

ANNEE 2016

N°

Mélatonine et troubles du sommeil chez l'enfant avec retard psychomoteur. Une étude rétrospective en Bourgogne.

THESE

présentée à l'U.F.R des Sciences de Santé de Dijon Circonscription Médecine

soutenue publiquement le 14 juin 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Mireille YUAN

Née le 13 avril 1986

A Jilin en Chine

Thèse dirigée par Dr Sébastien GAY

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toute contrefaçon, tout plagiat ou toute reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

ANNEE 2016

N°

Mélatonine et troubles du sommeil chez l'enfant avec retard psychomoteur. Une étude rétrospective en Bourgogne.

THESE

présentée à l'U.F.R des Sciences de Santé de Dijon Circonscription Médecine

soutenue publiquement le 14 juin 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Mireille YUAN

Née le 13 avril 1986

A Jilin en Chine

Thèse dirigée par Dr Sébastien GAY

Année Universitaire 2015-2016

au 1^{er} Mai 2016

Doyen :

1er Assesseur :

Assesseurs :

M. Frédéric HUET

M. Yves ARTUR

Mme Laurence DUVILLARD

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

M. Marc MAYNADIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	BEDENNE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Charles	BENAIM	Médecine physique et réadaptation
			(Mise à disposition pour convenances personnelles jusqu'au 31/10/2016)
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	BESANCENOT	Médecine interne
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
Mme	Claire	BONITHON-KOPP	Thérapeutique
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale.
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
M.	François	BRUNOTTE	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Philippe	CAMUS	Pneumologie
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Maurice	GIROUD	Neurologie

M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
M.	Patrick	HILLON	Thérapeutique
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Denis	KRAUSE	Radiologie et imagerie médicale
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Philippe	MAINGON	Cancérologie-radiothérapie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Eric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
M.	Jean-Raymond	TEYSSIER	Génétique moléculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGES	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE D'URGENCE

M.	Bruno	MANGOLA	(du 01/05/2016 au 14/11/2016)
----	-------	----------------	-------------------------------

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Frédéric	MICHEL	(surnombre du 20/10/2015 au 31/08/2019)
M.	Roger	BRENOT	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Marc	FREYSZ	(surnombre jusqu'au 31/08/2016)
M.	Philippe	ROMANET	(surnombre du 10/07/2013 au 31/08/2016)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	André	PECHINOT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/09/2011 au 31/08/2017)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M	Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	François	MARTIN	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Patricia	MERCIER	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Catherine	AUBRY	Médecine Générale
M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire
Mme	France	MOUREY	Sciences et techniques des activités physiques et sportives

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président du Jury :

Pr Frédéric HUET

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Membres du Jury :

Pr Maurice GIROUD

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Pr Christel THAUVIN

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Dr Sébastien GAY

Praticien Hospitalier

REMERCIEMENTS

A mon président de jury, monsieur le professeur HUET, et à mes juges, monsieur le professeur GIROUD et madame le professeur THAUVIN,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et je vous en suis très reconnaissante. J'espère que vous avez pris plaisir à la lecture de la thèse et que vous apprécierez la présentation orale. Veuillez trouver ici, l'expression de mon plus grand respect.

A mon directeur de thèse, le docteur Sébastien GAY,

Un grand merci pour m'avoir proposé ce sujet passionnant. Je te suis également très reconnaissante pour ta disponibilité et pour tes conseils avisés tout au long du travail. Je te souhaite le meilleur pour la suite et de nombreuses autres thèses à encadrer !

Aux pédiatres qui ont participé au recrutement des enfants et qui m'ont aidé pour le recueil de données, Dr Alice MASUREL, Dr Véronique DARMENCY, Dr Muriel BARAT et Dr Mondher CHOUCANE,

Je vous remercie pour votre temps et pour votre investissement. J'espère que vous apprécierez le travail et qu'il vous sera informatif. Veuillez trouver ici, l'expression de ma reconnaissance et de ma sincère considération.

A monsieur Philippe d'ATHIS,

Un grand merci pour votre aide sur les analyses statistiques, pour votre disponibilité et surtout votre patience ! J'ai beaucoup appris lors de nos échanges et je vous en suis très reconnaissante.

A Florent, ma moitié,

Merci pour ton soutien, tes conseils toujours très justes, ta patience et simplement ta présence rassurante, dans les bons moments comme dans ceux difficiles. Je t'aime fort !

A Claire DURAND et Geneviève EYDALEINE,

Un grand merci pour votre aide dans la relecture. Vos remarques pertinentes m'ont permis d'améliorer le travail et je vous en suis très reconnaissante.

