispositifs d'aide et d'accompagnement** qui peuvent concerner les enfants avec un TDAH. Ils seront mis en place au sein des établissements scolaires en fonction de la situation et des difficultés de l'enfant.

- PPRE: Programme Personnalisé de Réussite Educative

S'il y a des difficultés scolaires transitoires, ce plan d'actions répond aux besoins d'un élève lorsqu'il risque de ne pas maîtriser les connaissances et les compétences du socle commun. Il est élaboré par l'équipe enseignante, discuté avec les parents et présenté à l'élève. Cependant, c'est peu adapté aux troubles persistant sur le long terme tels que le TDAH.

- PAI: Projet d'Accueil Individualisé

Le PAI est pour un enfant souffrant d'un trouble durable de la santé ou lorsque l'enfant doit prendre des médicaments au sein de l'établissement scolaire. Il permet d'assurer la communication au sein de la communauté éducative. Donc, à chaque instauration de traitement médicamenteux nécessitant une prise sur le temps scolaire, il faudra obligatoirement initier un PAI. Le PAI est un document écrit qui est élaboré à la demande de la famille par le directeur de la collectivité et le médecin scolaire, à partir des données

transmises par le médecin. Afin de respecter le code de déontologie, aucun diagnostic médical ne peut apparaître sur ce document.

- PAP: Plan d'Accompagnement Personnalisé

Il s'agit d'un dispositif d'accompagnement pédagogique qui s'adresse aux élèves du premier ou second degré dont les difficultés scolaires durables sont la conséquence d'un **trouble des apprentissages**. Il est indiqué lorsque la situation de l'élève ne nécessite pas de solliciter la MDPH. Le PAP peut être proposé par les enseignants ou demandé par la famille et sa mise en place fait suite à un examen des troubles par le médecin scolaire ou le médecin qui suit l'enfant. Il précise la situation de l'élève, les aménagements et les mesures pédagogiques adaptés à mettre en œuvre. Ce document suit l'élève tout au long de sa scolarité tant qu'il en bénéficie. Il peut être adapté pour un enfant présentant un TDAH chaque fois qu'il a besoin d'aménagements et d'adaptations pédagogiques.

- PPS: Projet Personnalisé de Scolarisation

Il sera mis en place dès lors que l'enfant a des droits ouverts à la MDPH au titre du handicap. En cas de retentissement sévère des symptômes sur la scolarisation de l'enfant, la famille peut saisir la MDPH afin que soit examinée la situation de l'enfant.

Ce projet est élaboré par l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH à partir des besoins identifiés. Il vise à organiser la scolarité de l'élève: il précise les actions pédagogiques, psychologiques, éducatives, sociales, médicales et paramédicales à mettre en place. (4)

Dans le cadre du PPS, il est aussi possible pour l'enfant de bénéficier d'une AESH (Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap). L'AESH peut être individuelle ou mutualisée avec un autre élève. Son nombre d'heures avec l'enfant sera défini en fonction des besoins. Elle intervient sur le temps de classe mais aussi en dehors pour par exemple aider aux déplacements entre les cours ou sur le temps de repas si besoin. Ses missions sont d'accompagner l'élève dans l'apprentissage, les actes de la vie quotidienne, ainsi que les activités sociales et relationnelles. (36)

Ces programmes d'accompagnement restent encore malheureusement méconnus et ne sont pas systématiquement proposés aux enfants atteints de TDAH.

### 2.1.2 Prise en charge des comorbidités les plus fréquentes

Les comorbidités **psychiatriques** seront prises en charge par des psychiatres ou des psychologues. Il existe différentes approches : la thérapie cognitive-comportementale (TCC), la psychothérapie psychodynamique, l'approche psycho-éducative et l'approche systémique. La TCC se fonde sur des principes d'apprentissage axés sur des liens entre comportement, cognition et émotion. Différentes techniques peuvent être utilisées comme des systèmes de récompenses et renforçateurs, la restructuration cognitive (rééducation de l'attention), ou des techniques de méditation.

La psychothérapie psycho-dynamique s'appuie sur la psychanalyse, c'est une thérapie à envisager sur du moyen-long terme. Elle peut être individuelle, familiale ou par groupe d'enfants. Celle-ci consiste à délivrer des informations à l'enfant et la famille sur le TDAH, ses

impacts et comment fonctionner avec ce trouble. La compréhension et la reconnaissance de l'impact du TDAH permettent à l'enfant de se sentir mieux compris, d'avoir une meilleure estime de soi et d'améliorer ses relations intra familiales et sociales. L'approche systémique est une thérapie familiale qui va permettre de soutenir le projet de soins.

Parmi les psychologues, les psychologues spécialisés en neuropsychologie ou en psychologie du développement pratiquent des tests d'évaluation cognitive. Ils aident au suivi et à l'appréciation de l'efficacité des traitements. Les psychologues spécialisés en neuropsychologie pratiquent également des rééducations des fonctions cognitives comme l'attention, les fonctions exécutives, la mémoire de travail. (4)

Les **troubles des apprentissages** pourront faire l'objet d'une rééducation orthophoniste en cas de trouble du développement du langage oral - écrit - raisonnement logico mathématique. Lors du bilan orthophonique, l'orthophoniste va apporter des renseignements sur la nature des difficultés scolaires de l'enfant et un traitement orthophonique sera débuté s'il y a des troubles de l'apprentissage. L'orthophoniste a aussi un rôle sur le plan comportemental car pendant les séances il observe le comportement de l'enfant et peut donc évaluer les conséquences du TDAH sur ce dernier. Le travail individuel permet de connaître les aptitudes de l'enfant à contrôler son comportement, à soutenir son attention, à maîtriser son impulsivité. Il peut aussi évaluer le traitement médicamenteux à l'aide de grilles d'évaluation du comportement permettant d'évaluer le comportement de l'enfant en situation d'apprentissage. L'orthophoniste est aussi là pour faire le lien avec l'école concernant les adaptations scolaires nécessaires et avoir un retour sur le comportement de l'enfant en situation d'apprentissage en grand groupe et ses relations avec ses camarades (4)

Pour les **troubles de la coordination**, le contrôle de l'impulsivité et les capacités d'attention, il y a la rééducation de psychomotricité ou ergothérapie. Le psychomotricien a la formation et les compétences nécessaires pour participer à l'évaluation des troubles moteurs. Que ce soit ceux qui constituent les symptômes du TDAH: hyperactivité, impulsivité; ceux qui font partie des comorbidités: trouble de l'acquisition de la coordination et dysgraphie; mais aussi les troubles cognitifs associés au TDAH comme les fonctions attentionnelles, fonctions exécutives, aversion au délai. Il est en mesure d'apprécier l'évolution des symptômes grâce à un ensemble de tests. Il joue un rôle central dans la prise en charge rééducative axée sur les fonctions motrices, cognitives et la relaxation. (4)

L'ergothérapie se base sur la résolution de problèmes. L'ergothérapeute évalue l'impact fonctionnel du TDAH sur les activités scolaires et quotidiennes de l'enfant et détermine les objectifs à atteindre. Les enfants sont souvent adressés pour les conséquences du TDAH comme la dysgraphie, les difficultés d'organisation. Il peut par exemple remédier à la dysgraphie par des techniques de rééducation ou de réadaptation en envisageant des moyens de compensation technologiques. Les difficultés organisationnelles peuvent être améliorées en proposant des aides à la planification comme séquencer les étapes. La lenteur en établissant des priorités de réalisation, etc... Par son approche, il peut aider l'enfant à prendre conscience de ses difficultés, à planifier et à développer ses capacités d'autocontrôle. (4)

Pour les **troubles de l'oculomotricité**, il y a la rééducation orthoptique.

Les **troubles du sommeil** pourront également bénéficier d'une prise en charge comportementale et pharmacologique du TDAH qui permet de réduire de manière significative leur fréquence et leur intensité.

Si cela reste insuffisant, des mesures plus spécifiques sont à envisager. Pour un syndrome de retard de phase des mesures chronobiologiques pourront être mises en place. Ces mesures comprennent l'instauration d'un temps calme privilégié avant le coucher, des horaires de coucher et lever réguliers, une augmentation de l'exposition lumineuse la journée et une limitation le soir, une incitation à l'activité physique dans la première partie de la journée. La persistance d'une somnolence diurne et de parasomnies invalidantes justifient l'orientation vers un spécialiste du sommeil. Et la persistance d'un syndrome des jambes sans repos devra faire l'objet de la recherche d'une carence martiale afin de la traiter et d'orienter l'enfant vers un spécialiste du sommeil.

### 2.1.3 Conditions d'accessibilité aux différentes mesures non médicamenteuses

Le choix de ces mesures est à ajuster en fonction de leurs conditions d'accessibilité, en effet certaines de ces modalités de prise en charge ne sont pas disponibles sur tout le territoire.

Récemment, des réseaux de santé se sont mis en place dans certaines régions. Ces réseaux sont centrés sur les troubles des apprentissages incluant le TDAH. Ils regroupent tous les acteurs concernés par la prise en charge des troubles des apprentissages afin de coordonner les soins et ainsi pallier cette difficulté d'accès. L'intérêt est aussi la priorisation des soins, afin d'éviter un surcroît de fatigue pour l'enfant et ainsi préserver sa qualité de vie.

De plus, un certain nombre de ces mesures ne sont pas prises en charge financièrement par la collectivité. Les séances chez le psychologue ne sont pas prises en charge par l'Assurance Maladie. Seules les séances de psychomotricité pratiquées dans des centres de soin spécialisés ou à l'hôpital sont prises en charge à 100% par la Sécurité Sociale, mais les psychomotriciens libéraux ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie. Il en est de même pour les séances d'ergothérapie. Les séances d'orthophonie sont prises en charge à hauteur de 60% par la Sécurité Sociale si ces dernières ont été prescrites par le médecin traitant.

Ces différentes modalités de prise en charge représentent un coût important pour les parents d'enfants TDAH et créent par la même occasion d'importantes inégalités d'accès aux soins.

(4)

## 2.2 Thérapies médicamenteuses

### 2.2.1 Méthylphénidate

Le traitement médicamenteux par Méthylphénidate est le traitement de référence pour le TDAH. C'est un psychostimulant qui est efficace sur les symptômes du TDAH à court terme tels que l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité. Il aide à la prise en charge des troubles cognitifs : déficits attentionnels, déficit des fonctions exécutives incluant mémoire de travail, planification. Et il a aussi un effet favorable sur les retentissements secondaires : troubles des apprentissages, relations sociales, estime de soi, comportement d'opposition.

Cependant, il s'agit d'un traitement symptomatique et non curatif, qui est d'autant plus efficace qu'il est initié avant l'adolescence. (4)

### 2.2.2 Autres psychostimulants

#### Sulfate de Dexamphétamine

La Dextroamphétamine, commercialisée sous le nom d'Attentin, dispose d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative dans le traitement du TDAH. C'est un psychostimulant amphétaminique, sympathomimétique qui agit indirectement sur les récepteurs adrénergiques. Son effet pharmacologique consiste à bloquer les transporteurs monoaminergiques afin d'augmenter les taux extracellulaires endogènes de ces neurotransmetteurs. Il exerce ainsi un effet stimulant sur le SNC en activant les récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques du cortex cérébral. Ce qui aura pour conséquence de stimuler l'activité mentale, atténuer la fatigue et relever l'humeur.

Ce sel d'amphétamine peut être utilisé dans le cas où il n'y a pas d'amélioration après un traitement par MPH et que l'enfant ne présente pas d'effet indésirable. Son effet et les effets secondaires sont similaires à ceux du MPH. Comme le MPH, un bilan cardiaque devra être réalisé avant l'initiation et pendant le traitement.

L'Attentin est initié à la dose la plus faible, qui est ensuite augmentée progressivement. La posologie maximale est de 40 mg/j, il peut être administré 1 à 3 fois par jour avec 4 à 6h d'intervalle entre les prises. (37)(38)(39)(40)(41)

#### Modafinil

Commercialisé sous le nom de Modiodal, le Modafinil est un psychostimulant non amphétaminique, c'est un sympathomimétique d'action centrale. Il a une AMM dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie, chez l'adulte. Mais selon plusieurs études, il a aussi une efficacité dans le traitement du TDAH, cependant le MPH reste plus efficace. L'indication dans le traitement du TDAH est hors AMM, le Modafinil est donc non remboursé et présente un coût élevé.

Il présente un effet éveillant mais les mécanismes d'action de cet effet ne sont pas encore complètement élucidés. Il se lie aux transporteurs de la dopamine (majoritairement) et noradrénaline et en inhibe leur recapture. Contrairement au MPH qui augmente l'activité neuronale dans l'ensemble du cerveau, le Modafinil exerce son effet dans les zones cérébrales impliquées dans la régulation de l'éveil et de la vigilance. (37)(42)(43)

### 2.2.3 Antihypertenseurs d'action centrale

#### Guanfacine

Commercialisée sous le nom d'Intuniv, la Guanfacine est un agoniste sélectif des récepteurs alpha<sub>2A</sub>-adrénergiques, non psychostimulant. Elle module la signalisation noradrénergique dans le cortex préfrontal et dans les noyaux gris centraux par modification directe de la transmission synaptique de la noradrénaline.

Elle est indiquée dans le traitement du TDAH des enfants et adolescents chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou efficaces. La Guanfacine doit être prise quotidiennement tout comme le MPH. Elle doit être introduite progressivement pour éviter l'apparition d'effets indésirables comme : l'hypotension, la bradycardie, la somnolence, ou la sédation.(44)

### Clonidine

La Clonidine, commercialisée sous le nom de Catapressan, est un antihypertenseur d'action centrale  $\alpha$ 2-sympathomimétique qui a montré un intérêt dans le TDAH. Cependant elle n'a pas d'AMM pour cette indication. Une surveillance cardiovasculaire est nécessaire, en raison du risque d'hypotension. (37)

Les traitements anti-hypertenseurs sont principalement utilisés en co-médication lorsque le traitement initial n'est pas suffisant.

### 2.2.4 Antidépresseurs

Certains antidépresseurs, comme les imipraminiques (Désipramine), ont montré leur efficacité sur les symptômes du TDAH dans des études randomisées. Toutefois, la taille de l'effet est nettement moindre que celle observée avec les psychostimulants. Et le maintien de cette action n'a pas été prouvé au-delà de quelques mois. L'utilisation en pratique des tricycliques est restreinte et du fait de leur cardiotoxicité potentielle, ils n'ont pas l'AMM dans cette indication.

Le Bupropion et la Venlafaxine qui sont des inhibiteurs sélectifs de la recapture de catécholamines ont également démontré, à titre expérimental, une efficacité dans cette indication.

Les antidépresseurs sont donc des traitements de deuxième intention, notamment en cas de comorbidité avec un trouble dépressif.

### 2.2.5 Antipsychotiques

Les antipsychotiques typiques, comme l'Halopéridol, ont montré dans des études une efficacité à faible dose dans la réduction des symptômes de TDAH. Cependant, leurs effets secondaires majeurs en limitent considérablement l'utilisation, en particulier chez l'enfant. Les antipsychotiques atypiques de nouvelle génération, notamment la Rispéridone, pourraient présenter un intérêt dans certaines situations de comorbidités comme les troubles de la conduite, troubles oppositionnels avec provocation (majoritairement chez l'adolescent). La Rispéridone dispose d'une AMM dans les troubles sévères du comportement de l'enfant avec déficit intellectuel, et a fait la preuve de son efficacité dans les comportements d'hostilité et d'agressivité dans le cadre de troubles des conduites de l'enfant. (37)

### 3. Méthylphénidate

#### 3.1 Histoire

Le MPH a été synthétisé en 1944 par *Leandro Panizzon*, un chimiste médicinal. Il décide de tester rapidement la molécule et choisit sa propre femme comme "cobaye".

L'histoire raconte que sa femme Marguerite, surnommée *Rita*, a pu constater les effets cognitifs de la molécule lors de ses parties de tennis avec une amélioration de son jeu. En effet, il semblerait que le MPH, en agissant rapidement sur le système nerveux, permette d'augmenter la concentration.

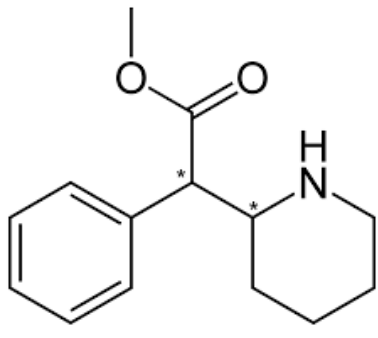
En 1950, un brevet est déposé par le *laboratoire Ciba* en Suisse dont Leandro fait partie, avec pour indication la fatigue et la confusion. Et c'est en 1954 que la molécule est commercialisée sous le nom de Ritaline en hommage à *Rita*.

En France, c'est en 1959 que la Ritaline est disponible sur le Vidal et elle obtient sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1975 pour le traitement des troubles hyperkinétiques de l'enfant.

*Conner et Eisenberg* montrent en 1963 dans un essai clinique que le MPH améliore significativement le comportement d'enfants TDAH. Leur essai faisant écho à *Charles Bradley* qui avait pu observer que, paradoxalement, une amphétamine pouvait calmer les enfants déficients intellectuellement souffrant d'hyperactivité. Puis s'en suivront de nombreuses études cliniques face à l'augmentation de la prescription de MPH, démontrant son effet dans la prise en charge du TDAH. (45)(46)

#### 3.2 Pharmacodynamie

##### 3.2.1 Identification de la molécule

|                    |  |
|--------------------|--|
| Formule développée |  |
| Formule brute      | $C_{14}H_{19}NO_2$   |
| Nom chimique       | (R,S)-phényl((R,S)-pipéridin-2-yl) acétate de méthyle                                |
| Famille chimique   | phénylpipéridine (amine secondaire)  |
| Masse molaire      | 233,306 g.mol <sup>-1</sup>  |

|                      |  |
|----------------------|--|
| Propriétés chimiques | Racémique composé de: d-méthylphénidate (d-MPH)<br>l-méthylphénidate (l-MPH)<br><br>Enantiomère l-MPH probablement inactif |
| Propriétés physiques | soluble dans l'eau et l'alcool<br>poudre blanche inodore   |

(47)

### 3.2.2 Mécanisme d'action

Le MPH est un psychostimulant, sympathomimétique indirect, il stimule le SNC en augmentant les concentrations extracellulaires des monoamines et plus particulièrement celles de la DA et de la NE. Cet effet pharmacodynamique est rendu possible grâce à sa capacité à inhiber, par allostérie, leur recapture au niveau des transporteurs DAT et NET situés au niveau des neurones présynaptiques. Les concentrations des deux neurotransmetteurs dans la synapse vont augmenter, permettant à leur effet de durer plus longtemps. L'augmentation de DA et NE qui en découle est principalement détectable au niveau du cortex préfrontal. (4)

Bien que le MPH inhibe la recapture de la DA et de la NE comme le font les amphétamines, celui-ci n'est pas considéré comme un composé amphétaminique pur. En effet, les amphétamines bloquent les transporteurs des monoamines mais provoquent en plus un relargage de ces neurotransmetteurs en inversant le mode d'action des transporteurs, ce qui n'est pas le cas du MPH. (48)

## 3.3 Indication

Le méthylphénidate est indiqué dans la prise en charge globale du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité chez l'enfant de 6 ans et plus.

Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH, mais lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales sont insuffisantes. Sa prescription doit se fonder sur une évaluation rigoureuse de la sévérité, de la chronicité des symptômes et de leur impact sur le fonctionnement scolaire, familial et social, tout en tenant compte de l'âge de l'enfant. (4)

## 3.4 Posologies et galénique

### 3.4.1 Posologies

Selon les résumés des caractéristiques du produit (RCP), il est recommandé de débiter avec la dose la plus faible possible, soit 0,3 mg/kg/j et d'adapter progressivement la posologie en fonction de chaque enfant. La posologie quotidienne maximale recommandée est de 60 mg/j



ou 1 mg/kg/j. L'augmentation de la posologie doit être réalisée avec prudence au début du traitement avec une adaptation posologique débutant à la dose la plus faible possible. Cette titration se fait avec du MPH à libération immédiate, administré en plusieurs prises. La posologie initiale recommandée est de 5 mg, une à deux fois par jour au petit déjeuner et déjeuner. La posologie peut ensuite être augmentée si besoin par palier de 5 à 10 mg par semaine, en tenant compte de la tolérance et de l'efficacité observées.

Il faut éviter au maximum l'administration de MPH à libération immédiate dans les 4 heures précédant le coucher et de MPH à libération prolongée trop tard dans la matinée en raison du risque de troubles du sommeil. En effet, une administration trop tardive peut engendrer des difficultés d'endormissement. (13) Cependant, si les effets du médicament se dissipent trop tôt en fin d'après-midi ou dans la soirée, il y a également un risque de difficultés d'endormissement mais aussi de troubles du comportement. Le recours à une faible dose de MPH à libération immédiate en fin de journée peut permettre de résoudre ces troubles. En cas d'ajout d'une forme à libération immédiate, la dose journalière totale ne doit pas dépasser 60 mg chez l'enfant. Et le traitement par MPH LP doit être réévalué si une dose supplémentaire de MPH LI devient nécessaire chaque soir.

Le traitement permettant un contrôle satisfaisant des symptômes avec la plus petite dose quotidienne doit être choisi. Et en cas d'absence d'amélioration après 1 mois, le traitement doit être interrompu. (49)

A l'arrêt du traitement, la réapparition des symptômes est habituelle. En revanche, des manifestations à type de dépression ou d'agitation sont exceptionnelles et transitoires avec l'arrêt du MPH, tandis qu'elles sont fortement rapportées lors de l'arrêt d'autres psychostimulants. (4)

Si le patient ne répond pas au premier traitement prescrit, d'autres formes galéniques existent afin de trouver la plus adaptée.

### 3.4.2 Galénique

Les formes galéniques disponibles à l'officine en France sont les suivantes :

|                   | MPH<br>générique | MPH<br>générique     | Médikinet                 | Ritaline            | Ritaline             | Concerta       | Quasym         |
|-------------------|------------------|----------------------|---------------------------|---------------------|----------------------|----------------|----------------|
| Libération        | prolongée        | prolongée            | prolongée                 | immédiate           | prolongée            | prolongée      | prolongée      |
| Galénique         | comprimé         | gélule               | gélule                    | comprimé<br>sécable | gélule               | comprimé       | gélule         |
| Dosages<br>(mg)   | 18<br>36<br>54   | 10<br>20<br>30<br>40 | 5<br>10<br>20<br>30<br>40 | 10                  | 10<br>20<br>30<br>40 | 18<br>36<br>54 | 10<br>20<br>30 |
| LI/LP (%)         |                  |                      | 50/50                     | 100                 | 50/50                | 22/78          | 30/70          |
| Durée<br>d'action | 12h              | 8h                   | 6-8h                      | 3-4 h               | 6-8h                 | 10-12h         | 8h             |
| Laboratoire       | Mylan            | Arrow                | Medice                    | Novartis            | Novartis             | Janssen        | Shire          |

Comment choisir entre une forme à courte ou longue durée d'action ?

Les formulations à courte durée d'action facilitent la détermination de la dose adaptée au patient, elles permettent un schéma posologique plus flexible et sont moins onéreuses. Les formulations à longue durée d'action facilitent l'utilisation pour l'enfant, elles permettent une meilleure observance car il n'y a souvent qu'une prise par jour. Leur effet est continu, sans creux entre les doses et il n'y a pas de prise sur le temps scolaire donc c'est plus simple pour l'école.