A ma famille et mes chers amis,

La route fut longue et parfois difficile. Il y a eu de bonnes années et puis il y a eu ces années de doutes. Beaucoup de remises en questions et d'incertitudes. Malgré les aléas de la vie, vous avez été là pour moi, chacun à sa manière et toujours avec bienveillance. J'ai apprécié tous les moments que nous avons partagés, tous sans exception, car je me rends compte maintenant que c'est ce qui m'a permis d'avancer et de devenir celle que je suis maintenant, une personne extrêmement heureuse... Merci.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	10
ABREVIATIONS	11
LA MELATONINE.....	12
I. LE METABOLISME DE LA MELATONINE	12
II. REGULATION DE LA SYNTHÈSE DE MELATONINE	14
III. LES RECEPTEURS A LA MELATONINE.....	15
IV. LES EFFETS D'UN APPORT EXOGENE DE MELATONINE	16
V. LES PROPRIETES DE LA MELATONINE	16
VI. UTILISATIONS THERAPEUTIQUES ET LEGISLATION.....	18
VII. TOLERANCE ET TOXICITE	19
LES TROUBLES DU SOMMEIL DE L'ENFANT AVEC RETARD PSYCHOMOTEUR	21
I. LE SOMMEIL DE L'ENFANT	21
II. INSOMNIE CHEZ L'ENFANT « SAIN »	23
III. PARTICULARITES DES TROUBLES DU SOMMEIL CHEZ L'ENFANT AVEC RETARD DE DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR	25
IV. LES TROUBLES DU RYTHME CIRCADIEN CHEZ L'ENFANT AVEC RETARD DE DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR	27
ETUDE : MELATONINE ET INSOMNIE CHEZ L'ENFANT AVEC RETARD PSYCHOMOTEUR. UNE ETUDE RETROSPECTIVE EN BOURGOGNE.	30
I. INTRODUCTION.....	30
II. MATERIEL ET METHODE.....	31
III. RESULTATS DE L'ETUDE.....	32
1- <i>Nombre de participants à l'étude</i>	32
2- <i>Caractéristiques de la population</i>	32
3- <i>Résultat pour l'objectif principal</i>	35
4- <i>Résultats pour les objectifs secondaires</i>	38
IV. DISCUSSION	39
CONCLUSION.....	46
BIBLIOGRAPHIE	48
ANNEXES.....	52

ABREVIATIONS

AASM: American Academy of Sleep Medicine

AINS: Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

EEG : Electro-encéphalogramme

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Intervalle de Confiance

ICSD: International Classification of Sleep Disorders

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISI : Index de Sévérité de l'Insomnie

NSC : Noyaux Supra-Chiasmatiques

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™

RGO : Reflux Gastro-œsophagien

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil

SD : déviation standard ou écart-type

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

TED : Trouble Envahissant du Développement

LA MELATONINE

La mélatonine, surnommée « l'hormone du sommeil », a suscité beaucoup d'intérêts dans les années quatre-vingt-dix. C'était la « pilule miracle » qui permettait non seulement de mieux dormir, mais aussi paraissait-il de ralentir le vieillissement et même de soigner certaines maladies comme le cancer ! Des millions de boîtes de mélatonine ont été vendues à cette époque, notamment aux Etats-Unis où le produit était en vente libre. Depuis, les recherches scientifiques ont permis de démentir certaines croyances et nous en savons maintenant davantage sur cette intrigante molécule.

I. Le métabolisme de la mélatonine

La mélatonine a été découverte en 1958 par Aaron B. LERNER, médecin et chercheur américain. Elle a été nommée ainsi par analogie avec la mélanine du fait de ses effets sur l'agrégation de cette dernière à l'intérieur des mélanocytes des amphibiens (1).

La mélatonine est une indole-amine dont la formule chimique est le 5-méthyl-N-acétyltryptamine. Elle est synthétisée majoritairement par l'épiphyse, qui transforme la sérotonine en mélatonine via deux étapes de transformation biochimique successives (Cf. figure 1) (2,3).

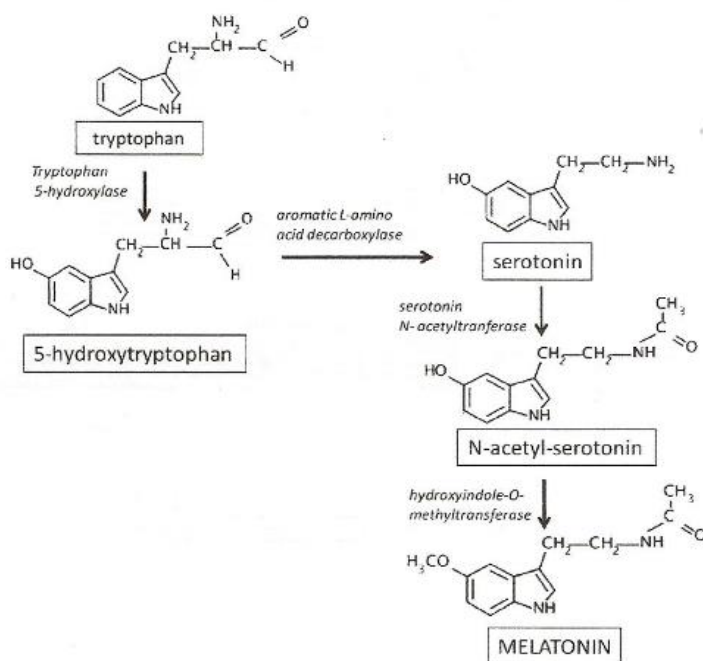


Figure 1 : métabolisme de la mélatonine

La mélatonine n'est pas stockée dans l'épiphyse, elle gagne directement la circulation sanguine où elle circule à la fois sous forme liée à l'albumine (70%) et sous forme libre (30%). C'est une molécule amphiphile que l'on retrouve de façon ubiquitaire dans divers tissus de l'organisme : par exemple le liquide céphalo-rachidien, la bile ou le stroma ovarien. Elle agit principalement comme une hormone, en interagissant à distance avec des récepteurs spécifiques sur la membrane des cellules. Elle intervient aussi en se liant sur des sites de liaison intracellulaire et en interagissant avec des molécules du cytosol. Enfin la mélatonine peut œuvrer de manière indépendante des récepteurs, par exemple quand elle agit comme capteur de radicaux libres (1).

Les taux de mélatonine sont variables au cours du nycthémère. La sécrétion évolue sur un mode circadien : elle est inhibée la journée, augmente en soirée pour atteindre un pic vers 3h du matin. Le profil de sécrétion de mélatonine est différent d'un individu à l'autre mais il est stable pour un même sujet.

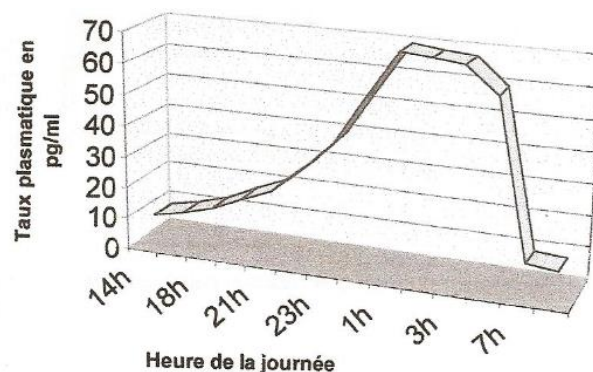


Figure 2 : cycle journalier de sécrétion de mélatonine

Le taux de mélatonine varie avec l'âge, il est nul à la naissance, augmente et acquiert un rythme circadien dans les 6 premiers mois de vie puis croît progressivement jusqu'à la puberté avant de se stabiliser. Chez la personne âgée on assiste à une diminution progressive de la sécrétion de mélatonine avec l'âge et une tendance à l'avance de phase, c'est-à-dire que la sécrétion et le pic de mélatonine surviennent plus tôt dans la soirée (4).

On peut noter que la mélatonine est produite par d'autres organes que l'épiphyse. Elle est sécrétée par exemple par la rétine, par les leucocytes ou encore par l'intestin dont la sécrétion est postprandiale avec des concentrations cent fois supérieures à celles de l'épiphyse (5,6).

La demi-vie de la mélatonine est courte, évaluée de 30 à 50 min (5). La molécule est dégradée par le foie (85%) et par le cerveau (15%). Les métabolites sont ensuite éliminés par les reins (90%) et dans les fèces (10%). Le dosage urinaire de l'aMT6S, métabolite majeur éliminé par le rein, est une technique non invasive pour évaluer la sécrétion de mélatonine (2). Il est aussi possible de doser directement le taux de mélatonine dans le plasma ou de manière moins invasive dans la salive (7).

II. Régulation de la synthèse de mélatonine

L'horloge interne située dans les noyaux supra-chiasmatiques (dans l'hypothalamus antérieur) contrôle le rythme de la mélatonine et les autres rythmes circadiens (veille/sommeil, température, cortisol, comportement alimentaire) (8).