Les durées d'action diffèrent d'une spécialité à l'autre. Cela est dû au fait du rapport entre la dose de MPH libérée immédiatement au moment de la prise et la dose libérée plus tard dans la journée, c'est le rapport LI/LP. Un rapport de 50/50 implique que la dose est libérée progressivement, partagée à parts égales entre le matin et l'après-midi. En revanche, avec un rapport de 30/70, on privilégie la seconde moitié de la journée pour la libération de la dose. De ce fait, la Ritaline LP, le Medikinet, et le Quasym ont un effet immédiat plus important que le Concerta mais leur effet s'épuise aussi plus rapidement (en 6 à 8 heures). Dans l'après-midi, vers 16 heures, il peut s'avérer nécessaire d'ajouter de la Ritaline LI. Avec le Concerta, qui a un effet immédiat moins puissant mais une plus longue durée d'action, il est parfois nécessaire de donner de la Ritaline LI le matin. (37)

Passage aux formes à libération prolongée:

La Ritaline LP, Quasym LP et Medikinet LP, administrés en une dose unique, possèdent une biodisponibilité comparable à celle de la même dose totale de Ritaline LI administrée bi quotidiennement (matin et midi). Et la posologie recommandée des formes LP doit être égale à la dose journalière totale de la forme à libération immédiate, sans dépasser la dose totale de 60 mg chez l'enfant. (49)

Tableau d'équivalence entre forme LI et LP: (49, 50, 51, 52)

| Ancienne posologie | Posologies recommandées  |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                    | MPH comprimé LP          | MPH gélule LP            | Ritaline LP              | Quasym LP                | Medikinet LP             | Concerta LP              |
| 5 mg, 2 fois/j     |                          |                          |                          | 10 mg, 1 fois/j le matin | 10 mg, 1 fois/j le matin |                          |
| 5 mg, 3 fois/j     | 18 mg, 1 fois/j le matin |                          |                          |                          |                          | 18 mg, 1 fois/j le matin |
| 10 mg, 2 fois/j    |                          | 20 mg, 1 fois/j le matin | 20 mg, 1 fois/j le matin | 20 mg, 1 fois/j le matin | 20 mg, 1 fois/j le matin |                          |
| 10 mg, 3 fois/j    | 36 mg, 1 fois/j le       |                          |                          |                          |                          | 36 mg, 1 fois/j le       |

|                 |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                 | matin                    |                          |                          |                          |                          | matin                    |
| 15 mg, 2 fois/j |                          | 30 mg, 1 fois/j le matin | 30 mg, 1 fois/j le matin | 30 mg, 1 fois/j le matin | 30 mg, 1 fois/j le matin |                          |
| 15 mg, 3 fois/j | 54 mg, 1 fois/j le matin |                          |                          |                          |                          | 54 mg, 1 fois/j le matin |
| 20 mg, 2 fois/j |                          | 40 mg, 1 fois/j le matin | 40 mg, 1 fois/j le matin |                          | 40 mg, 1 fois/j le matin |                          |
| 20 mg, 3 fois/j |                          |                          |                          |                          |                          | 72 mg, 1 fois/j le matin |

### 3.5 Pharmacocinétique

#### 3.5.1 Forme à libération immédiate

D'après le résumé des caractéristiques du produit de la Ritaline 10mg, le MPH est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2h en moyenne. Cependant les concentrations plasmatiques maximales varient notablement d'une personne à l'autre. La prise concomitante de nourriture n'a pas d'effet sur le taux d'absorption. En raison d'un métabolisme de premier passage important, sa biodisponibilité est d'environ 30 % de la dose. La demi-vie du MPH est d'environ 3,5 h. Le taux de liaison du MPH et de ses métabolites aux protéines plasmatiques est peu élevé, environ 15 %. Le volume de distribution est d'environ 13 litres/kg. La clairance apparente moyenne du racémique est de 10 L/h/kg après administration par voie orale.

La biotransformation du MPH par la carboxylestérase CES1A1 est rapide et complète. Le principal métabolite déstérifié est l'acide alpha phényl 2-pipéridine acétique (APPA) qui possède peu ou pas d'activité pharmacologique. La demi-vie d'élimination de l'APPA est environ 2 fois supérieure à celle du MPH. Les autres métabolites hydroxylés (hydroxyméthylphénidate et acide hydroxyritalinique notamment) ne sont décelables qu'en faibles quantités.

Après administration orale, environ 90 % de la dose est excrétée dans les urines et 1 à 3 % dans les fèces sous forme de métabolites et ce, en 48 à 96 heures. On ne retrouve que de faibles quantités de MPH inchangé dans les urines (moins de 1 %). Le principal métabolite urinaire étant l'APPA. (53)

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de MPH chez l'insuffisant rénal. La voie rénale n'étant pas une voie importante pour l'excrétion du MPH, une insuffisance rénale aura peu de conséquences sur sa pharmacocinétique, en revanche l'excrétion rénale de l'APPA peut être diminuée. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de MPH chez des patients présentant une insuffisance hépatique. (54)

### 3.5.2 Formes à libération modifiée

D'après le résumé des caractéristiques du produit du Méthylphénidate LP, la fraction à libération immédiate atteint un premier pic de concentration plasmatique après 1 à 2 heures et la fraction à libération prolongée atteint un second pic entre 4 à 8 heures après l'administration en fonction de la spécialité (Ritaline, Medikinet, Concerta, Quasym).

Les concentrations plasmatiques de MPH diminuent ensuite progressivement.

Le bénéfice de la forme à libération prolongée est l'administration de MPH une fois par jour, minimisant les fluctuations de concentrations associée à l'administration 2 à 3 fois par jour de méthylphénidate à libération immédiate. (54)(55)

### 3.6 Effets indésirables

Le signalement par le patient de tout type d'effets indésirables à un professionnel de santé, dont les pharmaciens, doit être encouragée. Tout effet indésirable et, en particulier, grave ou inattendu devra être signalé au centre régional de pharmacovigilance (CRPV).

Les effets indésirables les plus fréquents (>1/10) avec le MPH sont une nervosité, des insomnies et des céphalées. La nervosité et les insomnies sont deux effets indésirables qui peuvent être dûs au TDAH en lui-même comme au traitement par MPH. En effet, il peut être compliqué de distinguer les effets indésirables dus au MPH de ceux propres au TDAH.

Les autres effets indésirables fréquents (>1/100 et <1/10) sont les suivants :

- Une **diminution de l'appétit** et de la prise de poids, avec un retard de développement staturo-pondéral de par l'effet coupe-faim du MPH.

L'infléchissement de la courbe de croissance est dose-dépendante et réversible à l'arrêt du traitement, le retard est totalement rattrapé par la suite. L'hypothèse selon laquelle le méthylphénidate aurait des effets endocrinologiques sur l'hormone de croissance a été écartée. En réalité, il semble que son action soit principalement liée à ses propriétés anorexigènes. En effet, le MPH agit sur le lobe insulaire responsable d'une sensation de dégoût, dérégulant l'appétit. Il est essentiel de maintenir un suivi régulier de la croissance et du poids corporel et il est recommandé de suspendre le traitement pendant les week-ends et les vacances scolaires pour minimiser au maximum cet effet indésirable.(56)

- Des sensations de vertige, des mouvements involontaires (dyskinésies), une hyperactivité psychomotrice et une somnolence peuvent également se manifester.
- Les **troubles du sommeil** font partie des effets indésirables les plus rencontrés. Ils peuvent être dus aux symptômes du TDAH mais ils peuvent aussi apparaître à la suite du traitement ou être aggravés par le traitement.

C'est un effet indésirable important à surveiller car le manque de sommeil peut être un frein à la prise en charge. Si ces troubles persistent il faudra contacter le primo prescripteur pour adapter le traitement. Dans ce cas-là, les formes galéniques de durée d'action plus courtes sont préférées, le passage d'une forme LP 30/70 à une forme LP 50/50 permet d'en réduire l'incidence. Il est également possible d'adapter les prises du midi et de l'après-midi.

- Les **troubles psychiatriques** sont fréquents dans les comorbidités liées au TDAH et doivent être pris en compte dans la prescription de MPH qui est un psychostimulant puissant.

Le MPH n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents ou des troubles psychiatriques car il a été rapporté une aggravation de l'anxiété, de la dépression, une labilité émotionnelle, une agressivité, une agitation, une irritabilité et des troubles du comportement. Il est recommandé de surveiller l'apparition ou l'aggravation d'une agressivité en début de traitement, à chaque ajustement de doses puis à chaque visite. La persistance de cette symptomatologie peut conduire à un réajustement de la posologie.

- Des **troubles cardio-vasculaires** avec une augmentation de la pression artérielle (en moyenne 10mmHg) et de la fréquence cardiaque, une arythmie, des palpitations peuvent survenir avec le MPH. Ces manifestations peuvent apparaître à l'initiation et persister tout le long du traitement.

Il est fortement conseillé de réaliser un bilan cardiologique pré-thérapeutique avec ECG, puis une surveillance mensuelle hémodynamique. La pression artérielle et la fréquence cardiaque sont à surveiller à chaque consultation de suivi.

Si des troubles tels qu'une élévation de la pression artérielle ou fréquence cardiaque, un souffle cardiaque, des palpitations, une syncope, une dyspnée apparaissent, il faudra contacter le primo prescripteur pour l'en informer. Le patient sera alors orienté vers un cardiologue, qui verra s'il faut suspendre temporairement ou définitivement le traitement en fonction de la sévérité des symptômes.

- Des **troubles gastro-intestinaux** de type douleur abdominale, nausées, vomissements, bouche sèche peuvent également survenir. Les nausées et vomissements apparaissent surtout en début de traitement et peuvent être atténués par la prise concomitante de nourriture avec le MPH.
- Des réactions cutanées telles que : alopecie, prurit, rash et urticaire sont possibles.

Plus rarement, il peut y avoir la survenue de symptômes psychotiques ou maniaques, de **tics** moteurs et/ou verbaux. (4)

### 3.7 Interactions médicamenteuses

Le méthylphénidate présente peu de risque d'interactions médicamenteuses, d'autant plus que la population pédiatrique est en général rarement polymédicamentée.

#### 3.7.1 Interactions pharmacocinétiques

L'effet du MPH sur les concentrations plasmatiques de médicaments administrés de façon concomitante n'est pas connu. Il faut donc être prudent lors de l'association de MPH avec d'autres médicaments, notamment avec ceux à faible marge thérapeutique.

Il n'y a pas d'interaction avec le cytochrome P450. Mais des cas d'inhibition du métabolisme des anticoagulants coumariniques, des antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, primidone), et de certains antidépresseurs : imipraminiques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont été rapportés. A l'initiation ou à l'arrêt du traitement par MPH, il faudra dans certains cas adapter la posologie des médicaments associés et doser leurs concentrations plasmatiques.

### 3.7.2 Interactions pharmacodynamiques

Il est contre-indiqué d'associer le MPH avec d'autres **sympathomimétiques** indirects ou alpha car il y a un risque de vasoconstriction et de crise hypertensive. De même avec les **IMAO** non sélectifs (Iproniazide) de par le risque d'hypertension paroxystique et d'hyperthermie pouvant être fatales. Cette interaction est possible jusqu'à 15 jours après l'arrêt du traitement par IMAO irréversibles.

Les associations suivantes sont déconseillées : les dérivés d'ergot de seigle dopaminergiques, les vasoconstricteurs et les IMAO-A car il y a un risque de vasoconstriction et de poussées hypertensives.

Certains produits nécessitent des précautions d'emploi particulières, notamment les anesthésiques volatiles, qui peuvent entraîner des poussées hypertensives peropératoires. Il est recommandé d'interrompre le traitement quelques jours avant toute intervention chirurgicale.

Il faut prendre en compte l'association aux agonistes alpha-2 adrénergiques centraux, comme la Clonidine, ainsi que les antihypertenseurs de manière générale car le MPH peut diminuer leur efficacité.

De manière générale, il faut être prudent avec les médicaments augmentant la pression artérielle.

La consommation d'**alcool** peut exacerber les effets indésirables centraux des médicaments psychotropes, dont le MPH fait partie. Il est donc recommandé de s'abstenir de consommer de l'alcool au cours du traitement. En cas de consommation excessive d'alcool, le profil de libération du médicament est modifié, ce qui peut entraîner une libération immédiate du médicament dans le corps.

Il est recommandé d'être prudent lors de l'association de ce médicament à des **médicaments dopaminergiques**. Le MPH augmentant les taux extracellulaires de dopamine, il peut y avoir des interactions avec les agonistes dopaminergiques ou son précurseur comme la L-DOPA ou les antidépresseurs tricycliques (agonistes indirects) mais aussi avec les antagonistes de la DA comme les antipsychotiques. (55)

### 3.8 Contre-indications

| Contre-indications   | Explications   |
|--|--|
| <b>Troubles anxio-dépressifs et psychotiques</b>   | Le MPH peut causer une aggravation de l'anxiété, dépression, une labilité émotionnelle, agressivité, agitation, irritabilité, des troubles du comportement.  |
| <b>Hyperthyroïdie</b>  | L'excès d'hormones thyroïdiennes accélère le cœur, tout comme le MPH. Il y a un risque de tachycardie  |
| <b>Affections cardio-vasculaires : troubles du rythme, cardiopathies ischémiques, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque...</b> | Un des effets indésirables du MPH est l'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.   |
| <b>Troubles cérébrovasculaires : anévrisme cérébral, anomalies vasculaires, accident vasculaire cérébral (AVC)</b>                       | Un des effets indésirables du MPH est l'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.   |
| <b>Glaucome</b>  | Augmentation de la pression artérielle avec le MPH   |
| <b>Phéochromocytome</b>  | C'est un paragangliome développé aux dépens de la médullo-surrénale et qui peut produire des catécholamines en excès et notamment de la noradrénaline.   |
| <b>Inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO)</b>  | Risque de survenue de poussées hypertensives pendant le traitement par IMAO et durant les 14 jours suivant son arrêt   |
| <b>Sympathomimétiques indirects ou alpha</b>   | Risque d'hypertension  |
| <b>Syndrome de Gilles de la Tourette<br/>Antécédents personnels/familiaux de tics moteurs</b>  | Risque d'exacerbation des tics   |
| <b>Épilepsie non équilibrée</b>  | Risque épileptogène : le MPH abaisse le seuil épileptogène et doit donc être utilisé avec précaution chez les patients épileptiques.<br>Si l'épilepsie est stable, il n'y a pas de contre-indication.<br>S'il y a une apparition/augmentation des fréquences des convulsions, il est recommandé d'interrompre le traitement. |

(55)(37)

## 3.9 Surveillance

### 1- Bilan pré-thérapeutique

Avant d'initier le traitement par MPH il est recommandé de réaliser un bilan pré-thérapeutique comprenant le dépistage de pathologies psychiatriques ou antécédents personnels/familiaux, l'évaluation de l'état cardio-vasculaire et du sommeil. A la suite de ce bilan, s'il n'y a pas de contre-indication, le traitement sera initié à la dose la plus faible.

Le suivi médical devra être régulier et le traitement réévalué fréquemment.

Lorsque le patient est traité par MPH, le suivi par le médecin traitant se fait tous les 28 jours pour le renouvellement de la prescription. Au cours de ce suivi, le médecin évaluera l'évolution des signes spécifiques du TDAH, des comorbidités, ainsi que la tolérance et l'observance au traitement. (4)

### 2- Suivi pendant le traitement

#### Observance

L'observance est évaluée au cours des visites de suivi. En cas de non-respect du traitement, il est nécessaire d'identifier les causes sous-jacentes.

Si cela est dû à des inquiétudes concernant les effets secondaires, il est primordial de fournir une information claire et adaptée, aussi bien à l'enfant qu'à sa famille. Il est également possible de proposer des astuces pour éviter les oublis non intentionnels comme l'utilisation d'un pense bête, d'une alarme, l'association de la prise à un moment précis de la journée (petit déjeuner par exemple), la mise en place d'un rituel, l'utilisation d'un pilulier. Cependant, si la non observance est due à la présence d'effets indésirables, il faudra orienter le patient vers le médecin afin de réévaluer le traitement. (4)

#### Tolérance

Pour évaluer la tolérance, il faudra surveiller à l'examen clinique la courbe staturo-pondérale, la pression artérielle et la fréquence cardiaque.

A l'interrogatoire, il faut rechercher la présence d'effets indésirables, évaluer le niveau d'appétit de l'enfant ainsi que la qualité du sommeil. La plupart des effets indésirables rapportés avec le méthylphénidate sont transitoires et modérés. S'ils ne compromettent pas la santé de l'enfant et n'aggravent pas les symptômes du TDAH, il est recommandé dans un premier temps de les surveiller avant d'envisager de modifier le traitement. (4)

## 3.10 Études d'efficacité et de sécurité

L'efficacité sur les symptômes cibles du TDAH est bien démontrée par plusieurs études contrôlées versus placebo, avec un taux de réponse particulièrement élevé de l'ordre de 75 %. L'amélioration concerne aussi bien le domaine moteur que cognitif et social. De plus, le délai d'obtention d'une réponse clinique est assez court, moins de 2 semaines. (37)



*Conners et ses collaborateurs* en 2002 ont mené une revue de 40 années d'essais. Malgré les variations dans les critères d'étude, les résultats globaux montrent un impact clinique significatif sur les principales caractéristiques du TDAH. (57)

La plus grande étude est celle du *National Institute of Mental Health (NIMH)* "Multimodal Treatment for ADHD" réalisée dans les années 1990. Au cours de cette étude, 579 enfants ont été suivis pendant 14 mois et avaient la possibilité de poursuivre le programme, apportant ainsi des données à 24 mois, 36 mois et 8 ans. Ceci a permis d'apprécier l'efficacité du MPH sur le long terme.

Des enfants TDAH de 7 à 10 ans étaient répartis en 4 groupes : le groupe témoin placebo, le groupe traité par MPH seulement, le groupe bénéficiant d'une prise en charge non médicamenteuse (thérapie) et celui traité par MPH et bénéficiant également d'une thérapie. Après 14 mois, les groupes traités par MPH seul et celui traité par MPH associé à une thérapie comportementale sont ceux où il a été constaté la plus grande amélioration des symptômes du TDAH. Ce qui montre que la prise en charge par MPH est efficace et plus efficace qu'une thérapie seule. Après 24 mois, les groupes traités par MPH possédaient moins de symptômes du TDAH que les autres. Après 36 mois et 8 ans, il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les 4 groupes. Ceci met en évidence qu'au bout de 2 ans, le MPH ne semble plus nécessaire dans la prise en charge du TDAH, d'où l'intérêt de réévaluer ce traitement tous les ans chez les enfants. Il est à noter que durant l'étude, tous les enfants se sont améliorés, mais la quantité relative d'amélioration différait. Les enfants recevant une prise en charge médicamenteuse seule ou en association avec une thérapie comportementale, ont généralement montré la plus grande amélioration. Cependant, les réponses variaient énormément et dans chaque groupe de traitement, y compris le groupe placebo, il y a eu des enfants qui présentaient une amélioration des symptômes.

Cette étude a aussi permis d'évaluer la sécurité du MPH. Sur les 289 enfants randomisés pour recevoir du MPH, 4 % ont eu des effets indésirables suffisamment graves pour les amener à interrompre le traitement. Les effets indésirables étaient une perte d'appétit, des troubles du sommeil, des crises de larmes, des mouvements répétitifs (tics), un ralentissement de la croissance staturo-pondérale. Et 88 % des enfants ont été traités avec succès pendant toute la durée de l'étude. (58)

Dans le RCP, on trouve aussi plusieurs études cliniques démontrant l'efficacité du MPH. Le MPH LP a été évalué au cours d'un essai clinique en groupes parallèles, contrôlé versus placebo, en double aveugle et randomisé, mené chez 134 enfants âgés de 6 à 12 ans avec un diagnostic de TDAH établi selon les critères de DSM-IV. Ces enfants ont reçu une dose unique quotidienne (le matin) comprise entre 10 et 40 mg/jour de MPH LP ou bien un placebo, pendant plus de 2 semaines. La dose optimale pour chaque patient a été déterminée dans la phase de titration de l'étude, avant la randomisation. Le critère principal d'efficacité était la variation entre le score initial et le score final de la sous-échelle d'évaluation du TDAH-DSM-IV utilisée par les enseignants, *Conner's ADHD DSM-IV Teachers (CADS-T)*. La sous-échelle CADS-T évalue les symptômes d'hyperactivité et d'inattention. L'analyse du critère principal d'efficacité a montré une différence significative en faveur du MPH LP (avec  $p < 0.0001$ ). Un effet thérapeutique statistiquement significatif du MPH LP versus placebo a également été obtenu lors de l'analyse de tous les critères secondaires d'efficacité et lors d'analyses en fonction des sous-types de TDAH (type combiné et type inattentif). (55)

Les bénéfices de santé publique à traiter, afin de réduire les retentissements scolaires et familiaux chez l'enfant, apparaissent bien documentés. Des bénéfices qui paraissent contrebalancer les effets indésirables du MPH.

Cependant, le MPH a ses limites et n'est pas une solution universelle. Il ne peut pas compenser les problèmes de communication ou, de manière plus générale, les difficultés éducatives auxquelles de nombreux enfants atteints de TDAH font face. Ces difficultés résultent des conséquences de leurs troubles, mais aussi parfois du contexte familial. Bien que le MPH puisse être utile pour faciliter le rétablissement des interactions sociales, il ne doit en aucun cas remplacer les interventions psychothérapeutiques. De plus, il est important de se rappeler que 20 à 30% des enfants ne répondent pas au traitement. (59)

### 3.11 Cadre juridique de prescription et dispensation

#### 3.11.1 Règles de prescription

Le méthylphénidate est inscrit sur la liste des stupéfiants, il doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours non renouvelable. L'ordonnance doit être rédigée sur un papier blanc filigrané avec un double carré en bas à droite comportant le nombre de spécialités prescrites. Le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises, le dosage et la durée du traitement doivent être indiqués en toutes lettres. (60) Les parents devront choisir une pharmacie où sera délivré le traitement. Le nom du pharmacien désigné, chargé de la délivrance, devra être inscrit sur l'ordonnance. La prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes tels que les neurologues, psychiatres ou pédiatres. Les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin, avec possibilité d'adapter les posologies. La prescription doit être revue et adaptée si besoin par le spécialiste, au minimum une fois par an. Une fenêtre thérapeutique doit être mise en place pour évaluer si le médicament est encore nécessaire ou s'il peut être arrêté. Il est possible que la prescription soit continue ou qu'elle comprenne des interruptions : le week-end, le mercredi, les vacances scolaires. Ce choix est fait en fonction de la symptomatologie de l'enfant et de la tolérance au traitement. (4)

#### 3.11.2 Règles de délivrance

L'ordonnance devra être présentée à l'officine dans les 3 jours suivant sa date d'établissement pour que la délivrance soit effectuée dans sa totalité. Au-delà de ces 3 jours, le traitement ne sera délivré que pour la durée restant à courir.

Le renouvellement de la délivrance de la même prescription est interdit. Lors d'un renouvellement, le MPH ne peut être délivré par le pharmacien que sur présentation simultanée de l'ordonnance de renouvellement et de l'original de la prescription initiale annuelle datant de moins de 1 an.

Une copie de chaque ordonnance doit être archivée par le pharmacien pendant 3 ans après exécution et apposition des mentions obligatoires sur l'ordonnance : tampon de la pharmacie à la date du jour de délivrance, numéro d'ordonnancier, date - nom de la spécialité - quantité délivrée manuscrite. (4)

### 3.11.3 Remboursement et prix

Le service médical rendu (SMR) du MPH étant important, son taux de remboursement par l'Assurance Maladie est de 65%.

Le niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR), intervenant dans la fixation du prix d'un médicament remboursable, est de II (importante) concernant la Ritaline LI. L'ASMR pour la Ritaline LP et le Concerta est de IV (mineure) car leur administration est jugée plus commode par rapport à la Ritaline LI mais leur efficacité reste égale à la Ritaline LI. Pour le Medikinet et le Quasym, l'ASMR est de V (inexistante) car ils n'apportent pas d'amélioration en comparaison des autres spécialités pré-existantes, déjà sur le marché (Ritaline LI, Ritaline LP, Concerta). Leur prix ne pourra pas dépasser celui des autres spécialités ayant un ASMR plus élevé que le leur. En effet, une spécialité ayant un ASMR à V peut être inscrite au remboursement seulement si elle permet une économie dans les coûts de traitement. (61)(62)

### 3.12 Méfiances

En France, il existe une méfiance face au méthylphénidate. Cette vision du MPH provient de plusieurs sources.

Tout d'abord, la consommation de MPH en France ne cesse de progresser. D'après l'ANSM, entre 2014 et 2019, l'augmentation annuelle était de l'ordre de 9%, contre 17% en 2021. Cette forte augmentation peut faire émerger des craintes, tant au niveau de la population que chez les professionnels de santé. Cependant, le MPH ne semble pas sur-prescrit en France car les consommations restent faibles par rapport aux autres pays d'Europe. (63) D'une part, cette augmentation est liée à l'arrivée des AMM chez l'adulte pour la spécialité Ritaline LP qui peut maintenant être utilisée pour des initiations de traitements. Les spécialités Concerta LP et Medikinet LP pourraient également prochainement être ouvertes au remboursement. D'autre part, il y a eu un assouplissement des conditions de primo-prescription. En septembre 2021, l'ANSM a levé l'obligation de prescription hospitalière. Le MPH peut être initié par tout psychiatre, neurologue ou pédiatre de ville. Et il y aurait en plus un "rattrapage" de diagnostic de TDAH qui corroborerait cette augmentation de consommation.

Des craintes proviennent aussi du profil pharmacologique du MPH. En tant que dérivé amphétaminique, il éveille les soupçons et ce, même chez les pharmaciens, avec la crainte d'une pharmacodépendance chez l'enfant et d'un risque de détournement. Concernant la pharmacodépendance, pour qu'une molécule soit "addictogène", il faut qu'elle stimule directement ou indirectement la neurotransmission dopaminergique mais aussi qu'elle ait une vitesse de passage intracérébral et un pic de concentration cérébrale rapide. Les études de cinétique du passage intracérébral ne montrent pas un tel profil pour le MPH et sa fixation à de fortes doses sur les transporteurs de la dopamine n'est pas corrélée à un ressenti de plaisir chez les volontaires cocaïnomanes. De plus, le MPH est peu addictif per os aux posologies recommandées car ce n'est pas vraiment une amphétamine. Il inhibe la recapture de la DA et de la NE mais ne provoque pas un relargage de ces neurotransmetteurs. (48) Le MPH a donc un très faible risque addictif. Cependant, il reste un psychotrope avec un risque de détournement de son utilisation. (59)

Il est, du fait de ce risque, classé comme stupéfiant et délivré sur ordonnance sécurisée afin d'en compliquer son obtention. Les cas de détournement sont rarement le fait des enfants traités mais plutôt liés à leur entourage. Le détournement reste grandement confiné au milieu

toxicomane, où le MPH n'est pas utilisé par voie orale mais plutôt par "snif" ou en intraveineuse. Les effets procurés via ces voies sont intenses et similaires à ceux des amphétamines ou de la cocaïne. Bien que le MPH soit peu addictif per os aux posologies recommandées, il peut tout de même être détourné à des visées de dopage que ce soit dans le milieu sportif ou chez les étudiants. (48) Il reste cependant peu utilisé à usage récréatif car il n'est pas euphorisant et a plutôt tendance au contraire à déprimer l'humeur. (64)

Cette méfiance est aussi vis-à-vis de son profil de sécurité. Le MPH peut provoquer de nombreux effets indésirables. Ces effets nourrissent l'idée d'une perturbation de la maturation du cerveau chez l'enfant. Or, la neurotoxicité du MPH a été écartée avec une étude réalisée chez le primate pendant 18 mois. Il en est de même pour l'association du MPH au ralentissement de la croissance cérébrale qui a été réfuté par la mesure de l'épaisseur corticale lors d'études longitudinales de neuroimagerie par IRM. (48)(65)(66)

Les effets secondaires sont principalement liés à l'augmentation de la neurotransmission dopaminergique et noradrénergique causée par le MPH. « L'hyper-dopaminergie » peut se manifester à l'instauration du traitement par des troubles du sommeil, des céphalées, une brève période d'augmentation de l'hyperactivité, de l'anxiété. Plus rarement l'exacerbation de tics moteurs imposera l'arrêt du traitement. Dans la majorité des cas, ce sont des effets qui régressent spontanément en quelques jours. « L'hyper-noradrénergie » entraîne une anorexie, des douleurs abdominales, des troubles cardiovasculaires (tachycardies, palpitations). Ces effets sont fréquents mais leur intensité est souvent faible : soit ils disparaissent spontanément soit il faut baisser temporairement la posologie du MPH.(59)

La méconnaissance du TDAH par la population vient s'ajouter au climat global de méfiance face à ce médicament. Ces dernières années, on parle beaucoup plus de ce trouble qui pourtant existait déjà avant mais des doutes persistent sur l'existence même du TDAH. Pour certains, ce serait un moyen de contrôle social des enfants turbulents dont le comportement gêne la famille et le milieu scolaire. Allant jusqu'à la théorie de la manipulation pharmaceutique, où l'industrie aurait inventé cette pathologie avec la complicité de leaders des milieux hospitalo-universitaires. Cependant, après de nombreuses années d'études, nous savons qu'il s'agit bien d'un trouble du neurodéveloppement accompagné de nombreuses comorbidités. De ce fait, la prise en charge doit être globale, la plus adaptée possible à chaque enfant et multidisciplinaire. (48)(59)

## 4. Rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien dispense les médicaments, il est là pour promouvoir le bon usage de ces derniers. Mais il a surtout une place centrale dans le parcours de soins actuel. Son rôle est de coordonner les soins en étant un premier recours dans certaines situations et en apportant les informations nécessaires au patient. Il conseille, soutient et accompagne les patients. Il doit être à l'écoute et aider à la compréhension de la maladie et du traitement. (67)

### 4.1 Conseils aux parents

A l'officine, le pharmacien va pouvoir donner quelques conseils simples à destination des parents d'enfants TDAH.

Concernant l'éducation, il faut veiller à ce qu'elle soit cohérente, dans un environnement calme et ordonné. Il faut, le plus possible, féliciter et encourager l'enfant dans un état d'esprit bienveillant, tout en étant ferme. Pour cela, les règles doivent être claires, elles peuvent être affichées sur un règlement dans la maison, cela facilitera leur compréhension. Les consignes doivent être données une à une afin qu'elles soient comprises et respectées. Utiliser des routines, des repères temporels, des rappels peut aussi aider l'enfant.

Il est important de dissocier le comportement de l'enfant de sa personnalité : c'est son comportement qui n'est pas supportable et pas lui en tant que personne. Ainsi, on évite que l'enfant se sente dévalorisé. Le concept de «time out » consiste à l'emmener dans une autre pièce lorsque son comportement n'est pas adapté, plutôt que de l'y envoyer, pour lui proposer un jeu calme et lui apprendre à s'auto-apaiser. Pour responsabiliser l'enfant, il faut essayer de trouver des tâches qui peuvent être réussies. Pour faciliter le déroulement des activités, les moments de pause sont importants. Des petits débordements, comme bouger en mangeant, peuvent être tolérés et ces débordements sont à adapter à chaque enfant et à leur évolution. Il faut au maximum limiter les activités qui excitent le système nerveux central tels les jeux vidéos, les films violents, les écrans en général et favoriser les activités manuelles et en extérieur.

Des études ont montré que l'exposition précoce aux écrans, avant l'âge de 3 ans, provoque des troubles de l'attention chez l'enfant et interfère avec leur développement.

En effet, une étude publiée dans le journal *JAMA Pediatrics* a conclu que l'utilisation fréquente de smartphones, télévisions et jeux vidéo chez les enfants de 3 à 5 ans peut altérer la structure de leur cerveau. Les chercheurs ont observé que les enfants, qui passaient le plus de temps devant les écrans, obtenaient de moins bons résultats aux tests cognitifs, présentant des difficultés de langage et de lecture. De plus, une diminution de la « substance blanche », qui constitue les câbles de communication entre les différentes régions du cerveau, a été constatée chez les gros consommateurs de médias numériques. (68) Cependant, le type d'activité devant les écrans semble être un facteur bien plus déterminant que la durée. Des chercheurs notent que le temps passé devant un écran est facile à mesurer, mais manque de pertinence. Ainsi, jouer à des jeux éducatifs ou interactifs n'a pas le même impact sur le cerveau que le visionnage passif de dessins animés. (69) Il est ainsi recommandé d'éviter l'exposition aux écrans avant l'âge de 3 ans et de limiter le temps d'écran à maximum 2 heures par jour pour les enfants de plus de 3 ans.

Les parents peuvent aussi anticiper les situations à risque. Tout ce qui est routinier, tel que l'habillage, est pénible. Ce type de situation peut être contournée en achetant par exemple des vêtements simples à utiliser comme des chaussures à scratchs. Les parents d'enfants TDAH se retrouvent fréquemment dans des situations d'épuisement. Pour prévenir ces situations, il faut multiplier les intervenants adultes auprès de l'enfant. (4)

Le pharmacien d'officine peut également rappeler l'existence d'**associations de patients** aux familles d'enfants TDAH. La principale est l'association [HyperSupers-TDAH France](#). Ces associations permettent de trouver des renseignements pratiques sur la maladie, son diagnostic, sa prise en charge. On y trouve aussi divers témoignages, ainsi que des forums et groupes de discussion permettant d'échanger sur ses expériences avec d'autres familles. Il y a aussi régulièrement des conférences proposées sur une thématique particulière, des webinaires, des formations en ligne, etc... (70) Il existe aussi des **sites internet** d'information, comme le site [www.attentiondeficit-info.com](http://www.attentiondeficit-info.com) qui a été créé par une psychiatre québécoise. On

y trouve de nombreux outils pratiques pouvant être utilisés dans la vie quotidienne des enfants TDAH. (71)

## 4.2 Conseils relatifs au traitement par MPH

### 4.2.1 Conseils de prise

Le profil pharmacocinétique en fonction de la prise de nourriture varie d'une spécialité à l'autre. Ci-dessous, les modalités de prises qui en découlent: le moment de prise ainsi que la possibilité ou non d'ouvrir la gélule\* ou d'écraser le comprimé sans modifier l'absorption du MPH.

\*L'ouverture des gélules permet de mélanger leur contenu à de la nourriture pour les patients ayant des difficultés à avaler la gélule.

|                  | Ritaline LI                   | MPH générique   | Medikinet LP                           | Ritaline LP                   | Concerta LP                   | Quasym LP                              |
|------------------|-------------------------------|---|--|-------------------------------|-------------------------------|--|
| Moment de prise  | à jeun ou au cours d'un repas | à jeun ou au cours d'un repas                               | pendant ou après le petit déjeuner (1) | à jeun ou au cours d'un repas | à jeun ou au cours d'un repas | à jeun le matin (2)                    |
| Ouverture gélule | ne pas écraser ni croquer     | gélule: ouverture possible<br>cp: ne pas écraser ni croquer | oui<br>ne pas mastiquer le contenu (3) | oui (3)                       | ne pas écraser ni croquer     | oui<br>ne pas mastiquer le contenu (3) |

Sources du tableau: (49, 50, 51,52,53, 54, 55, 72)

(1) Pour le Medikinet, l'administration sans aliment entraîne un risque de décharge massive de la dose. Il est donc nécessaire de prendre Medikinet pendant ou après le petit-déjeuner. Cependant il n'y a pas de différence de biodisponibilité s'il est pris avec des aliments à teneur calorique normale ou élevée. Il n'y a donc pas de recommandation concernant le type d'aliment. (50)

(2) Pour le Quasym LP, la prise d'aliments riches en graisses retarde son absorption d'environ 1 heure et augmente la concentration maximale d'environ 30 % et la quantité absorbée d'environ 17 %. Il doit donc être pris le matin avant le petit déjeuner. (52)

(3) Les gélules de Medikinet, Ritaline et Quasym peuvent être ouvertes et leur contenu saupoudré sur de la compote ou d'autres aliments de même consistance, qui sont ensuite immédiatement avalés sans être mastiqués. (50)

### 4.2.2 Prise en charge des effets indésirables

Certains effets indésirables fréquents et non graves peuvent être pris en charge afin d'améliorer l'observance au traitement. Il faudra rappeler aux familles des patients de ne pas

envisager une adaptation de doses ou interruption de traitement sans l'avis du spécialiste. Ci-dessous quelques conseils que peut délivrer le pharmacien afin de limiter ces effets. (4)

| Effets indésirables                                  | Adaptations envisagées   |
|--|--|
| <b>Anorexie, perte de poids, douleurs gastriques</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise pendant ou après les repas</li> <li>- petit déjeuner copieux et prise d'un goûter</li> <li>- limiter les prises aux moments indispensables et prévoir des fenêtres thérapeutiques (week-end, vacances)</li> </ul>             |
| <b>Insomnie</b>                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- temps calme après l'école</li> <li>- favoriser les prises en début de journée</li> <li>- interrompre les prises l'après-midi ou le soir</li> <li>- passer aux formes LI ou considérer une prise en charge alternative</li> </ul>    |
| <b>Sauts d'humeur</b>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- favoriser le chevauchement des doses</li> <li>- étaler les doses</li> <li>- essayer des formes LP ou l'association de formes LI et LP</li> </ul>  |
| <b>Irritabilité, agitation, dysphorie</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- évaluer le moment d'apparition des symptômes</li> <li>- rechercher des comorbidités associées</li> <li>- diminuer les doses ou passer à une forme LP</li> <li>- considérer une prise en charge alternative</li> </ul>               |
| <b>Tics</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- surveiller leur fréquence</li> <li>- considérer une prise en charge alternative</li> </ul>  |
| <b>Céphalées</b>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- évaluer l'heure d'apparition</li> <li>- réduire les doses puis réaugmenter progressivement jusqu'à la dose thérapeutique efficace</li> <li>- essayer les formes LP</li> <li>- considérer une prise en charge alternative</li> </ul> |
| <b>Ralentissement courbe de croissance</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- limiter les prises aux moments indispensables et prévoir des fenêtres thérapeutiques</li> <li>- considérer une prise en charge alternative</li> </ul>   |

### 4.3 Prévention du risque de mésusage du MPH

Le pharmacien a un rôle important dans la veille sanitaire. Il doit assurer la sécurité vis-à-vis des médicaments et en prévenir les mésusages. Si un patient n'utilise pas le médicament de manière appropriée, le pharmacien a le devoir de ne pas lui délivrer ainsi que de le déclarer aux autorités compétentes.

#### 4.3.1 Prévenir le risque d'abus et de dépendance

Les enquêtes d'addictovigilance ont rapporté un risque d'usage détourné, de mésusage et d'abus du MPH. Ces conduites pouvant mener à une pharmacodépendance.

Tout d'abord, quelques définitions :

Le mésusage est une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'AMM.

L'usage détourné d'un médicament est l'utilisation d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique).

L'abus est un usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

La pharmacodépendance est l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire avec le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause. Cette dépendance découle d'un usage détourné et d'abus de la molécule. Au bout de quelques temps, une accoutumance va s'installer et l'individu va prendre des doses plus fortes pour obtenir le même effet. (73)

Les effets recherchés par les consommateurs sont le plus souvent un dopage des performances intellectuelles, un état récréatif avec une sensation d'euphorie lorsque le MPH est consommé à forte dose et, plus rarement, une perte de poids.

Le mésusage de MPH touche surtout les adolescents et les jeunes adultes et davantage les individus masculins. Les personnes concernées sont généralement des consommateurs de stimulants, d'anciens injecteurs, des individus en situation précaire.

Toutes les spécialités sont concernées et c'est souvent la voie d'administration qui est détournée. La facilité de préparation du MPH explique son détournement. En effet, il suffit d'écraser les comprimés et la poudre peut alors être utilisée par voie nasale ou par voie intraveineuse. Selon la voie utilisée, les effets et leur rapidité pourront différer.

Les effets procurés sont similaires à ceux de la cocaïne et des amphétamines. Ils sont également accompagnés des effets nocifs associés à ces substances.

Pour les usagers ayant recours à ce type de pratique, le MPH n'est pas vu comme une drogue "dure" mais comme un médicament, ce qui les rassure mais à tort car, à des doses inappropriées, le MPH peut conduire à la mort par arrêt cardiaque.

Cette utilisation concerne également les étudiants qui cherchent à améliorer leurs performances intellectuelles et plus particulièrement ceux qui étudient dans le domaine de la santé. En effet, le MPH réduit le temps de sommeil, améliore les capacités de concentration et facilite les apprentissages, c'est ce qui en fait une "smart drug". (74)



Le pharmacien a un rôle de prévention face au risque de mésusage du MPH. Il doit donner les conseils associés lors de la délivrance afin d'éviter au maximum les abus : nombre de prises par jour, heures de prise, ne pas croquer les comprimés à libération prolongée, respecter la voie d'administration. Pour éviter ce genre de pratiques, il faut éduquer les patients et les parents en les informant sur les risques associés au détournement d'usage du MPH. Le détournement d'usage du MPH peut entraîner une dépendance physique et psychologique au médicament. Les personnes qui abusent du MPH peuvent développer une tolérance, ce qui signifie qu'elles ont besoin de doses de plus en plus élevées pour ressentir les effets désirés. Le mésusage de MPH expose aussi à la survenue d'effets secondaires graves comme des troubles cardiovasculaires pouvant aller jusqu'à l'accident cardiovasculaire comme à la survenue ou l'aggravation de troubles de santé mentale ainsi qu'à des troubles du sommeil, une diminution des performances scolaires/professionnelles, des risques sociaux, etc... Ces personnes s'exposent également à des comportements à risque via la conduite ou la consommation d'autres substances toxiques. Il faut informer les patients et leurs parents sur les risques associés au détournement d'usage du méthylphénidate et l'importance de ne pas partager ce traitement avec autrui, afin d'éviter au maximum ces pratiques.

Le stockage sécurisé du médicament est aussi à recommander aux patients, cela permet de garder le MPH hors de portée des autres membres de la famille ou des personnes susceptibles d'en abuser. Il faut s'assurer du suivi régulier du patient par son médecin afin d'évaluer l'efficacité du traitement et d'ajuster la posologie si nécessaire. Il faudra aussi s'assurer que le personnel de la pharmacie (pharmaciens et préparateurs) soit informé de ce risque ainsi que des retentissements que cela peut engendrer. Afin qu'eux aussi participent à la prévention du détournement d'usage du MPH. Un feuillet d'information (annexe 4) à destination des patients et de leur famille a été élaboré par l'ANSM. Ce feuillet est remis aux patients et/ou à leur famille par le prescripteur qui initie le traitement par méthylphénidate.(73)(75)

Cependant, le pharmacien doit tenir un discours nuancé et rassurant lorsqu'il explique l'utilisation du MPH. Il faut prévenir sur ce risque de mésusage sans pour autant inquiéter. Et il faut garder à l'esprit qu'un enfant TDAH aura plus de risques de développer des problèmes d'addiction qu'un enfant non TDAH mais que le traitement par MPH permet de diminuer ce risque.

#### 4.3.2 Repérer une fraude

La restriction des conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate mise en place en France permet de limiter les pratiques de mésusage et d'usage détourné. Le pharmacien doit être vigilant quant aux différentes règles de prescriptions et de délivrance énoncées précédemment, se référer aux *parties 3.11.1 et 3.11.2*.

Il doit effectuer une évaluation approfondie des prescriptions à chaque ordonnance qu'il délivre au comptoir. Cette évaluation doit garantir l'authenticité de la prescription, surtout en cas d'initiation de traitement. Les informations à vérifier comprennent l'identité du prescripteur, la conformité à l'indication médicale, la posologie appropriée, ainsi que la présentation de la prescription annuelle si la délivrance correspond à un renouvellement par le médecin traitant. Il est important de rappeler que le pharmacien ne peut pas délivrer de Méthylphénidate sur présentation d'une ordonnance numérique. En effet, aucun format numérique n'est

légalement reconnu concernant les ordonnances sécurisées, qui sont obligatoires pour la prescription des stupéfiants et assimilés. Il n'y a donc pas à ce jour de format dématérialisé de ces ordonnances reconnu en officine. (60)

De nombreux médecins ignorent également le cadre de prescription du MPH ainsi que ses effets indésirables, ce qui en facilite l'accès. (76) Dans un but d'information des prescripteurs, une lettre d'information est distribuée aux prescripteurs par les laboratoires commercialisant le MPH, afin de rappeler les recommandations de traitement et de prescription. (73)

Le Dossier Patient (DP) est un outil utile, sur lequel le pharmacien peut s'appuyer, pour vérifier l'historique du patient. Il permet de voir si le patient a récupéré son traitement dans une autre officine. La mention obligatoire sur l'ordonnance du nom de la pharmacie où récupérer le traitement empêche normalement que les patients aillent récupérer leur traitement dans des pharmacies différentes et qu'ils aient du surplus. Malgré cette mesure, il est possible que de telles situations se produisent si les parents/patients vont consulter plusieurs praticiens habilités à prescrire du MPH ou s'ils ont plusieurs ordonnances de MPH, dans le cas de parents séparés. Cependant, le Dossier Patient a des limites, notamment lorsque l'enfant est rattaché aux numéros de sécurité sociale des deux parents. Dans ce cas, il ne sera pas possible de voir le DP de la carte vitale de la mère si on a la carte vitale du père (et vice versa). Dans cette situation, il est donc possible d'avoir le traitement en double. Si aucun contrôle de la Sécurité Sociale n'est effectué, il est impossible de déceler cette fraude à l'échelle du pharmacien. Il serait intéressant d'avoir un DP communicant lorsque l'enfant est rattaché à deux numéros de sécurité sociale.

#### 4.3.3 Repérer une dépendance

Des renouvellements précoces et des prescriptions fréquentes peuvent aider à repérer une dépendance. En effet, si le parent/patient vient renouveler plusieurs fois son traitement avant les 28 jours, il faut contacter le médecin pour lui faire part de nos inquiétudes et éclaircir la situation.

Le pharmacien doit être vigilant avec la Ritaline 10 mg qui est conditionnée par boîte de 30 comprimés alors que les prescriptions sont établies pour une durée de 28 jours. Il faut déconditionner la boîte de Ritaline 10mg afin de délivrer seulement le nombre de comprimés nécessaire, pour éviter le surplus de 2 comprimés à la fin de chaque mois. En effet, cela évite le risque d'abus, de mésusage et de détournement.