La voie principale de régulation de la mélatonine est poly-synaptique (cf. *figure 3*). Elle démarre par l'information lumineuse via des photorécepteurs spécifiques de la rétine, les mélanopsines. Elle continue via le tractus rétino-hypothalamique jusqu'aux noyaux supra-chiasmatiques (NSC). A partir de là, l'information transite jusqu'aux noyaux para-ventriculaires de l'hypothalamus où s'effectue une régulation glutamate/gaba. Puis elle emprunte une voie de la moelle thoracique supérieure jusqu'au ganglion cervical supérieur. Le contrôle terminal vers l'épiphyse est assuré par des fibres noradrénergiques issues du ganglion cervical supérieur. Pour terminer la boucle, il existe un rétrocontrôle par la mélatonine du NSC via des récepteurs spécifiques (1,9).

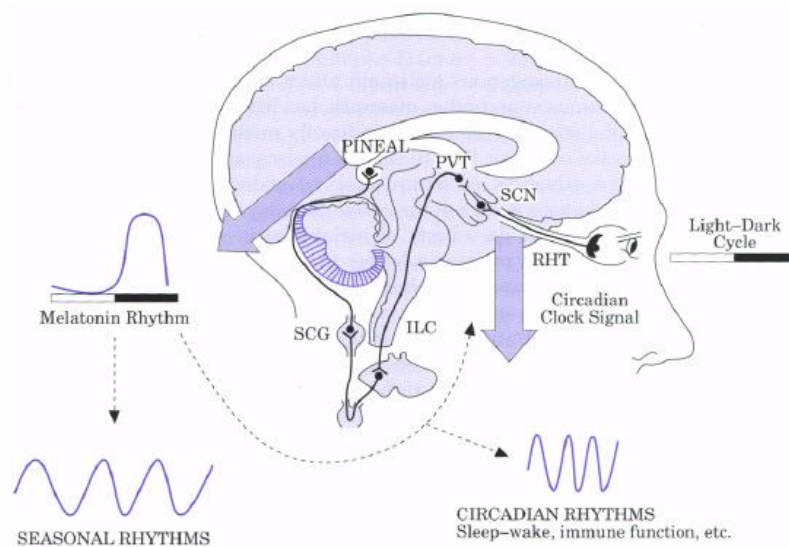


Figure 3 : régulation de la sécrétion de mélatonine

L'alternance lumière-obscurité est le principal synchroniseur du système circadien. En présence de lumière il y a une hyperpolarisation sur la voie rétino-hypothalamique qui inhibe la transmission noradrénergique et donc la sécrétion de mélatonine. Au contraire cette dernière est activée à l'approche de la nuit.

La lumière a donc un effet inhibiteur sur la mélatonine, à condition d'une durée d'exposition et une puissance suffisante. L'exposition répétée sur plusieurs jours à une lumière artificielle entraîne ainsi un décalage de la courbe de sécrétion de mélatonine : décalage vers le tard si exposition en soirée, décalage vers le tôt si exposition en tout début de matinée (cf. annexe 1).

Un certain nombre de substances et de médicaments influent la sécrétion endogène de mélatonine. Par exemple l'alcool et la caféine diminuent sa sécrétion, tout comme les bêtabloquants et les AINS. Au contraire la marijuana, les neuroleptiques ou encore les antidépresseurs l'augmentent (3,4,7).

III. Les récepteurs à la mélatonine

Il existe trois types de récepteurs membranaires à la mélatonine : MT1, MT2 et MT3. Les deux premiers sont couplés à la protéine G. Le récepteur MT3 quant à lui est caractérisé comme une quinone réductase et participe à la protection contre le stress oxydatif. Il existe aussi des récepteurs intracellulaires à la mélatonine mais il y a peu d'information sur le sujet (10,11).

Chez l'être humain, ces récepteurs à la mélatonine sont principalement localisés dans le système nerveux central, notamment au niveau du NSC ou « horloge interne ». Les autres localisations de ces récepteurs sont la rétine, les ovaires, les artères cérébrales et périphériques, le rein, le pancréas, les adipocytes et les cellules immunitaires (6,12).

Les mécanismes de signalisation de la mélatonine via les récepteurs membranaires sont extrêmement complexes et font intervenir plusieurs voies de transduction intracellulaire (1).

On constate une diminution du nombre de ces récepteurs dans les pathologies neurodégénératives (6). Un polymorphisme des récepteurs MT1 et MT2 a été associé à certaines pathologies : diabète de type 2, polyarthrite rhumatoïde, syndrome des ovaires poly-kystiques, schizophrénie (6).

IV. Les effets d'un apport exogène de mélatonine

La prise de 1 à 5 mg de mélatonine en gélule à libération immédiate va générer en 30 à 60 min un pic plasmatique de 10 à 100 fois supérieur aux taux physiologiques. La réponse est très variable d'un individu à un autre. Du fait d'une demi-vie courte, la mélatonine est rapidement éliminée (8).

Il a été mis au point des préparations de mélatonine à libération contrôlée qui génèrent un pic sanguin plus faible mais dont les concentrations restent élevées de manière prolongée.

La mélatonine a un effet chrono-biotique, c'est-à-dire que l'administration de mélatonine exogène modifie la sécrétion endogène selon une courbe de réponse de phase. Le rythme endogène est modifié différemment selon l'heure d'administration. Par exemple lorsque la mélatonine est donnée dans la soirée, il en résulte une avance de phase, alors qu'une administration le matin conduit à un retard de phase (cf. annexe 2).

V. Les propriétés de la mélatonine

Le rôle principal de la mélatonine est celui de médiateur du rythme circadien. Il permet de renseigner l'organisme sur la position de l'alternance jour/nuit afin de le mettre en phase avec l'environnement. De surcroît la mélatonine est un synchroniseur endogène des rythmes biologiques : le rythme veille/sommeil, le rythme de sécrétion de cortisol, la température corporelle, la pression sanguine, l'immunité (6).

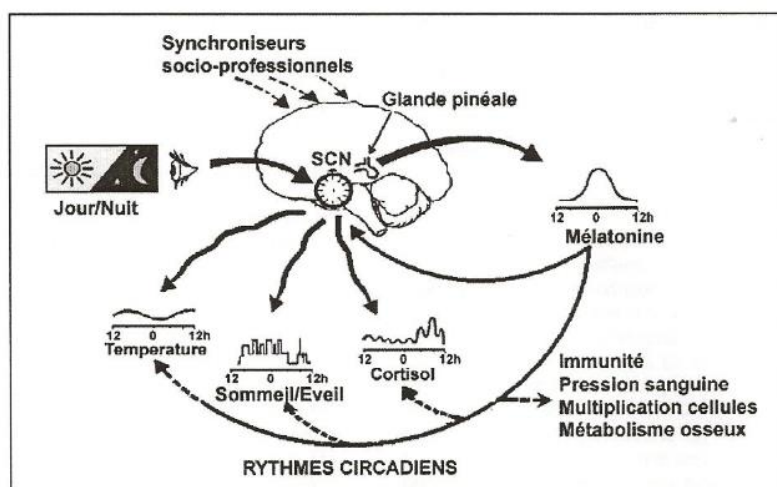


Figure 4 : la mélatonine en tant que synchroniseur circadien

Du fait de son rôle de synchroniseur du rythme circadien, plusieurs études se sont intéressées à l'efficacité de la mélatonine dans le traitement des troubles du rythme circadien (cf. annexe 3). Dans le syndrome de retard de phase, la prise de quelques milligrammes de mélatonine à libération rapide le soir permet d'avancer l'heure d'endormissement. Dans le syndrome du jet-lag, la mélatonine administrée à heure adéquate permet de surmonter l'effet du décalage horaire. Dans le syndrome du cycle veille-sommeil en libre cours décrit chez des patients aveugles, la prise quotidienne de mélatonine à petite dose permet de synchroniser l'horloge interne du patient sur un rythme de 24h. Concernant le travail posté de nuit, Les données sont moins claires (8).

Effet hypnotique de la mélatonine. A forte dose la mélatonine a un effet hypnotique inconstant qui a été rapporté par quelques auteurs et confirmé par EEG. Cet effet est non dose-dépendant, contrairement aux benzodiazépines (8). Du fait des propriétés sédatives de la mélatonine, elle est parfois utilisée en prémédication, notamment en pédiatrie pour des examens nécessitant une immobilité (ex IRM ou potentiels évoqués auditifs). Elle a aussi été utilisée en prémédication avant anesthésie générale et a permis de réduire la quantité d'anesthésiques utilisée (13,14).

Mélatonine et dépression. Les études concernant la dépression ne sont pas concluantes. Par contre la mélatonine s'avère efficace sur les troubles de l'humeur saisonniers en améliorant le sommeil et la vitalité (13).