Il serait plus adapté d'avoir un conditionnement de 28 comprimés, cependant c'est la seule spécialité qui est par boîte de 30 au lieu de 28. (62)

Des prescriptions avec des dosages incohérents ou irréguliers peuvent également être un signe de surdosage répété et de dépendance. Ainsi que des modifications comportementales comme l'isolement, des problèmes au travail/école, etc

Il existe également des signes de surdosage aigu qui peuvent être identifiés, notamment une nervosité excessive, de l'agitation, des tremblements, de l'euphorie et de la confusion. (77)

#### 4.3.4 Déclaration des abus et de la dépendance

L'addictovigilance est la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de substance ayant un effet psychoactif. Les pharmaciens, comme tous les professionnels de santé, ont l'obligation de signaler les cas graves de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné de médicament dont ils ont connaissance. Cette déclaration se fait aux Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). Les données issues du signalement sont anonymisées et enregistrées dans la base nationale d'addictovigilance. Sur la base de l'évaluation des signalements reçus, l'ANSM peut être amenée à prendre des mesures préventives ou correctives si nécessaire. (78)

Il faut également informer la pharmacovigilance. La Pharmacovigilance recueille les effets indésirables des médicaments utilisés dans les règles mais aussi les effets indésirables suite à une utilisation non conforme au RCP (abus, mésusage) (79)

Les déclarations à la pharmacovigilance et à la pharmacodépendance peuvent se faire par téléphone, mail ou courrier au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou via le portail de signalement du ministère de la santé: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>, sur lequel il est possible de remplir le formulaire de déclaration en ligne. (Annexe 5 et 6)(80) Enfin, il convient de communiquer avec le prescripteur pour évaluer la situation de manière approfondie, réévaluer le traitement, rechercher des alternatives thérapeutiques. Puis orienter, si besoin, le patient vers des professionnels de santé spécialisés dans le traitement des dépendances.

### 4.4 Conseils hygiéno-diététiques

#### 4.4.1 Micronutrition

##### Magnésium

Le magnésium peut être apporté par l'alimentation via les fruits, légumes, légumineuses, céréales complètes et les oléagineux. Mais il est compliqué de couvrir totalement les besoins d'un enfant en magnésium seulement par l'alimentation car les céréales sont raffinées, les fruits et légumes souvent peu appréciés et consommés en trop faible quantité. S'ajoute à cela le stress, qui va faire amplifier le déficit en magnésium. En cas de stress, le magnésium sort des cellules pour être excrété dans les urines. Et le déficit en magnésium rend plus sensible au stress lequel va continuer d'épuiser le magnésium, etc, c'est un cercle vicieux qui s'installe. Donc, même si les apports en magnésium sont satisfaits par une alimentation variée, bien que ce soit compliqué chez l'enfant, le stress généré par le TDAH épuisera le stock de magnésium.

La majorité des enfants TDAH sont carencés en magnésium, selon une étude publiée en 1997 dans *Magnesium Research* il s'agirait de 95% des enfants TDAH. (81) Pour déterminer une carence en magnésium, il faut regarder les signes cliniques, comme les crampes, le tressautement des paupières, les fourmillements aux extrémités des membres, la fatigue, la

sensibilité au stress, les troubles du sommeil. En effet, un déficit en magnésium augmente l'hyperexcitabilité musculaire et neuronale, donc une supplémentation peut être bénéfique en cas d'hyperactivité et d'anxiété dans le cadre du TDAH. Selon une étude du Docteur Mousain-Bosc, un traitement de 8 semaines à base de magnésium et vitamine B6 chez les enfants TDAH améliore les symptômes tels que l'hyperactivité, l'agressivité et l'attention scolaire. (82)

A l'officine, il existe une grande variété de produits disponibles contenant du magnésium avec différents dosages, différentes formes, mais surtout différents sels de magnésium. Il faut accorder une importance au sel, car il va influencer la tolérance intestinale et la biodisponibilité du magnésium. Le citrate de magnésium semble le plus adapté dans la supplémentation chez les enfants TDAH car ce sel augmente la sensibilité des récepteurs au GABA et a de ce fait une action relaxante. Le thréonate de magnésium est le seul à agir au niveau du cerveau car il passe le liquide céphalo-rachidien, et est donc intéressant dans le TDAH mais son coût est élevé. Les formes liposomales sont elles aussi intéressantes car elles sont mieux assimilées par l'organisme. (83)

Dans les produits à base de magnésium on peut retrouver de la vitamine B6 qui favorise l'entrée du magnésium dans la cellule et qui est impliquée dans le métabolisme et l'équilibre des neurotransmetteurs. Ainsi que de la taurine, qui permet de maintenir le magnésium dans la cellule. La présence de vitamine B6 et de taurine dans ces produits est donc avantageuse mais il faut être vigilant sur la quantité de vitamine B6 qui peut s'avérer neurotoxique en cas de surdosage. Le processus de neurotoxicité implique la décarboxylation de la dopamine, qui est le précurseur de la noradrénaline, une substance qui joue un rôle crucial dans la concentration. Il faut donc veiller à choisir des produits ayant un statut de complément alimentaire qui respectent cette dose toxique.

La dose maximale tolérée est dépendante de l'âge. Le tableau ci-dessous résume la dose maximale de vitamine B6 tolérée en fonction de l'âge de l'enfant.

| Âge (an) | Dose journalière maximale tolérée de vitamine B6 (mg) |
|----------|---|
| 1-3      | 5   |
| 4-6      | 7   |
| 7-10     | 10  |
| 11-14    | 15  |
| 15-17    | 20  |

Concernant le dosage de magnésium, il est recommandé à 6 mg/kg/j et peut aller jusqu'à 10 mg/kg/j en cas de TDAH, pour la vitamine B6 1 à 2 mg/j suffisent. (84) Mais actuellement, il n'existe pas de recommandation officielle concernant la supplémentation en magnésium en parallèle des autres thérapeutiques dans la prise en charge des enfants atteints de TDAH.

### Oméga 3

Les oméga 3 sont des acides gras polyinsaturés, des nutriments essentiels à l'Homme. Ce sont des constituants des cellules nerveuses et des structures des membranes cellulaires. Ils ont un rôle dans le fonctionnement normal du cerveau, y compris dans l'attention.

Deux acides gras sont particulièrement importants pour le développement et le fonctionnement du cerveau: l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA). Ils favorisent l'apprentissage ainsi que l'amélioration de la mémoire et de la concentration. L'EPA aide entre autres à la transmission des informations dans le cerveau. Il est également reconnu qu'une carence en oméga 3 peut affecter la régulation de l'humeur, le sommeil, l'attention et la mémoire de travail. (85)

L'organisme ne synthétise pas lui-même d'oméga 3, on les retrouve dans l'alimentation. Et plus particulièrement dans les huiles végétales comme l'huile de colza ou de noix, dans les poissons gras comme le maquereau, la sardine ou le saumon, dans les noix, noisettes, amandes, noix de cajou, dans les légumes à feuilles vertes, etc...

Chez les enfants TDAH, il a été observé des ratios plus élevés d'oméga 6/oméga 3 que chez des enfants témoins. Cela suggère que les enfants TDAH auraient une carence en oméga 3. (86) L'étude de *Michael Huss* a montré qu'une supplémentation en acides gras polyinsaturés : acides gras oméga-6 et oméga-3 EPA et DHA, en zinc et en magnésium pendant 3 mois, réduisait les symptômes de TDAH tels que l'impulsivité, l'hyperactivité et l'attention, selon une évaluation par l'échelle SNAP-IV. (87)

La méta-analyse de *Freeman* conclut que la combinaison d'acides gras oméga 3 EPA et DHA peut diminuer l'importance de certains symptômes liés au TDAH, les doses efficaces variant de 1 à 9,6 g/jour selon les études. Les DHA semblent avoir un impact limité, ce sont surtout les EPA qui semblent présenter un intérêt plus marqué. (85)

### Zinc

D'après plusieurs études, une carence en zinc est associée à des symptômes de TDAH plus marqués. Selon une étude, une supplémentation en zinc réduit les symptômes d'hyperactivité, d'impulsivité et de troubles de la socialisation de manière significative (versus placebo) chez les patients atteints de TDAH. (88)

Cependant, il est important de respecter les doses maximales tolérées de zinc en fonction de l'âge de l'enfant.

| Âge (an) | Dose journalière maximale tolérée de zinc (mg) |
|----------|--|
| 1-3      | 7  |
| 4-6      | 10   |
| 7-10     | 13   |
| 11-14    | 18   |
| 15-17    | 22   |

(84)

## Fer

Une carence en fer peut également contribuer aux symptômes du TDAH. Une étude menée en 2008 sur 23 enfants, souffrant d'une carence en fer, a montré l'efficacité d'une supplémentation en fer à la dose de 80 mg par jour pendant 12 semaines. Ils ont pu observer une amélioration des symptômes du TDAH suite à cette supplémentation. (89)

## Colorants artificiels et conservateurs

Il est préférable d'éviter les colorants et conservateurs artificiels dans l'alimentation des enfants car ils influent sur l'hyperactivité. Un essai clinique à double insu, mené contre placebo sur près de 300 enfants âgés de 3 ans ou de 8 à 9 ans, a montré que la consommation de colorants ou d'additifs alimentaires artificiels augmente l'hyperactivité. (90)

Il est important de garder à l'esprit que la supplémentation en micronutrition ne se substitue pas aux traitements pharmacologiques ni aux thérapies, quand bien même leur efficacité est démontrée. En effet, en comparaison aux traitements pharmacologiques habituels, leurs effets sont souvent minimes.

### 4.4.2 Microbiote et alimentation

L'intestin et le cerveau sont étroitement connectés, on parle d'axe "intestin-cerveau". Le cerveau envoie des signaux hormonaux et nerveux à l'intestin et l'intestin fait remonter des informations au cerveau via ces mêmes circuits. La quantité d'information échangée est immense. En effet, des millions de neurones sont présents au niveau de l'intestin, on parle de deuxième cerveau. Ces neurones et surtout le microbiote jouent un rôle considérable dans le fonctionnement cérébral. Le microbiote est l'ensemble de micro-organismes qui colonise le corps humain et qui se concentre majoritairement au niveau de notre intestin. Ces micro-organismes sont essentiellement des bactéries au nombre de centaines de milliards, mais il y a aussi des virus, levures, et protozoaires. Un microbiote en bonne santé est un microbiote riche qui comporte une grande variété de bactéries, contrairement à un microbiote pauvre qui présente une faible diversité. Le microbiote est principalement situé au niveau du côlon, en fin de chaîne digestive, il est constitué de corps externes avec lesquels nous entretenons un rapport gagnant-gagnant. Les micro-organismes sont nourris et logés et en échange, ils nous mettent à disposition des composés importants pour notre métabolisme, notamment certaines protéines. Ces protéines aident à la digestion en coupant les aliments afin qu'ils soient absorbés par notre corps.

L'étude de *Yijing Chen* et ses collaborateurs démontre que certaines bactéries de l'intestin produisent des enzymes permettant la synthèse de neurotransmetteurs tels que la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline ou de leurs précurseurs comme la tyrosine, le tryptophane. Ces précurseurs peuvent ensuite traverser la barrière hémato-encéphalique pour pénétrer dans le cerveau où ils participent aux cycles de synthèse de divers neurotransmetteurs. Les bactéries intestinales peuvent également émettre des signaux via leurs métabolites pour réguler la synthèse ainsi que la libération de neurotransmetteurs par les cellules entéro-endocrines intestinales. Ces cellules peuvent agir localement sur le système nerveux entéral ou bien transmettre des signaux au cerveau via le nerf vague.

La dopamine, étant synthétisée dans les neurones dopaminergiques à partir de la tyrosine, présente dans l'alimentation, est ensuite transportée vers le cerveau via la barrière hémato-encéphalique. Dans l'étude, les auteurs ont détecté la production de dopamine chez *Staphylococcus* dans l'intestin humain. La bactérie absorbe le précurseur l-3,4-dihydroxy-phénylalanine (l-DOPA) et le convertit en dopamine par la décarboxylase des acides aminés aromatiques staphylococciques (SadA). C'est plus de 50 % de la dopamine présente dans le corps humain qui est synthétisée dans l'intestin.

Tout ceci suggère que l'intestin et son microbiote pourraient affecter l'activité neuronale et les fonctions cognitives du cerveau. (91)

Le microbiote serait impliqué dans diverses maladies comme l'obésité, la maladie de Parkinson, l'autisme, la dépression, ou l'hyperactivité. Ce qui prouve le lien étroit avec le métabolisme ainsi que le lien intestin-cerveau. Dans une étude de 2023, les auteurs ont recruté dans enfants sains, d'autres atteints TDAH, TSA ou TDAH et TSA. Ils ont analysé leur microbiote intestinal par séquençage de l'ARN et ils ont étudié les concentrations dans le plasma de LBP, cytokines et d'autres molécules de signalisation. La LBP étant une protéine qui se lie aux lipopolysaccharides bactériens pour induire des réponses immunitaires. Ils ont observé une perturbation de la barrière intestinale et une dérégulation immunitaire chez les enfants atteints de TDAH ou de TSA. Leurs résultats suggèrent une association entre l'altération du microbiote intestinal et le TDAH ainsi que le TSA. (92)

Comprendre le rôle de chaque micro-organismes impliqués permettrait peut-être de traiter ces pathologies. Mais il est très difficile d'énoncer des généralités car chaque être humain a un microbiote qui lui est propre, ce qui complique les recherches à ce sujet et surtout la prise en charge individuelle. Chaque microbiote est unique car il dépend de plusieurs facteurs et ce depuis le stade embryonnaire. Le microbiote de l'enfant est influencé par le régime de la mère, le microbiote de la mère durant la grossesse, de l'allaitement, du microbiote de la mère à l'accouchement, mais surtout de l'alimentation et de ce qui peut l'altérer comme par exemple la prise d'antibiotiques. Nous n'avons pas la capacité d'influencer le microbiote de la mère ni la prise d'antibiotiques, la seule option restante est donc l'alimentation. Pour enrichir le microbiote, il faut apporter des fibres alimentaires, qui contiennent une quantité importante de carbone et d'énergie. La diversité de ces fibres est également importante car elles permettent d'absorber l'ensemble des aliments que l'on mange et d'apporter les nutriments nécessaires au bon fonctionnement du corps.

Il existe différents types de fibres avec par exemple la cellulose qui est présente dans la salade. Seules les bactéries savent dégrader la cellulose, l'humain n'ayant pas d'enzyme permettant de dégrader une feuille de salade. Donc manger de la salade permet de nourrir notre microbiote intestinal. Il en va de même pour la pectine présente principalement dans la pomme, la lignine dans les légumes, etc...

En dégradant les fibres, le microbiote génère des acides gras à chaînes courtes qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Cela contraste avec un microbiote altéré, que l'on décrit comme ayant un profil pro-inflammatoire. L'altération du microbiote peut rendre la paroi intestinale poreuse, laissant passer dans le sang certains éléments qui ne devraient pas quitter l'intestin. Ces facteurs inflammatoires circulants peuvent atteindre le cerveau et moduler les neurones dopaminergiques qui sont impliqués dans les capacités d'attention, la mémoire à court et long terme, la régulation de l'anxiété et des émotions. C'est ce mécanisme qui entrerait en jeu dans les troubles de l'attention. Lorsque la flore est déséquilibrée, les éléments pathogènes vont se nourrir de toutes les sources de sucres, qu'ils soient rapides ou

lents. Pour rééquilibrer la flore, le sucre peut être éliminé temporairement de l'alimentation. Les produits transformés cuits à haute température et les sucres raffinés sont aussi à éviter au maximum car ils ne sont pas faits pour être absorbés par notre organisme. Les émulsifiants, en s'attaquant à la fine couche de mucus de la paroi intestinale, entraînent un risque accru de développer une perméabilité intestinale et donc de l'inflammation. Les oméga-3, apportés par les poissons gras, diminuent l'inflammation du tube digestif et favorisent le resserrement des jonctions serrées du tube digestif, diminuant ainsi la porosité. (93)

Le Programme National Nutrition Santé (PNNS) est un outil sur lequel les professionnels de santé peuvent s'appuyer, on y trouve diverses actions menées ainsi que les recommandations, notamment en matière de nutrition afin d'améliorer l'état de santé de la population.

En résumé, quelques repères alimentaires pour les enfants :

- Au moins 5 portions de fruits et/ou légumes par jour afin d'apporter suffisamment de fibres. Une portion représente 80 à 100g.
- Des féculents, complets le plus possible, à chaque repas et en fonction de l'appétit.
- Trois à quatre produits laitiers par jour. Ils constituent une importante source de calcium.
- De la viande, des œufs et du poisson une à deux fois par jour en alternance.

En parallèle, il est d'une importance capitale de réduire au maximum la consommation de produits sucrés et transformés. (94)(95) Sur le site [mangerbouger.fr](http://mangerbouger.fr), on peut retrouver plusieurs outils concernant l'équilibre alimentaire, qui sont très bien illustrés et peuvent aider les familles. (96)

#### 4.4.3 Activité physique

L'OMS recommande aux enfants la pratique d'une activité physique d'au moins 60 minutes par jour et 3 fois par semaine. Cette activité doit être d'intensité modérée à soutenue, de type aérobie mais ça peut aussi être des activités renforçant le système musculaire et osseux. Et il est recommandé de limiter la sédentarité, principalement le temps passé assis devant les écrans. (97)

Ces recommandations s'appliquent à tous les enfants, y compris ceux atteints de TDAH. L'activité physique présente des avantages considérables pour l'ensemble de la population, tant sur le plan physique, avec la réduction de la pression artérielle, la régulation de la glycémie, l'amélioration de la santé osseuse et la réduction du risque de diverses maladies, que sur le plan mental, en contribuant à la réduction du stress, à l'amélioration de l'humeur, etc.

#### Les différents types d'activité physique



Il est important de trouver l'activité physique la plus adaptée à l'enfant. Il faut que l'activité l'intéresse et qu'elle lui procure du plaisir car cela augmentera sa motivation à y participer régulièrement. Avant de commencer toute activité physique, il est recommandé de consulter un professionnel de la santé pour obtenir des recommandations adaptées à la situation spécifique de l'enfant. Ainsi cela permettra de choisir des activités qui correspondent aux intérêts et aux capacités de chaque enfant.

Voici quelques types de sports qui peuvent être recommandés pour les enfants TDAH.

- Les sports d'équipe comme le football, le basket-ball, le volleyball, etc...  
Ils favorisent la socialisation, la collaboration et l'esprit d'équipe. Ces sports peuvent également aider à canaliser l'énergie de l'enfant et améliorer sa concentration.
- Les sports individuels comme la natation, la course à pied, le cyclisme, le tennis, etc  
Ils permettent à l'enfant de se concentrer sur ses propres compétences et objectifs. Ces sports peuvent également aider à développer la discipline et l'autodiscipline.
- Les sports de plein air : la randonnée, l'escalade, le canoë-kayak, le ski permettent de se connecter avec la nature et apportent un apaisement à l'enfant.
- Les activités artistiques et créatives avec la danse, le théâtre, la musique permettent aux enfants d'exprimer leurs émotions et leur créativité.
- Les activités de yoga et de méditation peuvent être bénéfiques pour les enfants TDAH en les aidant à se détendre, à améliorer leur attention et à renforcer leur capacité d'auto-contrôle. (98)

Parmi les enfants atteints de TDAH, l'exercice physique a démontré une amélioration du comportement ainsi qu'une amélioration cognitive, notamment en ce qui concerne le traitement de l'information, l'attention, la réduction de l'impulsivité et de l'hyperactivité. (99)  
Les études scientifiques ont montré plusieurs bénéfices de l'activité physique chez les enfants atteints de TDAH :

1. L'amélioration des fonctions exécutives : l'exercice physique, en particulier l'exercice aérobic, semble avoir un effet positif sur les fonctions exécutives chez les enfants TDAH. Ces fonctions incluent la mémoire de travail, la flexibilité mentale, la planification et l'inhibition des réponses impulsives. Des études ont montré que l'exercice régulier peut aider à améliorer ces capacités chez les enfants atteints de TDAH.
2. La réduction des symptômes du TDAH tels que l'hyperactivité, l'impulsivité et l'inattention. Des études ont rapporté une diminution de ces symptômes après une séance d'exercice aérobic.
3. L'amélioration de l'humeur et de la gestion du stress. L'activité physique peut également aider à réduire les niveaux de stress et d'anxiété, qui sont souvent élevés chez ces enfants.

4. L'augmentation de l'attention et de la concentration. Des recherches ont montré que l'activité physique peut augmenter l'attention et la concentration chez les enfants atteints de TDAH, ce qui peut être bénéfique pour leur réussite scolaire et leurs activités quotidiennes.

5. L'amélioration du sommeil. L'exercice régulier peut contribuer à améliorer la qualité du sommeil chez les enfants TDAH, ce qui peut avoir un impact positif sur leur comportement et leur fonctionnement au quotidien.

6. Le renforcement des fonctions cognitives, ce qui aide les enfants à mieux gérer les défis liés à leur trouble.

Cependant, il est important de noter que les réponses individuelles à l'activité physique peuvent varier et que l'effet bénéfique de l'exercice peut être plus marqué chez certains enfants que chez d'autres. L'exercice physique ne doit pas être considéré comme un traitement unique pour le TDAH, mais plutôt comme une stratégie complémentaire qui peut être utilisée en combinaison avec d'autres interventions médicales et psychosociales pour améliorer le bien-être des enfants atteints de TDAH. (100) (101)

L'activité physique peut être bénéfique chez les enfants atteints de TDAH grâce à son impact sur plusieurs systèmes de neurotransmetteurs. Voici certains des mécanismes d'action liés aux neurotransmetteurs :

#### La Dopamine

L'exercice physique stimule la libération de DA. Les enfants atteints de TDAH peuvent présenter des déficits de dopamine dans certaines régions du cerveau, ce qui est associé à leurs symptômes tels que l'inattention et l'impulsivité. L'augmentation de la dopamine induite par l'exercice peut aider à améliorer la fonction exécutive et à réduire les symptômes du TDAH.

#### La Noradrénaline

L'activité physique augmente également la libération de NE. Une augmentation de la noradrénaline peut améliorer la capacité d'attention et de concentration chez les enfants atteints de TDAH.

#### Sérotonine

L'exercice physique peut augmenter la disponibilité de la sérotonine. Des niveaux élevés de sérotonine peuvent contribuer à réduire le stress et l'anxiété chez les enfants atteints de TDAH, ce qui peut avoir un effet positif sur leur comportement et leur fonctionnement au quotidien.

#### Endorphines

L'exercice physique stimule la libération d'endorphines, les hormones du bien-être. Ces endorphines peuvent aider à réduire le stress et à améliorer l'humeur, ce qui peut contribuer à atténuer les symptômes du TDAH et à favoriser un meilleur contrôle émotionnel.

## BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)

L'exercice physique peut augmenter la production de BDNF, un facteur neurotrophique qui favorise la croissance, la survie et la différenciation des neurones.

Une augmentation de BDNF peut soutenir la plasticité cérébrale, améliorer les connexions neuronales et ainsi améliorer les fonctions cognitives chez les enfants atteints de TDAH.

Ces mécanismes d'action basés sur les neurotransmetteurs contribuent à l'amélioration des fonctions cognitives, de l'attention, de l'humeur et du comportement chez les enfants atteints de TDAH. (100)

## 4.5 Conseils thérapies complémentaires

### 4.5.1 Phytothérapie

La phytothérapie est de plus en plus utilisée pour soigner de nombreuses maladies, depuis quelques années on observe un retour au naturel. Elle peut être proposée par le pharmacien en cas de non-tolérance au traitement pharmacologique classique par MPH ou en complément de celui-ci. Il faudra choisir méticuleusement chaque plante proposée au patient en fonction de ses propriétés et compatibilités.