La mélatonine, un antioxydant efficace. La mélatonine est un capteur majeur de radicaux libres, elle neutralise entre autre les plus toxiques que sont les radicaux hydroxyles et les anions peroxytrinites (1). De plus elle intervient dans la régulation d'autres enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase et le glutathion peroxydase (4,5,12). La mélatonine a une aussi action directe sur la mitochondrie permettant un meilleur fonctionnement de celle-ci et une production accrue d'ATP. Les métabolites de la mélatonine sont eux aussi de bons capteurs de radicaux libres (5,15). Du fait de ses propriétés anti-oxydatives, plusieurs études se sont intéressées à l'utilisation de la mélatonine dans des situations dites de « stress oxydatif » comme l'hémodialyse, en néonatalogie et en oncologie. Cependant il manque de données à grande échelle (4,13).

Mélatonine et système immunitaire. Le mécanisme exact de l'action de la mélatonine sur le système immunitaire n'est pas encore clair. Elle semble avoir à la fois une action pro-inflammatoire en phase aigüe avec une action sur la différenciation des lymphocytes et la production de cytokines pro-inflammatoires, mais aussi une action anti-inflammatoire en phase chronique avec inhibition des cytokines et production de lymphocytes Th2 (5). Il y a très peu d'études cliniques sur les effets de la mélatonine sur des pathologies inflammatoires et jusque-là elles ont été non concluantes (13).

Mélatonine et cancer. Il y a de nombreuses preuves indiquant que la mélatonine a des propriétés anti-carcinogènes. Les études in vitro et in vivo montrent que la mélatonine inhibe certains facteurs oncogènes comme la télomérase et stimule l'expression de protéines de l'apoptose comme la p53. Ses propriétés antiprolifératives ont été démontrées chez l'homme dans plusieurs études portant sur divers types de cancer. Cependant il manque d'études thérapeutiques à grande échelle (5,13,15). L'administration adjuvante de mélatonine lors de chimiothérapie et radiothérapie permettrait d'améliorer la réponse et d'obtenir une meilleure tolérance des traitements, du fait de son action anti-oxydative (1,5,12,13).

Mélatonine et maladies neurodégénératives. La mélatonine semble apporter une amélioration cognitive chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer mais il manque encore de données cliniques. Dans la maladie de Parkinson les données sont contradictoires, la mélatonine semblerait améliorer le sommeil mais n'aurait aucun effet sur la cognition ni sur la motricité (5,13).

Mélatonine et les autres pathologies. La mélatonine semblerait ralentir la progression de la dégénérescence maculaire et faire baisser la pression intraoculaire dans le glaucome chronique. Concernant le tube digestif, elle a des effets protecteurs sur la muqueuse digestive et semble faciliter la motilité. La mélatonine améliore l'hypertension artérielle, seule ou en association avec un antihypertenseur. Chez les patients diabétiques, elle améliore l'action des antidiabétiques oraux et lutte contre le stress oxydatif. Enfin, elle semble avoir un effet positif sur l'épilepsie et les céphalées (13).

Mélatonine chez les animaux et les plantes. Chez les animaux, la mélatonine joue un rôle dans la régulation du cycle annuel de reproduction. Il informe sur la longueur des journées et agirait sur la sécrétion des hormones gonadotropes (15).

Récemment des chercheurs ont mis en évidence la présence de mélatonine dans les plantes. Certaines variétés possèdent des concentrations plus élevées (herbes médicinales, graines, etc.). Il semblerait que la mélatonine stimule la germination et la croissance de ces dernières (15).

VI. Utilisations thérapeutiques et législation

La synthèse industrielle de la mélatonine est facile et peu coûteuse. S'agissant d'une substance naturellement présente chez de nombreux êtres vivants, un dépôt de brevet en l'état est impossible. La mélatonine n'a donc pas suscité l'intérêt immédiat des laboratoires pharmaceutiques (8).

Aux États-Unis la mélatonine a un statut de complément nutritionnel et est donc disponible en vente libre depuis 1993. L'American Academy of Sleep Medicine (AASM) recommande sa prise dans le traitement de la plupart des troubles du rythme circadien, associée ou non à de la lumineothérapie (16).

En France la mélatonine est classée sur liste II des substances vénéneuses. Une forme à libération prolongée, le Circadin®, a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2008 dans l'insomnie primaire des sujets de plus de 55 ans. Cependant, d'après la Haute Autorité de Santé (HAS) le service médical rendu est faible dans cette indication et elle n'est donc pas remboursée (17).

Le Circadin® fait l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) depuis novembre 2014 pour le traitement du trouble du rythme veille-sommeil chez l'enfant de plus de 6 ans qui souffre d'une pathologie spécifique: syndrome de Rett, syndrome de Smith Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse de Bourneville et trouble envahissant du développement. La sécurité sociale prend en charge un forfait de 500€ par an dans le cadre de cette RTU (18).

La mélatonine a obtenu en 2011 l'autorisation d'être vendu en tant que complément alimentaire par l'autorité européenne de sécurité de l'aliment, l'EFSA. Elle est recommandée à la dose de 1mg pour réduire le temps d'endormissement et elle est recommandée à une dose de 0.5 à 5mg pour atténuer les effets du décalage horaire (19,20).

Il a été développé des agonistes des récepteurs à la mélatonine : le Rameltéon et l'Agomélatine. Ils ont une affinité plus élevée pour les récepteurs MT1 et MT2 des noyaux supra-chiasmatiques et une demi-vie plus longue. L'Agomélatine (Valdoxan®) est indiquée dans le traitement de la dépression, elle a obtenue l'AMM en France (laboratoire Servier). Le Rameltéon est commercialisé aux USA comme hypnotique. Il existe des doutes quant à leur toxicité à long terme (6).

VII. Tolérance et toxicité

La tolérance à court terme de la mélatonine est très bonne contrairement aux sédatifs classiques. Les effets secondaires les plus communément rapportés sont : nausée, diarrhée, céphalées, sensation de vertige, somnolence et prurit. Dans la majorité des études, leurs fréquences n'étaient pas beaucoup plus élevées que le placebo. Aucun effet secondaire grave n'a été noté, même en cas d'ingestion de fortes doses (8,21–24).

Concernant la toxicité à long terme, plusieurs études de patients ayant pris de la mélatonine sur plusieurs années n'ont pas montré d'effets secondaires graves. Cependant il manque de données à

grande échelle et aucune étude n'a été réalisée sur la tolérance de la mélatonine au-delà de quatre ans de traitement (23,25,26).

Un doute persiste sur une toxicité à long terme sur la spermatogenèse (8). Des expérimentations sur des rats ont montré un défaut de maturation sexuelle chez les descendants de rats ayant reçu de la mélatonine pendant la gestation (24).

Dans les études thérapeutiques à grande échelle effectuées avec la mélatonine à libération prolongée, il n'existait pas de sevrage ni d'insomnie de rebond, contrairement aux hypnotiques classiques (25,27).

Peu de données sont disponibles concernant les interactions médicamenteuses. La mélatonine est métabolisée par les cytochromes hépatiques, notamment le CYP1A. On peut donc extrapoler qu'il y a potentiellement des interactions avec les inhibiteurs ou inducteurs du CYP1A comme la carbamazépine et le fluvoxamine. Certains médicaments influent directement sur la sécrétion de mélatonine, par exemple les bêtabloquants et les AINS diminuent sa sécrétion alors que les antidépresseurs et les neuroleptiques l'augmentent (3,7,28).

Les études sur animaux n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la mélatonine. Actuellement la mélatonine est déconseillée chez la femme enceinte (24).

LES TROUBLES DU SOMMEIL DE L'ENFANT AVEC RETARD PSYCHOMOTEUR

I. Le sommeil de l'enfant

Le sommeil est une fonction vitale de l'organisme. Une étude américaine a montré qu'une privation totale de sommeil chez les rats aboutit automatiquement au décès dans un délai de trois semaines environ. Chez l'homme il semblerait qu'il y ait un lien entre privation de sommeil et incidence accrue de pathologie comme l'obésité, l'hypertension artérielle et certains troubles neuropsychiatriques (29,30).

Les différentes phases du sommeil. Quand un sujet dort, son sommeil évolue à travers différentes phases successives. Un cycle de sommeil est composé de l'enchaînement de deux états de sommeil : le **sommeil lent** et le **sommeil paradoxal**. Le sommeil paradoxal correspond à ce que les anglo-saxons dénomment « Rapid Eye Movement Sleep » du fait de l'existence de mouvements oculaires rapides. C'est pendant le sommeil paradoxal que nous rêvons. Le sommeil lent quant à lui peut être découpé en trois ou quatre stades selon les nomenclatures. Les premiers stades correspondent aux différents degrés du sommeil lent léger et le dernier stade correspond au sommeil lent profond, le sommeil dit réparateur. Pendant une nuit de sommeil plusieurs cycles s'enchaînent, chaque cycle dure environ 90-120 min. On note qu'il y a une plus grande quantité de sommeil lent profond en première partie de nuit et plus de sommeil paradoxal en fin de nuit (29).