#### Les plantes relaxantes et anxiolytiques

Le **safran** est riche en antioxydants, fer et magnésium. Il agit sur les récepteurs NMDA et GABA et entraîne la sécrétion de sérotonine, dopamine et noradrénaline. Ces deux derniers neurotransmetteurs étant fortement impliqués dans le TDAH.

Selon plusieurs études, le safran pourrait avoir une place dans la prise en charge du TDAH. Une étude a comparé l'innocuité et l'efficacité du *Crocus sativus* (safran) versus MPH pour réduire les symptômes de 54 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, diagnostiqués avec TDAH selon les critères du DSM-5. Les participants ont été répartis au hasard pour recevoir durant 6 semaines 20 à 30 mg par jour de MPH ou de safran en fonction de leur poids. Leurs symptômes ont ensuite été évalués selon l'échelle SNAP-IV, après 3 et 6 semaines de traitement. Les évaluations montrent l'absence de différence significative des symptômes ou de l'évolution des symptômes entre les 2 groupes et une incidence similaire des effets indésirables pour les 2 groupes. Ces résultats suggèrent que le traitement à court terme par du safran présente la même efficacité qu'avec du MPH. Le safran pourrait être une alternative en particulier pour les non répondeurs au MPH. Il faudrait cependant réaliser des études plus importantes sur une période plus longue pour confirmer cette hypothèse prometteuse. (102) Une seconde étude suggère que le safran est plus efficace sur les symptômes de l'hyperactivité et le MPH sur ceux de l'inattention. (103)

Il existe d'autres plantes à visée anxiolytique mais qui seront non spécifiques au TDAH comme la rhodiole, valériane, le tilleul, la camomille romaine. Attention à la rhodiole qui est déconseillée avant l'âge de 15 ans et 12 ans pour la valériane. (104)

#### Les plantes favorisant l'attention, la mémoire et l'apprentissage

Le **pin maritime français**, *pinus pinaster*, agit comme antioxydant contre le stress oxydatif, réduit la production d'hormones du stress ainsi que les interférences avec le système de neurotransmetteurs en modulant la production de NO.

Une étude clinique randomisée en double aveugle contrôlée par placebo a évalué l'effet de pycnogenol (extrait d'écorce de pin maritime français) sur les symptômes du TDAH.

61 enfants ont reçu 1 mg/kg/jour de pycnogenol ou un placebo sur une période de 4 semaines. Les patients ont été examinés au début de l'essai, 1 mois après le traitement et 1 mois après la fin de la période de traitement par des questionnaires standards. Les résultats montrent une réduction significative de l'hyperactivité, une amélioration de l'attention et de la concentration des enfants atteints de TDAH. Dans le groupe placebo, aucun effet positif n'a été trouvé. Un mois après la fin de l'administration de pycnogenol, une rechute des symptômes a été notée. Les limites de cette étude sont le nombre de participants, la durée mais aussi le fait que l'étude compare l'effet de l'écorce de pin seulement à un placebo et pas au MPH. Cependant, les résultats font de cette plante une alliée dans la prise en charge du TDAH. (105)(106)

L'**hysope d'eau**, *bacopa monnieri*, est connue pour améliorer la mémoire, les capacités d'apprentissage et de concentration. Elle possède des propriétés antioxydantes et agit sur le stress oxydatif. Quant à son effet sur les enfants TDAH, une étude a été réalisée sur 31 enfants TDAH âgés de 6 à 12 ans. Les enfants ont reçu une dose de 225 mg par jour d'extrait standardisé de bacopa pendant 6 mois. Cette étude a montré des résultats positifs sur les symptômes du TDAH avec plus précisément une diminution significative de l'hyperexcitabilité, du déficit d'attention, des difficultés d'apprentissage, de l'impulsivité et des problèmes psychiatriques ainsi qu'une amélioration de l'estime de soi. (107) Cette plante est efficace pour soulager les symptômes du TDAH et présente une bonne tolérance.

D'autres plantes comme le ginkgo biloba, le ginseng, la sauge, le thé vert stimulant la mémoire et améliorant les fonctions cognitives pourraient être intéressantes mais les preuves scientifiques sont actuellement trop faibles.

#### 4.5.2 Aromathérapie

Les huiles essentielles peuvent être utilisées pour atténuer les symptômes du TDAH. Chaque huile essentielle a des propriétés particulières, celles qui vont nous intéresser sont celles qui relaxent et améliorent la concentration.

Il faut tout de même rester vigilant lorsqu'on utilise et conseille les huiles essentielles car elles ne sont pas dénuées de toxicité. Il faudra prendre en compte l'âge de l'enfant, la voie utilisée (orale, topique, inhalation, diffusion), la quantité, et possiblement la photosensibilité. Il faut utiliser les huiles essentielles avec précaution et particulièrement avec les enfants épileptiques et asthmatiques chez qui elles sont contre-indiquées.

Il existe une multitude de marques d'huiles essentielles mais toutes ne se valent pas qualitativement. Des critères précis doivent être respectés, lors de l'extraction de l'huile essentielle de la plante, afin de garantir la meilleure qualité : la qualité de l'alambic, la pression utilisée, la durée de distillation, la qualité de l'eau, les conditions de stockage, etc.

La certification BIO est essentielle car la distillation ne filtre pas les pesticides donc une plante contenant des pesticides donnera une huile essentielle qui en contient aussi. Et, la biodisponibilité des huiles essentielles étant excellente, il est fortement recommandé de choisir celles avec la certification.

La **camomille romaine** *chamaemelum nobile* est apaisante et sédative, elle facilite l'endormissement. Le mode de prise préférable est un usage topique, en ayant préalablement dilué l'huile essentielle dans une huile végétale. Mais elle peut aussi être inhalée ou avalée. Les deux premières utilisations se font à partir de 3 mois mais pour la voie orale c'est à partir de 6 ans. (108)

La **lavande vraie** *lavandula angustifolia*, aussi appelée lavande officinale, est une huile essentielle très sûre. Elle permet elle aussi de lutter contre les troubles du sommeil de par son action sédative mais elle est aussi stimulante. Elle peut être inhalée, diffusée dans la chambre ou déposée sur l'oreiller. Elle s'utilise dès l'âge de 3 mois. (109)

L'huile essentielle de **citron** *citrus limon* a des vertus stimulantes sur la concentration et également un effet positif sur l'humeur. Elle peut être diffusée ou appliquée en topique. Attention au risque de photosensibilisation en cas d'usage topique. Elle peut être utilisée à partir de 3 ans. (110)

L'huile de **vétiver** *vetiveria zizanoides* aide à la concentration, l'apprentissage. Elle peut être inhalée ou appliquée sur la peau (à diluer dans une huile végétale), dès l'âge de 6 ans. Une étude montre son efficacité avec une amélioration significative des symptômes d'enfants TDAH qui ont inhalé de l'huile essentielle de vétiver trois fois par jour pendant un mois.

Le **cèdre de l'Atlas** *cedrus atlantica* est relaxant, il peut être diffusé, inhalé ou utilisé en topique chez les enfants de plus de 6 ans. (111)

Il faut rester critique face à toutes ces alternatives et elles ne peuvent en aucun cas se substituer aux thérapies non médicamenteuses et pharmacologiques. De plus, ces thérapies alternatives ne sont actuellement pas scientifiquement validées, malgré de nombreuses études encourageantes. (4)(37)

## 5. Sondage pharmaciens

### 5.1 Résultats du sondage

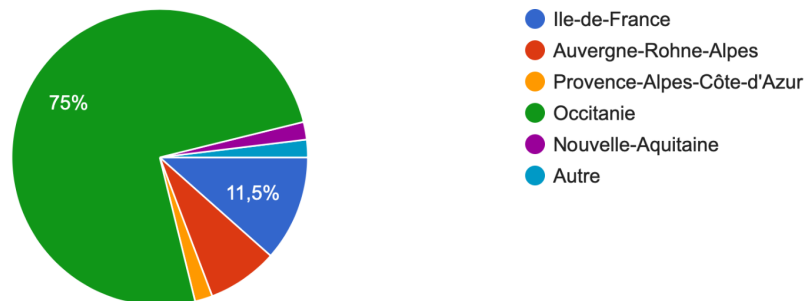
Ce questionnaire avait pour but de faire un état des lieux des connaissances des pharmaciens quant à la prise en charge des enfants TDAH par le Méthylphénidate.

Le questionnaire a été diffusé à la promotion 2018-2023 de la faculté de Pharmacie de Toulouse mais aussi par mail à différentes pharmacies et aux pharmaciens avec qui j'ai pu travailler durant mes études à Toulouse et cette année en Ile-de-France.

#### Question 1

Dans quelle région exercez-vous ?

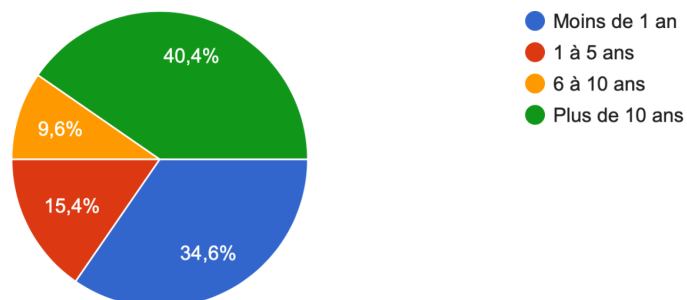
52 réponses



#### Question 2

Depuis combien de temps exercez-vous en tant que pharmacien ?

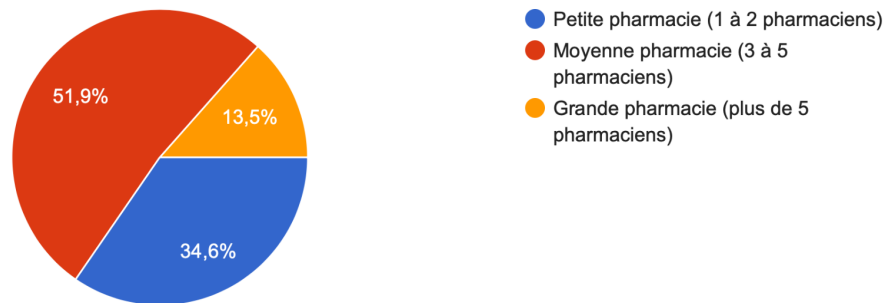
52 réponses



### Question 3

Quelle est la taille de la pharmacie ou vous exercez ?

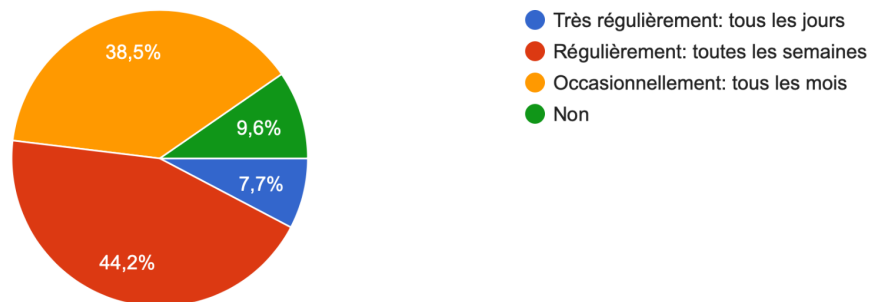
52 réponses



### Question 4

Délivrez-vous fréquemment du Méthylphénidate chez les enfants ?

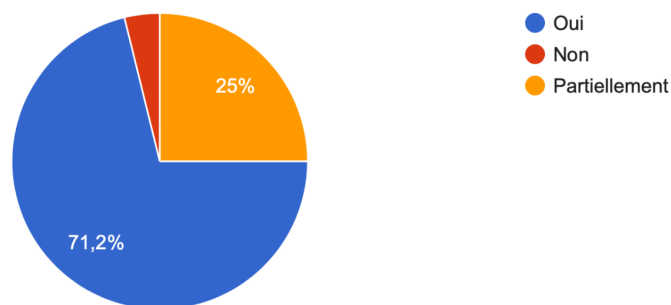
52 réponses



### Question 5

Etes-vous familiarisé avec les indications principales du Méthylphénidate ?

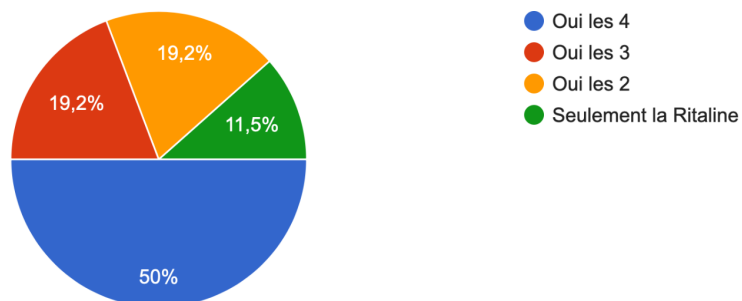
52 réponses



### Question 6

Connaissez-vous toutes les spécialités contenant du Méthylphénidate ?

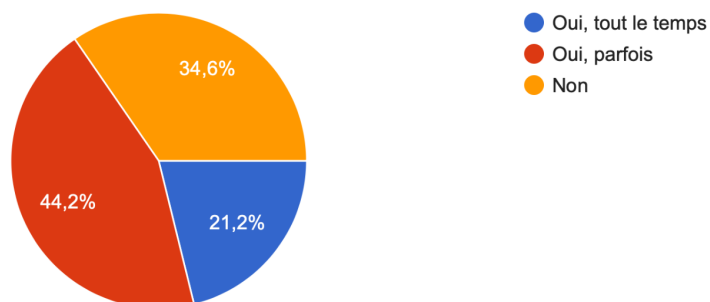
52 réponses



### Question 7

Substituez-vous la spécialité par le générique lorsqu'il est disponible ?

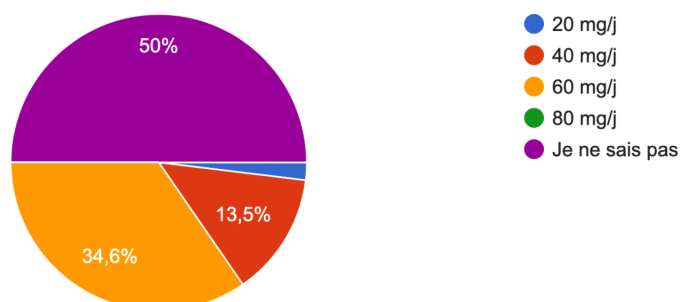
52 réponses



### Question 8

Connaissez-vous la posologie maximale par jour de Méthylphénidate chez l'enfant ?

52 réponses

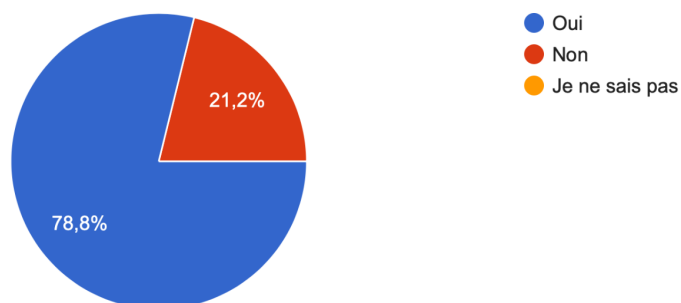




### Question 9

Le Méthylphénidate est-il assimilé stupéfiant ?

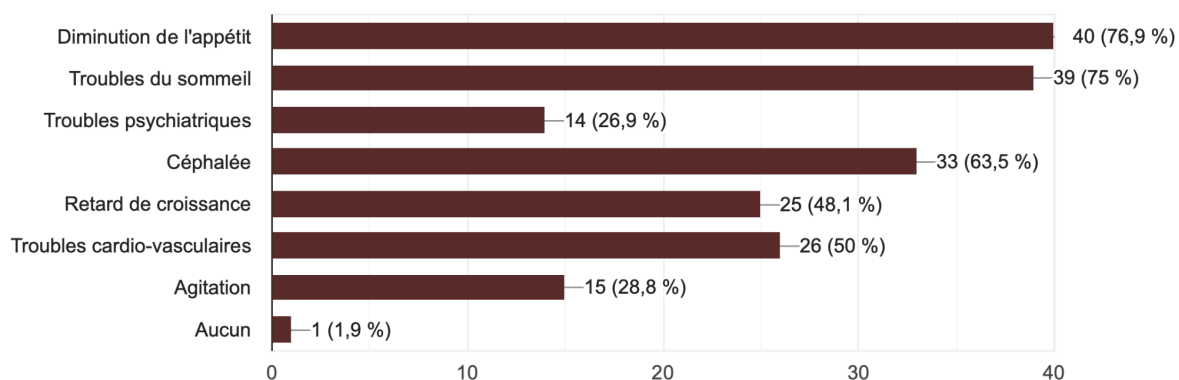
52 réponses



### Question 10

Pouvez-vous citer les effets secondaires fréquents du méthylphénidate ?

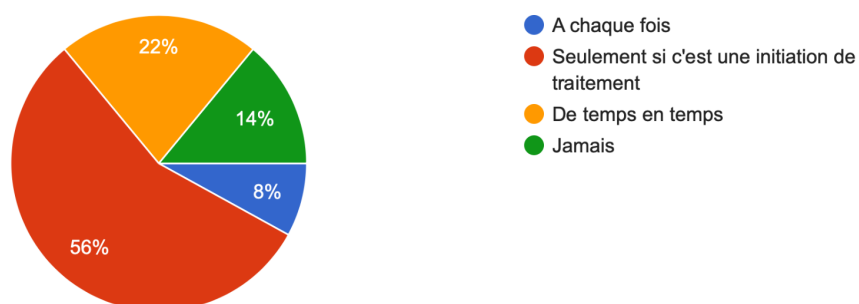
52 réponses



### Question 11

Si oui, avertissez vous les patients/ parents de ces possibles effets lors de la délivrance ?

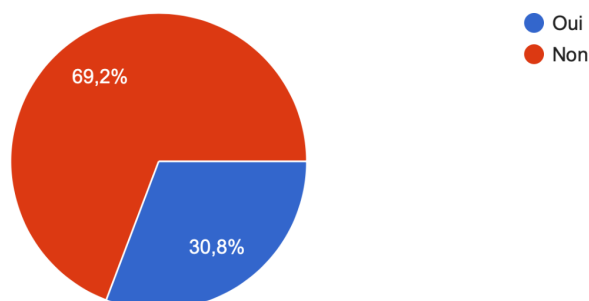
50 réponses



## Question 12

Vous a t'ont déjà signalé des effets indésirables avec ce traitement ?

52 réponses



---

## Question 13

Si oui, lesquels ?

*“Diminution de l'appétit, troubles du sommeil, nervosité/agitation”*

*“Problèmes de sommeil”*

*“Perte d'appétit, trouble à l'endormissement”*

*“Insomnie”*

*“Principalement la perte d'appétit”*

*“Trouble du sommeil”*

*“Perte d'appétit. Troubles sommeil”*

*“Troubles du sommeil”*

*“Troubles du Sommeil - Diminution d'appétit”*

*“Diminution de l'appétit et trouble du sommeil”*

*“Manque d'efficacité lors de switch entre les molécules quand rupture”*

*“Retard de croissance”*

*“Baisse de l'appétit, troubles du sommeil”*

*“Diminution d'appétit”*

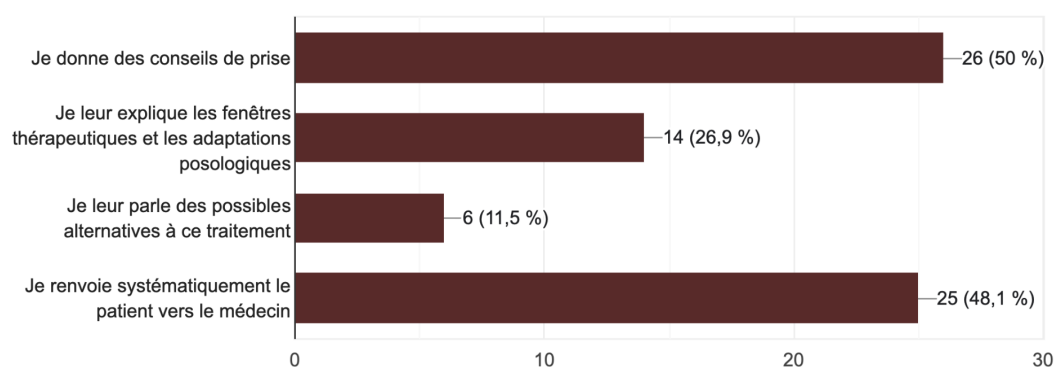
*“Nervosité”*

*“Agitation”*

### Question 14

Quels conseils donnez-vous au patient afin de gérer les effets secondaires les plus fréquents ?

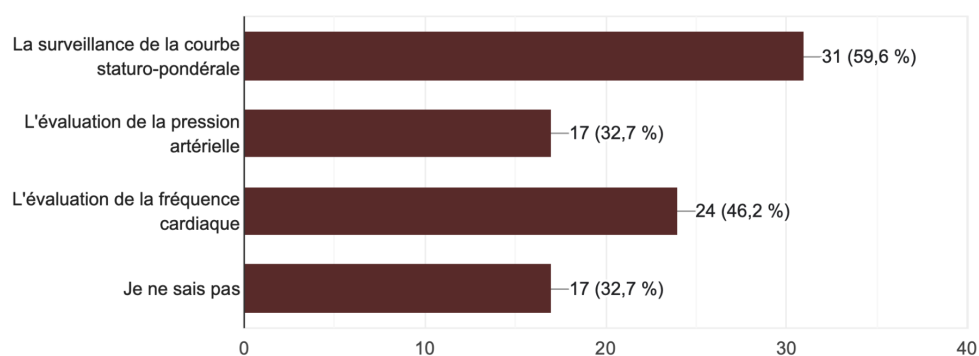
52 réponses



### Question 15

Le suivi des patients sous méthylphénidate passe par:

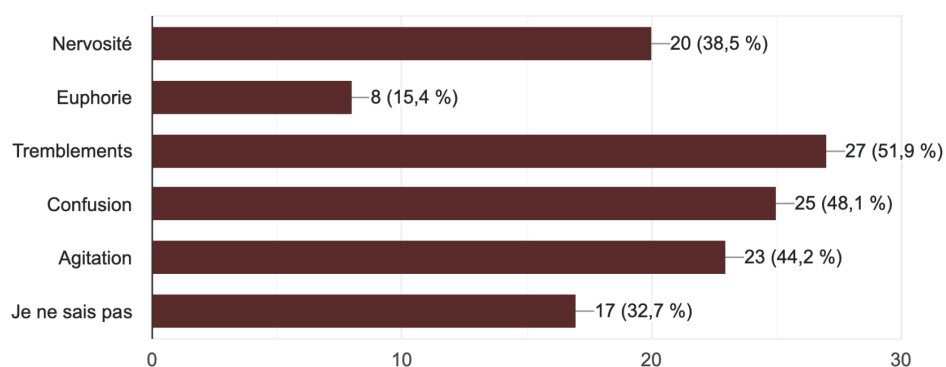
52 réponses



### Question 16

Êtes-vous informé des signes indiquant un surdosage ou une dépendance au méthylphénidate ?

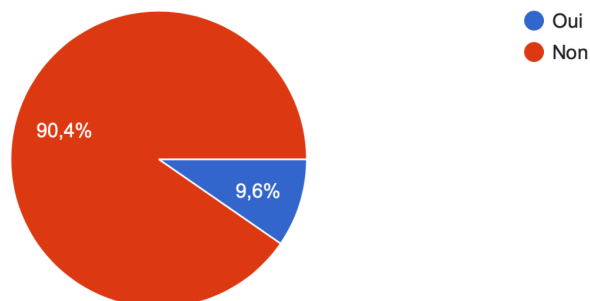
52 réponses



### Question 17

Vous est-il arrivé de déceler un abus / une dépendance au méthylphénidate ? (symptômes de surdosage, chevauchements d'ordonnances répétitifs, fausses ordonnances,...)

52 réponses



### Question 18

Si oui, comment ?

*“Chevauchement d'ordonnance chez un patient adulte”*

*“Grâce à la carte vitale, délivrances rapprochées dans plusieurs pharmacies”*

*“Nécessité pour cette patiente de donner à la semaine”*

*“Surdosage, chevauchement ordo, fausses ordonnances”*

### Question 19

Comment évaluez-vous le rapport bénéfices/risques du méthylphénidate dans le traitement du TDAH ?

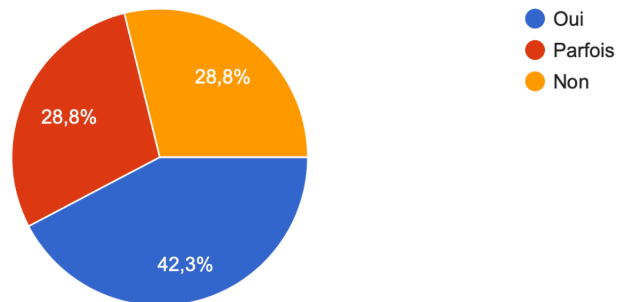
52 réponses



## Question 20

Conseillez-vous les patients et les parents concernant l'utilisation sécuritaire et appropriée du méthylphénidate ?

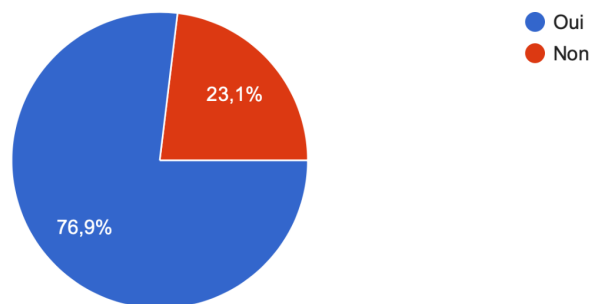
52 réponses



## Question 21

Etes-vous à l'aise avec la délivrance de Méthylphénidate ?

52 réponses



## Question 22

Si non, pourquoi ?

*“J'ai un peu de mal avec ce traitement, je comprends son intérêt mais je pense qu'il y a peut-être d'autres méthodes moins contraignantes et plus safe”*

*“Non car je suis encore étudiante en 6eme année de pharmacie et je n'ai pas souvent délivré le médicament même si cela n'est pas rare mais je n'avais jamais donné les effets secondaires”*

*“Comme c'est un stupéfiant on a tendance à rester focalisés sur la délivrance en tant que telle (on reste concentré pour ne pas faire d'erreur de dosage, de quantité, de facturation) et je trouve qu'on en oublie les conseils basiques ! En tous cas ton questionnaire de thèse m'a fait prendre conscience de ça ! Merci et bon courage ;) (répondu grâce à la story d' Epitop)”*

*“C'est une pathologie que je ne maîtrise pas trop tout comme la classe pharmacologique”*

*“Problèmes sociaux avec plusieurs familles. On augmente les doses de Méthylphénidate mais le contexte social reste le même. C'est une prise en charge globale qui serait nécessaire thérapeutique et sociale. Monoparentalité avec parent en "burnout", plusieurs enfants à gérer = difficultés +++”*

*“Vigilance ++ mais pas de gênes particulières”*

*“Je connais l'utilisation classique mais en faisant ce questionnaire j'ai réalisé que je ne saurai pas répondre aux questions des patients sur les EI par exemple”*

*“Pas vraiment étudié à la fac”*

*“Manque de connaissance sur ce médicament”*

*“Oui et non, manque d'expérience”*

*“Jamais étudié en université, je manque de formation sur le sujet pour être bien à l'aise”*

### Commentaires et/ou questions

*“Comme évoqué précédemment : ne pas sous-estimer l'impact du contexte social dans les pathologies. C'est ainsi qu'on se retrouve, au sein d'une même famille avec un enfant puis plusieurs de la même fratrie traités”*

*“Methylphenidate = stupéfiant”*

*“Beaucoup trop sur-prescrit, sûrement question de facilité pour les parents ET les médecins, prescrit trop facilement et trop rapidement”*

*“Personnellement je trouve que les médecins prescrivent beaucoup trop facilement cette molécule afin que les parents soient tranquilles. Et je pense que pour beaucoup de cas un pédopsychiatre peut suffire sans médicament.”*

## 5.2 L'analyse

### Questions 1-2-3

La majorité des pharmaciens ayant répondu à ce sondage exercent dans la région Occitanie (75%). Ils exercent pour 40,4% depuis plus de 10 ans et pour 34,6% depuis moins d'un an. 51,9% des répondants travaillent dans une pharmacie de taille moyenne et 34,6% dans une petite pharmacie.

### Question 4

Dans les réponses, 44,2% des pharmaciens délivrent du Méthylphénidate toutes les semaines, 38,5% en délivrent tous les mois, 9,6% n'en délivrent pas et 7,7% en délivrent tous les jours. J'ai analysé les résultats de fréquence de délivrance de MPH en fonction de la taille de la pharmacie. Comme attendu, c'est dans les grandes pharmacies que l'on délivre le plus de MPH et dans les petites pharmacies où on en délivre le moins. Les résultats dans les moyennes pharmacies sont assez hétérogènes avec une majorité de délivrances toutes les semaines mais également un grand nombre tous les mois.

### Question 5

Concernant l'indication du MPH, 71% ont répondu qu'ils la connaissaient, 25% qu'ils la connaissaient partiellement. Parmi ces derniers, la majorité délivre du MPH tous les mois (6/13) et toutes les semaines (4/13). Les 2 personnes ayant répondu ne pas connaître l'indication du MPH en délivrent tous les mois.

Les pharmaciens connaissant partiellement l'indication du MPH sont à 38,5% des pharmaciens exerçant depuis plus de 10 ans et à 30,5% des pharmaciens exerçant depuis moins d'un an. Ceux ne connaissant pas l'indication sont respectivement 50% des pharmaciens exerçant depuis 6 à 10 ans et plus de 10 ans.

Il y a une grande méconnaissance concernant le Méthylphénidate, ceci est peut-être dû au fait que ce n'est pas une molécule étudiée à la faculté. Mais on se rend compte que les connaissances manquent aussi aux pharmaciens exerçant depuis plus de 10 ans. Est-ce que la formation continue remplit totalement son rôle ?

### Question 6

Au sujet des spécialités contenant du MPH, 50% connaissent les 4 spécialités actuellement sur le marché. La totalité des pharmaciens délivrant tous les jours du MPH connaissent les 4 spécialités, 56,5% de ceux qui en délivrent toutes les semaines et 45% parmi ceux qui en délivrent tous les mois. Donc plus le pharmacien en délivre, plus il connaît les spécialités disponibles, c'est le résultat auquel on pouvait s'attendre.

Les pharmaciens exerçant depuis 6 à 10 ans sont ceux qui connaissent le mieux les 4 spécialités, avec 80% de bonnes réponses. Les pharmaciens exerçant depuis 1 à 5 ans et depuis plus de 10 ans connaissent en majorité les spécialités, avec 62% de bonnes réponses pour les deux. Ce sont les pharmaciens exerçant depuis moins d'un an qui obtiennent le plus bas pourcentage, seulement 22% connaissent les 4 spécialités.

Les différentes spécialités de Méthylphénidate ne sont pas vues à la faculté. C'est donc avec l'expérience que l'on découvre ces 4 spécialités. Les pharmaciens récemment diplômés ont été moins confrontés à la variété de spécialités présentes à l'officine.

### Question 7

La majorité (65,4%) des pharmaciens substitue la spécialité par le générique lorsqu'ils délivrent du MPH. Le générique du Méthylphénidate est par définition bioéquivalent au princeps. Pour rappel, de nombreux tests cliniques sont effectués afin de déterminer la bioéquivalence: biodisponibilité, Cmax, Tmax.

Le pharmacien doit substituer automatiquement le princeps par le générique lorsque c'est possible, sauf mention contraire sur l'ordonnance :

- CIF: contre-indication formelle et démontrée à un excipient à effet notoire
- MTE: médicament à marge thérapeutique étroite
- EFG: forme galénique non adaptée à l'enfant de moins de 6 ans

Pourquoi un peu plus de 30% des pharmaciens ne substituent pas le princeps par le générique du Méthylphénidate lorsque c'est possible ? On peut imaginer que du fait d'un manque d'information, les pharmaciens peuvent craindre de déséquilibrer un patient en lui délivrant le

générique au lieu du princeps. De plus, il y a un biais dans cette question car actuellement les génériques Arrow sont en rupture de stock.

En effet, actuellement, plusieurs spécialités et génériques du MPH sont en tension d'approvisionnement voire en rupture de stock; ceci est dû à une augmentation globale de la demande et des capacités de production restreintes.

Les spécialités concernées sont Quasym LP et Ritaline LP 10 et 20 mg ainsi que le générique Méthylphénidate Arrow LP 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg.

Dans ce contexte, le 22 février 2024, l'ANSM publie des recommandations pour les professionnels de santé. Les médecins doivent suspendre les initiations de traitement par ces médicaments et les pharmaciens sont autorisés à délivrer une autre spécialité si le médicament initialement prescrit n'est pas disponible, sans que le patient ait à présenter une nouvelle ordonnance.

C'est le Medikinet qui remplace le Quasym, la Ritaline LP et le Méthylphénidate Arrow LP, au dosage correspondant à la spécialité prescrite. Compte tenu des cinétiques de libération du MPH différentes entre les spécialités, le pharmacien doit avertir le patient d'une possible modification de l'efficacité de son traitement. Le moment de prise du Medikinet doit être spécifié au patient, il se prend pendant ou après le repas. Pour les patients qui étaient sous Méthylphénidate Arrow LP, il faudra les avertir de la présence de saccharose (excipient à effet notoire) dans le Medikinet, non présent dans le Méthylphénidate Arrow LP. Lors de la délivrance, le pharmacien doit écrire sur l'ordonnance le nom de la spécialité de substitution délivrée et en informer le prescripteur.

#### Question 8

La moitié des pharmaciens ayant répondu au questionnaire disent ne pas connaître la posologie maximale par jour de Méthylphénidate chez l'enfant, en réalité c'est 65,4% qui ne la connaissent pas (prise en compte des réponses fausses). En analysant les résultats, on se rend compte que le temps d'exercice n'est pas lié au fait de connaître ou non la posologie maximale, cependant la fréquence de délivrance semble corrélée aux connaissances sur la posologie. En effet, parmi les pharmaciens qui délivrent tous les jours du MPH c'est 75% qui connaissent la posologie maximale, parmi ceux qui en délivrent toutes les semaines c'est 39%, 20% parmi ceux qui en délivrent tous les mois et 40% pour ceux qui n'en délivrent pas. Ce dernier chiffre (40%) n'est pas représentatif, étant donné le faible nombre de pharmaciens dans cette catégorie (5 personnes).

#### Question 9

78,8% savent que le MPH est assimilé stupéfiant. Parmi les pharmaciens pensant que le MPH n'est pas assimilé stupéfiant, 75% exercent depuis 1 à 5 ans et 26% en délivrent toutes les semaines.

Ces réponses sont surprenantes car on aurait pu s'attendre à ce que ce soit majoritairement des pharmaciens exerçant depuis moins d'un an qui aient répondu faux. En effet, lorsqu'on exerce depuis un certain temps et/ou qu'on rencontre fréquemment des ordonnances de MPH, on peut répondre assez facilement à cette question. Les règles de prescription de ce médicament sont strictes du fait de son statut. C'est étonnant de s'apercevoir de cette méconnaissance, d'autant plus que la délivrance ne peut être effectuée que par un



pharmacien, ce qui nous oblige à nous renseigner sur les conditions de prescription et de délivrance.

#### Question 10

Tous les effets cités dans les choix de réponse sont des effets indésirables du MPH. Les troubles du sommeil et la diminution de l'appétit ont été trouvés par les trois quarts des personnes. Ces effets indésirables peuvent être déduits grâce au statut du MPH, qui est associé à une amphétamine. Cependant, les retards de croissances ont été choisis par moins de la moitié des répondants (retards pourtant liés à la diminution de l'appétit), les troubles cardio-vasculaires par la moitié et les troubles psychiatriques par 26% des pharmaciens. Ces effets indésirables sont importants à connaître car ils font partie des critères évalués lors du bilan pré-thérapeutique ainsi que durant le suivi pour évaluer la tolérance au traitement. Cela permet d'en parler avec les patients et familles de patients au comptoir afin de les conseiller et/ou de les orienter.

#### Question 11

8% des pharmaciens informent les patients sur les effets indésirables à chaque délivrance, 56% le font à l'initiation du traitement. On peut dire que 64% informent comme il faut les patients des effets indésirables du MPH.

22% le font de temps en temps et 14% ne le font pas du tout. J'ai surtout analysé ces deux catégories de réponse. Tout d'abord ceux ayant répondu qu'ils ne parlent jamais des effets indésirables ont répondu, à la question précédente, soit qu'ils connaissaient tous les effets soit très peu. On peut se demander si ceux qui ont mis « tous » ou « quasi tous les effets » indésirables les connaissent vraiment ou s'ils n'ont pas mis ces réponses au hasard. On pourrait croire qu'ils ont répondu au hasard car quand on regarde les résultats de ceux avertissant de temps en temps les patients sur les effets indésirables, on voit qu'ils connaissent au maximum 4 effets indésirables sur les 7 et la majorité (54%) en connaît 3. Donc, l'avertissement des patients sur les effets indésirables dépendrait du niveau de connaissance de ces effets indésirables.

Les pharmaciens n'informant pas ou rarement les patients sur les effets indésirables, ne sont pas ceux qui délivrent tous les jours du MPH. Ce sont 30% de ceux qui en délivrent toutes les semaines et 45% de ceux qui en délivrent tous les mois. Plus on délivre fréquemment du MPH, plus on informe les patients. Cependant, il n'y a pas de corrélation entre la durée d'exercice et l'information aux patients car les pharmaciens n'informant pas ou rarement les patients sur les effets indésirables représentent 33% de ceux exerçant depuis moins d'un an et plus de 10 ans, 37.5% exerçant depuis 1 à 5 ans et 40% depuis 6 à 10 ans.

#### Question 12

A la question "vous a-t-on déjà signalé des effets indésirables avec ce traitement ?" 30,8% répondent "oui". Parmi les grandes pharmacies, cela représente 57%, 11% pour les moyennes et 50% pour les petites. On peut dire que plus la pharmacie est grande, plus on délivre du MPH et plus on verra d'effets indésirables. Cependant, on voit que le nombre d'effets indésirables recensés dans les petites pharmacies est tout aussi important. Est-ce dû à une plus grande disponibilité du pharmacien pour son patient ? Si le pharmacien prend plus le

temps pour discuter avec le patient, pour être à son écoute, il est possible que le patient se confie plus sur des effets indésirables rencontrés avec son traitement.

### Question 13

Parmi les effets indésirables signalés au pharmacien, 4 sont revenus fréquemment et dans les proportions suivantes :

- La diminution ou la perte d'appétit : 36%
- Les troubles du sommeil et de l'endormissement : 46%
- La nervosité et l'agitation : 14%
- Le retard de croissance : 4%

### Question 14

Pour gérer les effets secondaires, 50% donnent des conseils de prise, 48% renvoient systématiquement vers le médecin, 27% expliquent les fenêtres thérapeutiques et les adaptations posologiques, 11,5 % parlent des possibles alternatives à ce traitement.

En effet, les conseils de prise peuvent aider à résoudre une majorité d'effets indésirables comme les troubles du sommeil et la diminution de l'appétit. Ces conseils peuvent être sur le moment de prise, c'est-à-dire l'heure de prise du traitement mais aussi s'il faut le prendre au moment du repas, avant ou après. Pour plus de détails, se référer à la partie *4.2.1 relative aux conseils de prise*.

Les fenêtres thérapeutiques peuvent être efficaces pour diminuer les retards de croissance et la perte d'appétit. Les adaptations posologiques permettent de diminuer l'agitation et la nervosité mais aussi les troubles du sommeil.

Concernant ces deux conseils, le pharmacien peut en informer le patient mais c'est le médecin qui les mettra en place si nécessaire. Pour plus de détails, voir la partie *4.2.2 relative à la prise en charge des effets indésirables*.

Renvoyer vers le médecin est un bon réflexe car c'est lui qui pourra juger s'il faut faire un changement de posologie, de spécialité, ou arrêter le traitement. Cependant, notre rôle est d'apporter des conseils et des solutions lorsque le patient se présente au comptoir en nous expliquant les effets indésirables auxquels il est confronté. Le pharmacien étant un professionnel de santé de premier recours, il doit pouvoir aider le patient tant que faire se peut et l'orienter dans le système de soin dès que cela devient nécessaire.

L'intérêt des conseils donnés par le pharmacien est d'améliorer l'observance au traitement car une des grandes causes d'inobservance est l'apparition d'effets indésirables.

### Question 15

Un peu plus de 30% ne connaissent pas les paramètres de suivi des patients traités par Méthylphénidate.

Malgré un faible nombre de réponses à la question 10 concernant l'effet indésirable "retard de croissance", pour la majorité des répondants (59,6%) le suivi du traitement par MPH se fait par la surveillance de la courbe staturo-pondérale. Moins de la moitié a répondu que le suivi se faisait par l'évaluation de la fréquence cardiaque (32,7%) et de la pression artérielle (32,7%). Encore une fois, on peut voir que les troubles cardio-vasculaires qui peuvent être causés par le MPH sont méconnus.

Pour évaluer la tolérance au traitement, ces trois paramètres sont en effet mesurés à l'examen clinique. Se référer à la partie 3.9 *surveillance*, qui fournit plus de détails sur le suivi du traitement.

#### Question 16

Un peu plus de 30% ne connaît pas les signes de surdosage ou de dépendance au Méthylphénidate. Ci-dessous les réponses avec leur proportionnalité :

- Tremblements : 52%
- Confusion : 48%
- Agitation : 44,2%
- Nervosité : 38,5%
- Euphorie : 15,4%

En fait, tous ces signes sont des symptômes de dépendance comme expliqué dans la partie 4.3.3 *repérer une dépendance*. Il faut pouvoir les détecter afin d'agir en conséquence s'il y a une dépendance ou un surdosage au MPH.

#### Question 17 et 18

Seulement 9,6% ont déjà décelé un abus ou une dépendance au MPH.

Ce sont pour la majorité des pharmaciens exerçant depuis plus de 10 ans (80%) et qui en délivrent toutes les semaines (60%). Cependant, leurs connaissances concernant les signes de surdosage et dépendance sont très hétérogènes. On peut donc penser que ce ne sont pas les signes, vus à la question 16, qui leur ont permis de déceler l'abus et/ou dépendance.

En effet à la question 18, on voit que c'est plutôt grâce aux délivrances rapprochées (vues sur le dossier patient), aux chevauchements d'ordonnances et aux fausses ordonnances.

#### Question 19

A la question "comment évaluez-vous le rapport bénéfice/risque du MPH dans le traitement du TDAH ?" la majorité (63,5%) a des réserves et considère les risques potentiels. 19% sont convaincus de son efficacité et de sa sécurité, tandis que 3,8% ne le sont pas. 13,5% n'ont pas voulu répondre à cette question.

Donc seulement 19% sont convaincus quant au rapport bénéfice/risque du MPH. Pourtant le rapport bénéfice/risque est bel est bien démontré, voir la partie 3.10 *études d'efficacité et de sécurité*. On voit que même les professionnels de santé ont un avis très controversé sur ce traitement. Ceci peut être dû à son profil pharmacologique, le MPH étant un dérivé amphétaminique et son mode d'action reste encore grandement méconnu. C'est aussi sûrement à cause de son profil de sécurité avec des effets indésirables assez conséquents, même s'ils ne sont pas majoritaires, et une crainte de son usage détourné. Enfin, s'ajoute à cela une méconnaissance globale de ce traitement, comme on peut le voir avec les réponses à ce questionnaire.

## Question 20

Plus de la moitié conseille les patients ou parents quant à l'usage sécuritaire du Méthylphénidate, si on regroupe les "oui" et "parfois" cela correspond à 71%. Cela équivaut à faire de la prévention auprès des patients afin d'éviter un usage détourné, un abus ou une dépendance au MPH. Les conseils concernent la voie d'administration, le respect de la posologie indiquée, le rangement du traitement dans un endroit sécurisé, etc...

## Question 21

Plus des trois quart (77%) des pharmaciens ayant répondu sont à l'aise avec la délivrance du Méthylphénidate malgré le manque de connaissance.

Les pharmaciens ne se sentant pas à l'aise justifient ça par un manque de connaissance sur la pathologie (TDAH) et le traitement. Certains parlent d'un manque de formation sur le Méthylphénidate à la faculté et d'autres d'un manque d'expérience. En effet, à la faculté, la pathologie n'est pas abordée et le Méthylphénidate est très brièvement vu, voire pas du tout, en fonction des années. Le traitement ne pouvant être dissocié de la pathologie, c'est dans tous les cas insuffisant. L'approche multidisciplinaire du traitement du TDAH n'est, elle non plus, pas traitée. C'est donc avec de l'expérience, et en s'informant, que les pharmaciens peuvent acquérir des connaissances plus solides sur le sujet.

Il a aussi été évoqué le fait que c'est une molécule assimilée stupéfiant et son profil oblige une délivrance stricte qui peut parfois prendre le dessus sur l'écoute et le conseil au comptoir. Enfin, j'ai vu revenir plusieurs fois dans le questionnaire le fait que le Méthylphénidate soit sur-prescrit. En tant que pharmaciens, nous voyons de plus en plus d'ordonnances pour ce traitement. Il y a une part qui est attribuable au rattrapage de diagnostic du fait que l'on diagnostique mieux qu'avant les enfants TDAH. Il semblerait qu'en France le MPH ne soit pas sur-prescrit quand on compare nos chiffres à ceux de l'Europe. Cependant, nous ne savons pas exactement dans quelle mesure ce rattrapage est responsable de l'augmentation des prescriptions.

## 5.3 Les biais

Les biais dans un questionnaire sont des éléments pouvant affecter la fiabilité des réponses. Il existe plusieurs types de biais, ils ont été évités au maximum dans le questionnaire mais il est impossible de ne pas en avoir. Je vais présenter ci-dessous les biais présents dans ce sondage.

Tout d'abord, le biais de jugement : c'est le fait de considérer quelque chose comme vrai parce que cela est probable.

Le biais de confirmation : il consiste à privilégier les éléments qui confirment nos hypothèses.  
Le biais de raisonnement : lorsqu'on considère des paramètres comme étant représentatifs d'une population. Par exemple, à la question 5, il y a une majorité de pharmaciens exerçant depuis plus de 10 ans qui ont répondu "oui" or cette population est sur représentée dans le questionnaire (40%). A la question 8, c'est similaire : 40% de ceux qui ne délivrent pas de Méthylphénidate connaissent sa posologie, or seulement 5 personnes sur 52 ont répondu ne pas délivrer de MPH.

Le biais de sélection : c'est l'utilisation d'échantillons de population qui ne sont pas représentatifs de l'ensemble du groupe cible. Mon groupe cible sont les pharmaciens, or une étudiante en 6ème année a répondu au questionnaire. Travaillant dans une officine, elle s'est sentie concernée par le questionnaire mais le sondage cible seulement les pharmaciens diplômés.

Le biais vers le oui : c'est une attraction du sujet pour les réponses positives. Dans la question 9 "le Méthylphénidate est-il assimilé stupéfiant" il y avait seulement "oui" ou "non" dans les réponses possibles. C'est un biais vers le "oui" qui oriente le pharmacien à répondre "oui"

#### 5.4 Réalisation d'une fiche mémo

À la suite de ce sondage, j'ai réalisé une fiche mémo regroupant les principales caractéristiques du MPH. Elle est à destination des pharmaciens afin de permettre une meilleure délivrance de ce médicament.

En effet, avec les réponses au sondage on s'aperçoit du manque de connaissance des pharmaciens sur ce sujet.

Cette fiche regroupe donc les règles de prescription et de délivrance, mais aussi les effets indésirables, le suivi et les contre-indications du MPH. (Annexe 7)

## Conclusion

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité affecte environ 5% des enfants en France. Chez ces jeunes, les mécanismes de neurotransmission de la dopamine et de la noradrénaline subissent des altérations, ce qui engendre une triade de symptômes comprenant l'inattention, l'impulsivité et/ou l'hyperactivité. Les trois formes principales du TDAH sont caractérisées en fonction des symptômes prédominants : le TDAH avec inattention, celui avec hyperactivité/impulsivité et la forme mixte. Bien que divers facteurs de risque aient été identifiés, l'influence génétique demeure prédominante, le TDAH étant largement considéré comme une condition héréditaire.

Le processus diagnostique du TDAH est complexe : le médecin de premier recours utilise des critères établis par le DSM-5 et la CIM-10 pour détecter le trouble. Les spécialistes sont ensuite sollicités pour confirmer le diagnostic et élaborer un plan de prise en charge adapté.

La prise en charge du TDAH est pluridisciplinaire et adaptée à chaque enfant. Elle comprend des thérapies non médicamenteuses, des interventions éducatives et psychosociales, qui peuvent être associées ou non à des traitements pharmacologiques. Cela implique un soutien scolaire avec des ajustements adaptés à l'enfant ainsi que la gestion des comorbidités par des professionnels de santé paramédicaux tels que des psychologues, des orthophonistes et des psychomotriciens. À l'heure actuelle, le méthylphénidate demeure le traitement pharmacologique de référence pour le TDAH, avec une balance bénéfices-risques en sa faveur chez les enfants. Il n'existe actuellement aucune alternative pharmacologique viable au méthylphénidate dans le traitement du TDAH, les options de molécules de remplacement étant limitées.

Cette thèse met en lumière l'importance d'améliorer la prise en charge du TDAH, en mettant particulièrement l'accent sur le parcours de soins. En effet, le diagnostic de ce trouble demeure encore trop complexe, en raison d'un nombre insuffisant de centres d'expertise, d'une accessibilité limitée et d'un remboursement peu satisfaisant des interventions psychologiques et éducatives. De plus, la complexité intrinsèque de la maladie elle-même contribue à cette difficulté diagnostique.

Cette thèse met en lumière le fait que les professionnels de santé semblent être insuffisamment formés sur le TDAH et sa prise en charge multidisciplinaire. Un sondage mené auprès des pharmaciens révèle un manque de connaissance de la profession sur le TDAH et son traitement par le méthylphénidate. Pourtant, le pharmacien d'officine joue un rôle crucial dans cette maladie et son diagnostic en orientant les patients vers les médecins spécialistes. Il est également chargé de délivrer le méthylphénidate, de vérifier la conformité de la prescription et d'assurer la sécurité de son utilisation, tout en prévenant les abus et les dépendances et en repérant les ordonnances falsifiées pour éviter tout détournement d'usage du médicament.

En outre, le pharmacien assume un rôle d'écoute et de conseil auprès des parents et des enfants, notamment en ce qui concerne le mode de prise du médicament et ses éventuels effets indésirables. Il participe également à la gestion des effets secondaires du traitement tels que les céphalées, l'agitation, les troubles du sommeil et la perte d'appétit, afin de favoriser l'observance thérapeutique et le bien-être des patients. Les conseils prodigués

peuvent également porter sur la nutrition et l'activité physique, visant ainsi à améliorer la qualité de vie des patients en réduisant les comorbidités associées à la maladie et les effets indésirables du traitement.

## Annexes

- annexe 1: échelle d'évaluation SNAP-IV pour les parents-enseignants
- annexe 2: échelle d'évaluation Conners pour les parents
- annexe 3: échelle d'évaluation Conners pour les enseignants
- annexe 4: brochure d'information patient sur le MPH remis par le médecin
- annexe 5: formulaire de déclaration d'effets indésirables susceptibles d'être relatifs aux médicaments
- annexe 6: formulaire de déclaration de pharmacodépendance d'un médicament
- annexe 7 : fiche mémo Méthylphénidate



Annexe 1: Echelle d'évaluation SNAP-IV pour les parents-enseignants (112)

## SNAP-IV 26 - ÉCHELLE D'ÉVALUATION POUR LE PARENT/PROFESSEUR

James M. Swanson, Ph.D., University of California, Irvine, CA 92715 (version française – non validée)

Nom: \_\_\_\_\_

Sexe: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_\_ Niveau scolaire: \_\_\_\_\_ Taille de la classe: \_\_\_\_\_

Complété par: \_\_\_\_\_ Parent \_\_\_\_\_ Professeur \_\_\_\_\_

| Pour chaque item, choisissez la colonne qui décrit mieux l'enfant:   | Pas du tout | Un peu | Souvent | Très souvent |
|--|-------------|--------|---------|--------------|
| 1. Souvent ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans ses travaux scolaires |             |        |         |              |
| 2. A souvent de la difficulté à soutenir son attention dans les tâches ou dans les jeux                              |             |        |         |              |
| 3. Semble souvent ne pas écouter lorsqu'on lui parle personnellement   |             |        |         |              |
| 4. Souvent ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à terminer ses travaux scolaires                      |             |        |         |              |
| 5. A souvent de la difficulté à organiser ses tâches ou ses activités  |             |        |         |              |
| 6. Souvent, évite, a en aversion ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu            |             |        |         |              |
| 7. Perd souvent les objets nécessaires à ses tâches ou activités (p. ex., devoirs de classe, stylos ou livres)       |             |        |         |              |
| 8. Se laisse souvent distraire par des stimulus externes   |             |        |         |              |
| 9. A des oublis fréquents dans les activités de la vie quotidienne   |             |        |         |              |
| 10. Agite souvent les mains ou les pieds   |             |        |         |              |
| 11. Se lève souvent en classe alors qu'il devrait rester assis   |             |        |         |              |
| 12. Souvent, court ou grimpe partout, dans des situations où cela est inapproprié                                    |             |        |         |              |
| 13. A souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisirs                                 |             |        |         |              |
| 14. Est souvent en mouvement ou agit souvent comme s'il était monté sur des ressorts                                 |             |        |         |              |
| 15. Parle souvent trop   |             |        |         |              |
| 16. Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée                         |             |        |         |              |
| 17. A souvent de la difficulté à attendre son tour   |             |        |         |              |
| 18. Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (p.ex: intervient dans les conversations ou dans les jeux)   |             |        |         |              |
| 19. Se met souvent en colère   |             |        |         |              |
| 20. Contesté souvent ce que disent les adultes   |             |        |         |              |
| 21. S'oppose souvent activement ou refuse de se plier aux demandes ou aux règles des adultes                         |             |        |         |              |
| 22. Contrarie souvent les autres délibérément  |             |        |         |              |
| 23. Fait souvent porter aux autres la responsabilité de ses erreurs ou de sa mauvaise conduite                       |             |        |         |              |
| 24. Est souvent susceptible ou facilement agacé par les autres   |             |        |         |              |
| 25. Est souvent fâché et plein de ressentiment   |             |        |         |              |
| 26. Se montre souvent méchant ou vindicatif (veut se venger)   |             |        |         |              |

Annexe 2: Echelle d'évaluation Connors pour les parents (113)

**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.....  | .....      | ..... | ..... | ..... |

|  |      |      |      |      |
|--|------|------|------|------|
| 41- Ne se préoccupe pas des détails ou fait des erreurs d'inattention dans ses devoirs, tâches ou autre activités.....                       | .... | .... | .... | .... |
| 42- N'aime pas attendre son tour dans les files, les jeux, les activités de groupe.....  | .... | .... | .... | .... |
| 43- Présente de nombreuses peurs.....  | .... | .... | .... | .... |
| 44- Souffre de certains rituels qu'il se doit d'accomplir.....   | .... | .... | .... | .... |
| 45- Se laisse vite distraire, ou ne reste pas longtemps sur une tâche.....   | .... | .... | .... | .... |
| 46- Se dit malade, même quand il est en parfaite santé.....  | .... | .... | .... | .... |
| 47- A des accès de colère.....   | .... | .... | .... | .... |
| 48- Se laisse distraire alors même quand il a reçu une consigne précise.....   | .... | .... | .... | .... |
| 49- S'ingère ou envahit les affaires des autres (la conversation ou les jeux).....   | .... | .... | .... | .... |
| 50- Est étourdi, irréfléchi dans les activités du quotidien.....   | .... | .... | .... | .... |
| 51- A des difficultés en mathématiques.....  | .... | .... | .... | .... |
| 52- Se met à courir entre deux prises de nourriture.....   | .... | .... | .... | .... |
| 53- A peur du noir, des animaux ou des insectes.....   | .... | .... | .... | .... |
| 54- Se fixe des objectifs très élevés.....   | .... | .... | .... | .... |
| 55- Bouge des mains, des pieds ou se tortille, sur la chaise.....  | .... | .... | .... | .... |
| 56- Ne se concentre pas longtemps.....   | .... | .... | .... | .... |
| 57- Est susceptible ou facilement mécontent face aux autres.....   | .... | .... | .... | .... |
| 58- A une écriture négligée.....   | .... | .... | .... | .... |
| 59- A des difficultés à s'amuser, ou poursuivre ses loisirs dans le calme.....   | .... | .... | .... | .... |
| 60- Est réservé, en retrait des autres.....  | .... | .... | .... | .... |
| 61- Rend les autres responsables de ses fautes ou de ses comportements.....  | .... | .... | .... | .... |
| 62- Ne tient pas en place.....   | .... | .... | .... | .... |
| 63- Est brouillon ou mal organisé et ordonné à la maison ou l'école.....   | .... | .... | .... | .... |
| 64- Ne supporte pas qu'un autre touche ses affaires.....   | .... | .... | .... | .... |
| 65- S'accroche à ses parents ou autres adultes.....  | .... | .... | .... | .... |
| 66- Dérange les autres enfants.....  | .... | .... | .... | .... |
| 67- Agace délibérément pour ennuyer.....   | .... | .... | .... | .... |
| 68- Exige une réponse immédiate aux demandes, sinon vite frustré.....  | .... | .... | .... | .... |
| 69- Ne fait attention qu'à ce qui l'intéresse vraiment.....  | .... | .... | .... | .... |
| 70- Se montre rancunier, vindicatif.....   | .... | .... | .... | .... |
| 71- Perd le matériel nécessaire à son travail ou à la poursuite de ses activités (devoirs scolaires, crayons, livres, outils, ou jouets..... | .... | .... | .... | .... |
| 72- Se dévalorise par rapport aux autres.....  | .... | .... | .... | .... |
| 73- Semble tout le temps fatigué ou fonctionner au ralenti.....  | .... | .... | .... | .... |
| 74- Est faible en orthographe.....   | .... | .... | .... | .... |
| 75- Éclate vite en sanglots.....   | .... | .... | .... | .... |
| 76- Quitte son siège en classe ou autres situations quand il doit rester assis.....  | .... | .... | .... | .... |
| 77- Change d'humeur de manière subite et radicale.....   | .... | .... | .... | .... |
| 78- Devient facilement frustré dans ses efforts.....   | .... | .... | .... | .... |
| 79- Est facilement distrait par ce qui l'entoure.....  | .... | .... | .... | .... |
| 80- Répond sur l'impulsion du moment avant même la fin de la question.....   | .... | .... | .... | .... |

Annexe 3: Echelle d'évaluation Connors pour les enseignants (114)

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

(Connors Teachers Rating Scale-Revised Short)

Nom de l'enfant \_\_\_\_\_ Sexe F \_\_\_\_\_ Date du test \_\_\_\_\_  
 École : \_\_\_\_\_ Classe \_\_\_\_\_ Date de naissance \_\_\_\_\_  
 Nom de l'enseignante \_\_\_\_\_ Âge : \_\_\_\_\_ ans \_\_\_\_\_ mois \_\_\_\_\_

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

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

## Annexe 4: brochure d'information patient sur le MPH réalisée par l'ANSM et remis par le médecin prescripteur (115)

### LE MÉTHYLPHÉNIDATE EST SOUMIS À DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE PARTICULIÈRES

Sa prescription initiale et ses renouvellements annuels doivent être faits à l'hôpital. Ils sont réservés aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie. Les renouvellements mensuels d'ordonnance peuvent quant à eux être effectués par tout médecin exerçant en ville ou à l'hôpital.

La prescription s'effectue sur une ordonnance sécurisée et est limitée à 28 jours.

Vous devrez préciser à votre médecin le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance, celui-ci devra l'inscrire sur l'ordonnance.

Votre médecin devra indiquer la posologie, la durée de traitement et les quantités prescrites en toutes lettres sur l'ordonnance.

La délivrance est exécutée dans sa totalité par votre pharmacien uniquement si elle est présentée dans les 3 jours suivant la date indiquée sur l'ordonnance. Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir. Lors des renouvellements mensuels de traitement, les deux ordonnances doivent être présentées au pharmacien (ordonnance initiale du spécialiste et ordonnance de renouvellement faite par tout médecin).

#### Déclaration des effets indésirables

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



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

#### > Avant le traitement, signalez à votre médecin :

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

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

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

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

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

Le méthylphénidate pourrait ralentir la croissance et la prise de poids. Il est donc nécessaire de surveiller le poids et la taille avant le début du traitement puis au moins tous les 6 mois. Lorsque le traitement est pris sur l'année, il convient de l'arrêter pendant 2 mois pour rattraper ces retards, le cas échéant.

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



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

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

### Ce qu'il faut savoir avant de commencer le traitement

Votre médecin vient de proposer le méthylphénidate pour votre enfant. Ce médicament est indiqué chez l'enfant de 6 ans et plus dans la prise en charge du Trouble Déficit de l'Attention / Hyperactivité (TDAH), en complément des mesures éducatives, psychologiques et sociales appropriées déjà proposées ou mises en place. Le TDAH est défini à partir de différents symptômes que sont le déficit de l'attention, l'hyperactivité motrice et l'impulsivité. Ces symptômes entraînent une gêne fonctionnelle chez l'enfant à l'école, lors des activités de loisir ou à la maison. Le traitement par méthylphénidate a ainsi pour objectif d'améliorer la concentration de votre enfant et d'agir sur ses capacités attentionnelles.

Comme tous les médicaments, le méthylphénidate peut être responsable d'effets indésirables et ne doit pas être prescrit dans certaines situations présentées ci-après.

Aussi, avant de commencer le traitement, il est important de discuter avec votre médecin de ces situations et des risques associés au traitement et décrits dans cette plaquette.

Une attention particulière doit être portée sur certains effets graves.

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

#### > Avant le traitement, signalez à votre médecin :

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

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

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

### MÉSUSAGE (UTILISATION NON CORRECTE) ET DÉPENDANCE

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

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

Un suivi régulier du traitement permet de prévenir ces éventuels effets indésirables :

- il est nécessaire de surveiller la tension artérielle, la fréquence cardiaque (rythme des battements du cœur), la taille, le poids et de rapporter toute autre sensation inhabituelle ou changement d'humeur ou de comportement;
- la durée de traitement doit être limitée. Le médecin pourra arrêter le traitement au moins une fois par an pour savoir si le médicament est encore nécessaire ou s'il peut être arrêté.

Annexe 5 : formulaire de déclaration d'effets indésirables susceptibles d'être relatifs aux médicaments (116)



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE  
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU  
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du  
Code de la Santé Publique**



Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 39 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU  
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ  
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01) Ansm :

|  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| <p><b>Patient traité</b></p> <p>Nom (3 premières lettres) [ ][ ][ ]</p> <p>Prénom (première lettre) [ ]</p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids [ ] kg Taille [ ] m</p> | <p><b>Date de Naissance</b></p> <p>Jour mois année</p> <p>Ou</p> <p>Age [ ] ans</p> | <p><i>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> directement</p> <p><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [ ] (trimestre(s))</p> <p><i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p> | <p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p> |
|--|---|---|--|

**Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable**

| Médicament | Voie d'administration                       | Posologie | Début d'utilisation | Fin d'utilisation | Indication<br><small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small> |
|------------|---|-----------|---------------------|-------------------|--|
| 1          | rectale <input checked="" type="checkbox"/> |           |                     |                   |  |
| 2          | rectale <input checked="" type="checkbox"/> |           |                     |                   |  |
| 3          | rectale <input checked="" type="checkbox"/> |           |                     |                   |  |
| 4          | rectale <input checked="" type="checkbox"/> |           |                     |                   |  |
| 5          | rectale <input checked="" type="checkbox"/> |           |                     |                   |  |
| 6          | rectale <input checked="" type="checkbox"/> |           |                     |                   |  |

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de produits sanguins labiles préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui  non

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p><b>Effet</b></p> <p>Département de survenue [ ][ ]</p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet [ ] ans</p> <p>Nature et description de l'effet :<br/>Utiliser le cadre ci-après</p> | <p><b>Gravité</b></p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p> | <p><b>Evolution</b></p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p> |
|---|--|--|

#### Description de l'effet indésirable

**Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :**

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Annexe 6 : formulaire de déclaration de pharmacodépendance d'un médicament (117)



REPUBLIQUE FRANCAISE

**Déclaration obligatoire d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif**

(Articles R. 5132-97 à R. 5132-116 CSP)

**PHARMACODÉPENDANCE  
ADDICTOLOGIE**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin déclaré par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

**DECLARATION A ADRESSER AU :**  
Centre d'évaluation et d'information sur la Pharmacodépendance (CEIP)

**Praticien déclarant :**

**Date :**

**Motif de la déclaration (substance(s) et problème(s) identifiés) :**

**PATIENT**

Nom (3 premières lettres) ..... Prénom (1ère lettre) ..... Département de résidence :

Age réel/estimé ..... ans Sexe  F  M Poids : Taille :  
(barrer la mention inutile)

Activité professionnelle Oui  Non  (y compris lycéens, étudiants) Préciser : .....  
Préciser : .....

Situation familiale : Seul  Entouré  Enfants à charge

- Conséquences négatives de la consommation sur la vie professionnelle, familiale ou sociale (tensions, avertissement, signalement, isolement, rupture, perte d'emploi...) :

- Désir d'arrêter ou de diminuer : oui  non

- Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :

- Antécédents d'abus ou de dépendance : (préciser consommation d'alcool ; tabac ; opiacés ; cannabis ; stimulants ; etc...quantités consommées par jour et ancienneté)

- Tentatives antérieures d'arrêt (dates, modalités, signes de sevrage éventuels, évolution) :

**Attention :**

Le code de la santé publique : "Le médecin, chirurgien dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-98, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire concerné."

Le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

Tout médecin ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."



**Médicaments (1), substances ou autres produits à usage problématique :**

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Nom :</b><br/>         Voie d'administration (2) :<br/>         Dose unitaire (3) :<br/>         Dose journalière (3) :<br/>         Date de début :<br/>         Date de fin :<br/>         Motif de prise (effets recherchés) :<br/>         Mode d'obtention (4) :<br/>         Tolérance (5) :<br/>         Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) :<br/>         Commentaires :</p> | <p><b>Nom :</b><br/>         Voie d'administration (2) :<br/>         Dose unitaire (3) :<br/>         Dose journalière (3) :<br/>         Date de début :<br/>         Date de fin :<br/>         Motif de prise (effets recherchés) :<br/>         Mode d'obtention (4) :<br/>         Tolérance (5) :<br/>         Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) :<br/>         Commentaires :</p> |
| <p><b>Nom :</b><br/>         Voie d'administration (2) :<br/>         Dose unitaire (3) :<br/>         Dose journalière (3) :<br/>         Date de début :<br/>         Date de fin :<br/>         Motif de prise (effets recherchés) :<br/>         Mode d'obtention (4) :<br/>         Tolérance (5) :<br/>         Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) :<br/>         Commentaires :</p> | <p><b>Nom :</b><br/>         Voie d'administration (2) :<br/>         Dose unitaire (3) :<br/>         Dose journalière (3) :<br/>         Date de début :<br/>         Date de fin :<br/>         Motif de prise (effets recherchés) :<br/>         Mode d'obtention (4) :<br/>         Tolérance (5) :<br/>         Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) :<br/>         Commentaires :</p> |

(1) y compris traitements de substitution  
 (2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre  
 (3) préciser la quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de la dose prise (6 derniers mois)  
 (4) prescription, ordonnance falsifiée ou volée, exagération des symptômes pour obtenir le médicament, ruse (déal), vol, autre...  
 (5) diminution de l'effet si utilisation de la même dose, ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début  
 (6) pour les médicaments, évaluer en comparant à celui nécessaire dans le cadre d'un usage recommandé : dire si le patient consulte plusieurs médecins et/ou s'il obtient le médicament dans plusieurs pharmacies

**Description des circonstances et conséquences négatives de la consommation sur la santé** (signes cliniques, durée, examens complémentaires, recherche de produits (sang, urine, autre), traitement effectué...) :

**Gravité / Evolution:**

(prolongation d') hospitalisation : du .../.../... au .../.../...

incapacité ou invalidité permanente

mise en jeu du pronostic vital

décès : le .../.../...

autre : .....

**Autres médicaments pris sans usage problématique (nom, posologie et ancienneté) :**

**A qui déclarer ?**

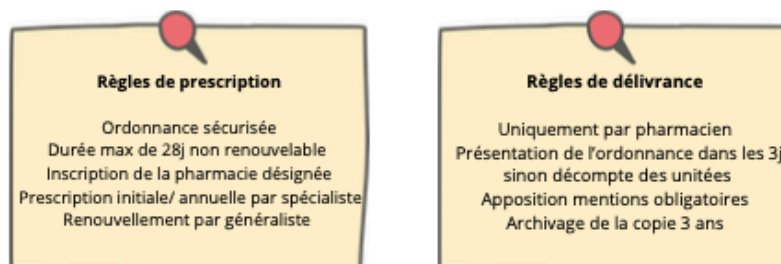
Liste des CEIP (coordonnées et départements de la zone d'activité) disponible :

- sur le site de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
- dans le dictionnaire VIDAL®

## TDAH et Méthylphénidate

4 spécialités : Ritaline LI et LP / Médikinet LP (après manger) / Quasym LP (à jeun)/ Concerta LP

Posologie max : 60mg/j



---

### Effets indésirables

- Anorexie - retard de croissance
- Troubles psy: anxiété, dépression, troubles du comportement
- Troubles cardio-vasculaires: élévation PA/FC, palpitations, arythmie
- Troubles du sommeil

### Suivi

- Courbe staturo-pondérale
- Pression artérielle
- Fréquence cardiaque

---

### Contre-indications

- Troubles psy
- Affections cardio-vasculaires
- Épilepsie non équilibrée
- Hyperthyroïdie
- Glaucome
- Tics
- Médicaments: IMAO - sympathomimétiques

---

Asso de patients : HyperSupers TDAH France

# Abréviations

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel  
AESH : Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
APPA : Alpha-phényl-pipéridine acétique  
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau  
CADDRA : Alliance Canadienne pour le TDAH  
CADS-T : Echelle d'évaluation du TDAH pour les enseignants  
CEIP : Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance  
CHRNA4 : Sous-unité alpha-4 du récepteur de l'acétylcholine  
CIM-10 : Classification Internationale des Maladies  
Cmax : Concentration maximale du médicament dans le sang après administration  
COMT : Enzyme de dégradation des catécholamines  
CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance  
DA : Dopamine  
DAT : Transporteur de la dopamine  
DBH : Dopamine bêta-hydroxylase  
DHA : Acide docosahexaénoïque  
DP : Dossier Patient  
DRD4 : Récepteur de la dopamine D4  
DRD5 : Récepteur de la dopamine D5  
DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux et psychiatriques  
DTD : Déficit de Transfert en Dopamine  
ECG : Electrocardiogramme  
EPA : Acide eicosapentaénoïque  
Fmr1 : Gène codant la protéine de l'X fragile  
GABA : Acide Gamma Amino Butyrique  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HTR1B : Récepteur-1B de la sérotonine  
HVA : Acide homovanillique  
IMAO : Inhibiteurs irréversibles de la Monoamine Oxydase  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
KO : knock-out  
LBP : Protéine de liaison aux lipopolysaccharides bactériens  
LI : Libération Immédiate  
LP : Libération Prolongée  
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées  
MPH : Méthylphénidate  
NE : Noradrénaline  
NET : Transporteur recapture noradrénaline  
NMDA : N-Méthyl D-Aspartate  
NO : Monoxyde d'azote

PAI : Projet d'Accueil Individualisé  
PAP : Plan d'Accompagnement Personnalisé  
PNNS : Programme National Nutrition Santé  
PPRE : Programme Personnalisé de Réussite Educative  
PPS : Projet Personnalisé de Scolarisation  
SMR : Service Médical Rendu  
SNAP25 : Gène de la protéine synaptosomale associée 25  
SNC : Système Nerveux Central  
TC : Troubles des Conduites  
TCC : Thérapie Cognitive-Comportementale  
TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité  
Tmax : Durée pour atteindre la Cmax après administration  
TOC : Troubles Obsessionnels et Compulsifs  
TOP : Troubles Oppositionnels avec Provocation  
TSA : Troubles du Spectre Autistique  
5-HT : Sérotonine  
5-HTT : Transporteur de la sérotonine

## Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : repérer la souffrance, accompagner l'enfant et la famille. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/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/jcms/c_2012647/fr/trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah-reperer-la-souffrance-accompagner-l-enfant-et-la-famille)
2. Le 12 juin c'est la journée nationale de sensibilisation au trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) | handicap.gouv.fr [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://handicap.gouv.fr/le-12-juin-cest-la-journee-nationale-de-sensibilisation-au-trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou>
3. Mon enfant a t-il un TDAH? [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/trouble-deficit-attention-hyperactivite-tdah/symptomes-diagnostic-evolution>
4. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 nov 2023]. 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. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1362146/fr/conduite-a-tenir-en-medecine-de-premier-recours-devant-un-enfant-ou-un-adolescent-susceptible-d-avoir-un-trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1362146/fr/conduite-a-tenir-en-medecine-de-premier-recours-devant-un-enfant-ou-un-adolescent-susceptible-d-avoir-un-trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite)
5. Epidémiologie du TDAH en France - Dr M. Lecendreux, Paris - HyperSupers - TDAH France [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.tdah-france.fr/Epidemiologie-du-TDAH-en-France-Dr-Lecendreux.html?lang=fr>
6. Quelles sont les causes du TDAH? : Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.chusj.org/fr/soins-services/T/Trouble-de-l-attention/Causes-\(1\)](https://www.chusj.org/fr/soins-services/T/Trouble-de-l-attention/Causes-(1))
7. Gétin C. HyperSupers - TDAH France. 2021 [cité 17 oct 2023]. Quelles sont les causes du TDAH. Disponible sur: <https://www.tdah-france.fr/Quelles-sont-les-causes-du-TDAH.html>
8. Chevalier N, Guay MC. Trouble Déficitaire de L'Attention Avec Hyperactivité: Soigner, Éduquer, Surtout Valoriser. PUQ; 2006. 336 p.
9. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 1 juin 2005;57(11):1313-23.
10. Faraone SV, Khan SA. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry. 2006;67 Suppl 8:13-20.
11. Purper-Ouakil D, Lepagnol-Bestel AM, Grosbellet E, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiologie du trouble déficit de l'attention/ hyperactivité. Med Sci (Paris). 1 mai 2010;26(5):487-96.

12. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry*. sept 1996;153(9):1138-42.
13. Maskos U, Molles BE, Pons S, Besson M, Guiard BP, Guilloux JP, et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature*. 7 juill 2005;436(7047):103-7.
14. Kotimaa AJ, Moilanen I, Taanila A, Ebeling H, Smalley SL, McGough JJ, et al. Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juill 2003;42(7):826-33.
15. Todd RD, Neuman RJ. Gene–Environment interactions in the development of combined type ADHD: Evidence for a synapse-based model. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144B(8):971-5.
16. TDAH et autisme : le paracétamol pendant la grossesse, pas si anodin | Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/recherche/tdah-et-autisme-le-paracetamol-pendant-la-grossesse-pas-si-anodin>
17. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts | *European Journal of Epidemiology* [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-021-00754->
18. Gétin C. HyperSupers - TDAH France. 2014 [cité 17 oct 2023]. Critères diagnostiques du Trouble : Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH). Disponible sur: <https://www.tdah-france.fr/Criteres-de-diagnostic-DSM-5.html>
19. CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse11/l-m/fr#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f821852937>
20. Haute Autorite de Sante. Synthese de la recommandation de bonne pratique TDAH. 2014.
21. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-Analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. 15 juin 2007;61(12):1361-9.
22. Curatolo P, Paloscia C, D'Agati E, Moavero R, Pasini A. The neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *European Journal of Paediatric Neurology*. 1 juill 2009;13(4):299-304.
23. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 9 oct 2002;288(14):1740-8.
24. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 déc 2007;104(49):19649-54.

25. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF, et al. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. avr 2007;164(4):647-55.
26. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 4 déc 2007;104(49):19649-54.
27. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis - Dickstein - 2006 - *Journal of Child Psychology and Psychiatry* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://acamh.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-7610.2006.01671.x>
28. Paloyelis Y, Mehta MA, Kuntsi J, Asherson P. Functional MRI in ADHD: a systematic literature review. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 1 oct 2007;7(10):1337-56.
29. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 1 juin 2005;57(11):1385-90.
30. Arnsten A. Dopaminergic and Noradrenergic Influences on Cognitive Functions Mediated by Prefrontal Cortex. 9 nov 2000
31. Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochemistry International*. 1 mars 2015;82:52-68.
32. van der Kooij MA, Glennon JC. Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 janv 2007;31(4):597-618.
33. Sonuga-Barke EJS. Causal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From Common Simple Deficits to Multiple Developmental Pathways. *Biological Psychiatry*. 1 juin 2005;57(11):1231-8.
34. Research Review: Dopamine transfer deficit: a neurobiological theory of altered reinforcement mechanisms in ADHD - Tripp - 2008 - *Journal of Child Psychology and Psychiatry* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://acamh.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-7610.2007.01851.x>
35. Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. déc 2009;57(7-8):579-89.
36. Connaître les aides à la scolarisation dépendant de la MDPH 31 [Internet]. MDPH HAUTE-GARONNE (31). [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.mdph31.fr/etre-accompagne-dans-sa-scolarisation/>
37. Zorgpad ADHD [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.adhd-traject.be/fr/page/choix-du-traitement>
38. Elsevier. Elsevier Connect. [cité 17 oct 2023]. Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/psy/trouble-deficitaire-de-lattention-avec-ou-sans-hyperactivite>

39. ANSM [Internet]. [cité 17 oct 2023]. ATU/RTU - Attentin. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/attentin>
40. L'utilisation des stimulants dans le traitement du trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité. Paediatr Child Health. déc 2002;7(10):701-4.
41. Pharmascience. Renseignements thérapeutiques Dextroamphétamine. Québec; 2015.
42. Résumé des caractéristiques du produit - MODIODAL 100 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66805883&typedoc=R#RcpIndicTherap>
43. Carcangiu R, Ertle S, Staner L, Sellal F, Duval F. Comorbidité Narcolepsie et Trouble de déficit de l'attention/hyperactivité : effet comparatif du Modafinil et Méthylphénidate dans un cas pédiatrique. Médecine du Sommeil. 1 mars 2017;14(1):50.
44. Agence européenne des médicaments. Intuniv-epar-product-information-fr.
45. Wenthur CJ. Classics in Chemical Neuroscience: Methylphenidate. ACS Chem Neurosci. 17 août 2016;7(8):1030-40.
46. Une molécule, une histoire: la Ritaline - Chronique - Corpore Sano - InVivo [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.invivomagazine.com/fr/corpore\\_sano/chronique/article/235/une-molecule-une-histoire-la-ritaline](https://www.invivomagazine.com/fr/corpore_sano/chronique/article/235/une-molecule-une-histoire-la-ritaline)
47. Résumé des caractéristiques du produit - RITALINE 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60059081&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
48. TDAH : faut-il avoir peur de la Ritaline ? | Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/pediatrie/tdah-faut-il-avoir-peur-de-la-ritaline>
49. Résumé des caractéristiques du produit - RITALINE L.P. 10 mg, gélule à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61810983&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
50. Résumé des caractéristiques du produit - MEDIKINET 10 mg, gélule à libération modifiée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63000533&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
51. Résumé des caractéristiques du produit - CONCERTA LP 18 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 oct 2023].



Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60756917&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>

52. Résumé des caractéristiques du produit - QUASYM L.P. 10 mg, gélule à libération modifiée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64588580&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>

53. Résumé des caractéristiques du produit - RITALINE 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60059081&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>

54. Résumé des caractéristiques du produit - METHYLPHENIDATE VIATRIS LP 18 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68296221&typedoc=R>

55. Résumé des caractéristiques du produit - METHYLPHENIDATE ARROW LP 10 mg, gélule à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69137599&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>

56. Bou Khalil R, Fares N, Saliba Y, Tamraz J, Richa S. L'effet de la méthylphénidate sur l'appétit et le poids. *L'Encéphale*. 1 déc 2017;43(6):577-81.

57. Forty years of methylphenidate treatment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - C. K. Conners, 2002 [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/070674370200601S04>

58. National Institute of Mental Health (NIMH) [Internet]. [cité 17 oct 2023]. The Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Study (MTA): Questions and Answers. Disponible sur: <https://www.nimh.nih.gov/funding/clinical-research/practical/mta/the-multimodal-treatment-of-attention-deficit-hyperactivity-disorder-study-mtaquestions-and-answers>

59. Zimmer L, Fournieret P. Tout ce que vous devez connaître sur le méthylphénidate (sans oser le demander...). *Archives de Pédiatrie*. 1 avr 2018;25(3):229-35.

60. Dispensation des médicaments stupéfiants et assimilés – Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/dispensation-des-medicaments-stupefiants-et-assimiles/>

61. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 17 oct 2023]. ASMR. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/asmr>

62. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Avis et décisions sur les médicaments. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3281266/fr/avis-et-decisions-sur-les-medicaments](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281266/fr/avis-et-decisions-sur-les-medicaments)
63. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Les pharmaciens trop suspicieux ? Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/pediatrie/les-pharmaciens-trop-suspicieux>
64. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 17 oct 2023]. « Le détournement reste confiné au milieu toxicomane ». Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/pediatrie/le-detournement-reste-confine-au-milieu-toxicomane>
65. Soto PL, Wilcox KM, Zhou Y, Ator NA, Riddle MA, Wong DF, et al. Long-Term Exposure to Oral Methylphenidate or dl-Amphetamine Mixture in Peri-Adolescent Rhesus Monkeys: Effects on Physiology, Behavior, and Dopamine System Development. *Neuropsychopharmacol.* nov 2012;37(12):2566-79.
66. Psychostimulant Treatment and the Developing Cortex in Attention Deficit Hyperactivity Disorder | *American Journal of Psychiatry* [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2008.08050781>
67. Les missions du pharmacien d'officine [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/medicaments/missions-pharmacien>
68. Hutton JS, Dudley J, Horowitz-Kraus T, DeWitt T, Holland SK. Associations Between Screen-Based Media Use and Brain White Matter Integrity in Preschool-Aged Children. *JAMA Pediatrics.* 6 janv 2020;174(1):e193869.
69. Children benefit from the right sort of screen time | *New Scientist* [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.newscientist.com/article/dn25297-children-benefit-from-the-right-sort-of-screen-time/>
70. France AHT. HyperSupers - TDAH France. 2023 [cité 17 oct 2023]. HyperSupers - TDAH France - Votre déficit d'attention, votre hyperactivité, méritent notre attention. Disponible sur: <https://www.tdah-france.fr/>
71. Attention déficit – TDAH informations, trucs et astuces [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://attentiondeficit-info.com/>
72. Liste des médicaments écrasables [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/liste-des-medicaments-ecrasables/liste-des-medicaments-ecrasables,3184,3511.html>
73. ANSM. Rapport methylphenidate donnees d'utilisation securite d'emploi. 2017.
74. Dopage intellectuel: l'usage de psychostimulants par les étudiants en médecine [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/breve/dopage-intellectuel-lusage-de-psychostimulants-par-les-etudiants-en-medecine/>
75. nathan. Addictovigilance. 2012 [cité 17 oct 2023]. Étude des pratiques d'injection intraveineuse et autres détournements du méthylphénidate (région PACA-Corse).

Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/2012/01/etude-des-pratiques-dinjection-intraveineuse-et-autres-detournements-du-methylphenidate-region-paca-corse/>

76. VIDAL [Internet]. [cité 17 oct 2023]. TDAH : comment les médecins français utilisent-ils le méthylphénidate ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/21379-tdah-comment-les-medecins-francais-utilisent-ils-le-methylphenidate.html>

77. Institut national de santé publique du Québec [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Le méthylphénidate chez les adultes : effets indésirables sous-estimés ? | INSPQ. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/le-methylphenidate-chez-les-adultes-effets-indesirables-sous-estimes>

78. VIDAL [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Addictovigilance : définition et modalités de déclaration. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/addictovigilance-definition-et-modalites-de-declaration-id15522.html>

79. RFCRPV [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Le mésusage des médicaments. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/le-mesusage-des-medicaments/>

80. ANSM [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Comment déclarer si vous êtes professionnel de santé ? Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable/comment-declarer-si-vous-etes-professionnel-de-sante>

81. Koziellec T, Starobrat-Hermelin B. Assessment of magnesium levels in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Magnes Res.* juin 1997;10(2):143-8.

82. Mousain-Bosc M, Roche M, Polge A, Pradal-Prat D, Rapin J, Bali JP. Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. I. Attention deficit hyperactivity disorders. *Magnes Res.* mars 2006;19(1):46-52.

83. Jackie Newson. *FR Ultimate guide Magnesium.*

84. European Food Safety Authority, Europäische Kommission, Europäische Kommission, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, éditeurs. *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals.* Parma: European Food Safety Authority; 2006. 478 p.

85. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry.* déc 2006;67(12):1954-67.

86. LaChance L, McKenzie K, Taylor VH, Vigod SN. Omega-6 to Omega-3 Fatty Acid Ratio in Patients with ADHD: A Meta-Analysis. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;25(2):87-96.

87. Huss M, Völz A, Stauss-Grabo M. Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention-deficit/hyperactivity problems - an observational cohort study. *Lipids Health Dis.* 24 sept 2010;9:105.

88. Bilici M, Yildirim F, Kandil S, Bekaroğlu M, Yildirmiş S, Değer O, et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* janv 2004;28(1):181-90.

89. Konofal E, Lecendreux M, Deron J, Marchand M, Cortese S, Zaïm M, et al. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatr Neurol.* janv 2008;38(1):20-6.
90. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet.* 3 nov 2007;370(9598):1560-7.
91. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients.* 19 juin 2021;13(6):2099.
92. Bundgaard-Nielsen C, Lauritsen MB, Knudsen JK, Rold LS, Larsen MH, Hindersson P, et al. Children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder share distinct microbiota compositions. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2211923.
93. Microbiote et psychisme - 36.9° - YouTube [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=yJBjiwe8yyg>
94. Ministère des solidarités et de la santé. PNNS4\_2019-2023.
95. Manger Bouger - Guide nutrition des enfants et ados pour tous les parents. Recommandations du PNNS pour les enfants et les adolescents.
96. Bouger M. Manger Bouger. [cité 17 oct 2023]. Manger Bouger. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/>
97. Activité physique [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
98. clepsy. Le sport et le TDAH | CléPsy [Internet]. CléPsy. 2021 [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.clepsy.fr/le-sport-et-le-tdah/>
99. Simard P. Activité physique (AP) et trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH): L'impact de l'activité physique avec ou sans médication sur le TDAH.
100. Chan YS, Jang JT, Ho CS. Effects of physical exercise on children with attention deficit hyperactivity disorder. *Biomed J.* avr 2022;45(2):265-70.
101. Sun W, Yu M, Zhou X. Effects of physical exercise on attention deficit and other major symptoms in children with ADHD: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* mai 2022;311:114509.
102. Baziar S, Aqamolaei A, Khadem E, Mortazavi SH, Naderi S, Sahebolzamani E, et al. *Crocus sativus* L. Versus Methylphenidate in Treatment of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Double-Blind Pilot Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* avr 2019;29(3):205-12.
103. Blasco-Fontecilla H, Moyano-Ramírez E, Méndez-González O, Rodrigo-Yanguas M, Martín-Moratinos M, Bella-Fernández M. Effectivity of Saffron Extract (Saffr'Activ) on Treatment for Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Clinical Effectivity Study. *Nutrients.* 28 sept 2022;14(19):4046.

104. Dr Danielle Roux, Dr Daniel Scimeca. *Precis de phyto-aroma therapie: le meilleur de la nature au service de votre sante*. ALPEN Editions 2019.
105. HorPhag Research. *Pycnogenol Cognitive Health FR 161*.
106. 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*. sept 2006;15(6):329-35.
107. 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):10-5.
108. Huile essentielle de Camomille romaine - ScienceDirect [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0515370020300690>
109. Lobstein A, Couic-Marinier F. Huile essentielle de Lavande officinale. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 avr 2017;56(565):57-60.
110. Lobstein A, Marinier F. Huile essentielle de Citron. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 déc 2016;55(561):57-60.
111. Friedmann TS. ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD).
112. Swanson JM. SNAP-IV 26 - ÉCHELLE D'ÉVALUATION POUR LE PARENT/PROFESSEUR.
113. Keith Conners. Questionnaire evaluation Conners, 1997, parents.
114. Keith Conners. Conners enseignant version2 courte CTRS-R:S.
115. Cespharm - Méthylphénidate : une brochure pour les patients [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/actualites/Archives/Methylphenidate-une-brochure-pour-les-patients>
116. Accueil - Portail de signalement des événements sanitaires indésirables [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
117. ANSM [Internet]. [cité 28 nov 2023]. Comment déclarer si vous êtes professionnel de santé ? Formulaire de notification d'un cas d'abus et de pharmacodépendance. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/declarer-un-effet-indesirable/comment-declarer-si-vous-etes-professionnel-de-sante>

## Table des figures

### Figure 1 - Synapse dopaminergique et interactions nicotiques

Todd RD, Neuman RJ. Gene–Environment interactions in the development of combined type ADHD: Evidence for a synapse-based model. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144B(8):971-5.

### Figure 2 - Age d'atteinte de l'épaisseur corticale maximale chez les enfants atteints de TDAH par rapport aux enfants au développement typique

Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 4 déc 2007;104(49):19649-54.

### Figure 3 - Probabilité d'activation des lobes cérébraux chez les patients TDAH versus témoins.

Paloyelis Y, Mehta MA, Kuntsi J, Asherson P. Functional MRI in ADHD: a systematic literature review. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 1 oct 2007;7(10):1337-56.

### Figure 4 - Transfert de la signalisation des cellules dopaminergiques aux signaux et comportements prédictifs.

Research Review: Dopamine transfer deficit: a neurobiological theory of altered reinforcement mechanisms in ADHD - Tripp - 2008 - *Journal of Child Psychology and Psychiatry* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://acamh.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-7610.2007.01851.x>

## Résumé

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), souvent réduit au terme "hyperactivité" ou à des enfants turbulents, est un trouble complexe et difficile à diagnostiquer. (1) La prévalence mondiale du TDAH varie entre 2 et 7%, avec une augmentation des estimations de prévalence depuis la fin du 20e siècle. (2)

Qu'elle soit médicamenteuse ou non, la prise en charge du TDAH dans sa globalité est essentielle pour les patients. Le méthylphénidate est le seul médicament ayant l'indication dans le traitement du TDAH. Sujet de controverse et de méfiance, ce psychostimulant est cependant de plus en plus prescrit du fait d'une augmentation du diagnostic de TDAH. Or le méthylphénidate reste encore méconnu par un grand nombre de professionnels de santé, dont fait partie le pharmacien.

Cette thèse a pour but de comprendre la physiopathologie du TDAH ainsi que les risques inhérents à ce trouble. Puis nous verrons les mécanismes d'action du méthylphénidate afin de comprendre la place qu'il a dans la prise en charge des enfants atteints de TDAH. Cette thèse a également pour objectif d'aider le pharmacien dans sa pratique: lorsqu'il rencontre des patients atteints de TDAH et lors de la délivrance de ce médicament. Pour qu'il soit en mesure d'apporter des conseils pratiques, que ce soit sur le trouble ou sur son traitement. (1)

## Résumé

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), souvent réduit au terme "hyperactivité" ou à des enfants turbulents, est un trouble complexe et difficile à diagnostiquer. (1) La prévalence mondiale du TDAH varie entre 2 et 7%, avec une augmentation des estimations de prévalence depuis la fin du 20e siècle. (2)

Qu'elle soit médicamenteuse ou non, la prise en charge du TDAH dans sa globalité est essentielle pour les patients. Le méthylphénidate est le seul médicament ayant l'indication dans le traitement du TDAH. Sujet de controverse et de méfiance, ce psychostimulant est cependant de plus en plus prescrit du fait d'une augmentation du diagnostic de TDAH. Or le méthylphénidate reste encore méconnu par un grand nombre de professionnels de santé, dont fait partie le pharmacien.

Cette thèse a pour but de comprendre la physiopathologie du TDAH ainsi que les risques inhérents à ce trouble. Puis nous verrons les mécanismes d'action du méthylphénidate afin de comprendre la place qu'il a dans la prise en charge des enfants atteints de TDAH. Cette thèse a également pour objectif d'aider le pharmacien dans sa pratique: lorsqu'il rencontre des patients atteints de TDAH et lors de la délivrance de ce médicament. Pour qu'il soit en mesure d'apporter des conseils pratiques, que ce soit sur le trouble ou sur son traitement. (1)