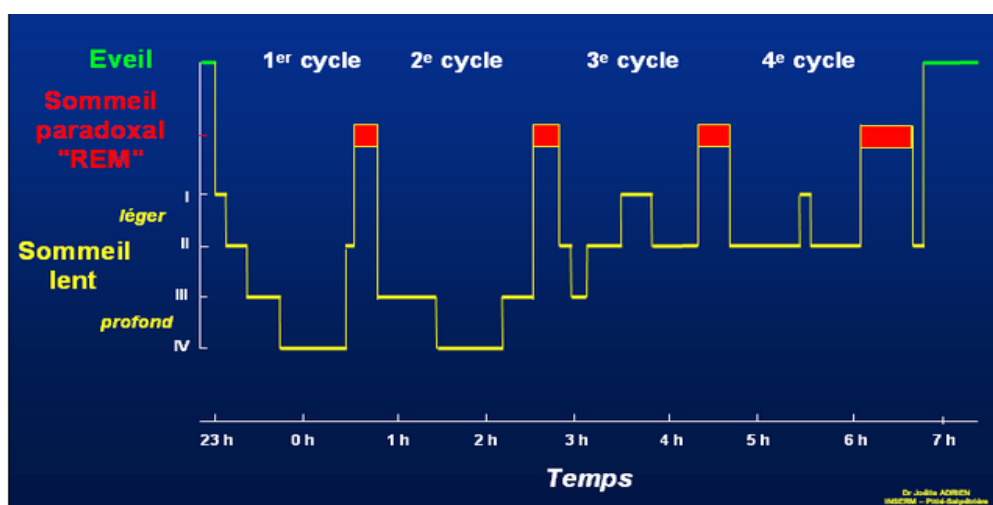


Figure 5 : Hypnogramme d'une nuit de sommeil normal.

La régulation veille-sommeil est un processus extrêmement complexe. Elle se fait au niveau du système nerveux central, grâce à l'interaction constante d'un réseau de neurones répartis de l'hypothalamus au bulbe rachidien. Ce système de régulation implique plusieurs neurotransmetteurs dont l'acétylcholine (Ach), l'histamine (HA), la noradrénaline (NA), la sérotonine (5-HT) et l'adénosine (AD).

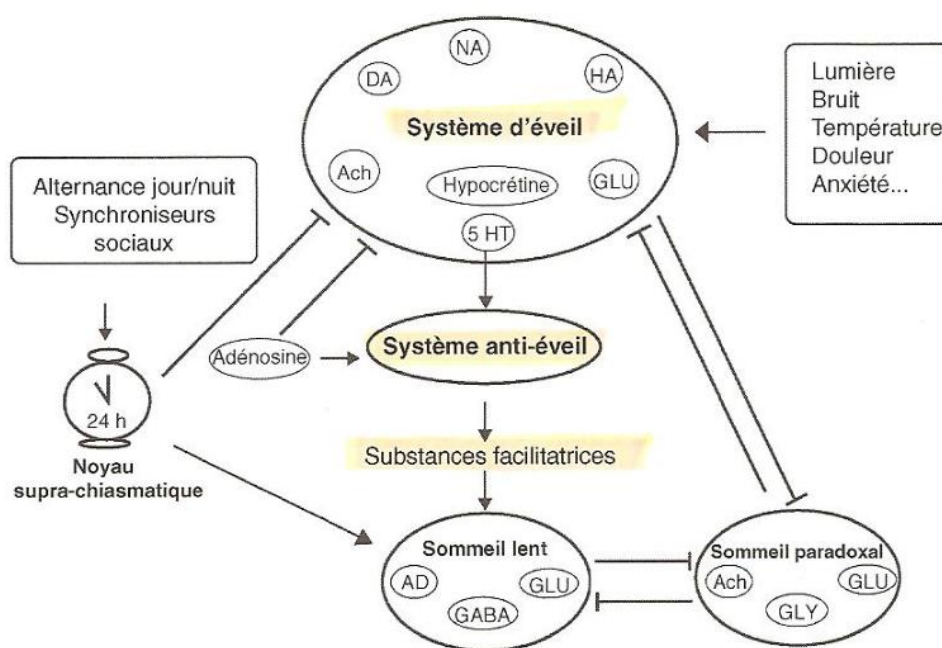


Figure 6 : Régulation veille – sommeil.

Pour simplifier, il y a deux modes de régulation qui œuvrent en synergie : la **régulation homéostatique** et la **régulation circadienne**. Sur le mode homéostatique, lorsque le sujet est en éveil, il y a une accumulation de substances facilitatrices du sommeil et de substances inhibitrices de l'éveil. Plus le sujet reste longtemps éveillé, plus la quantité de ces substances est importante. C'est elles qui vont permettre, à un moment défini par l'horloge interne, de faciliter l'induction du sommeil et d'en définir certaines caractéristiques (ex la quantité de sommeil lent profond dépend de la durée de l'éveil qui précède) (29,31). Le cerveau doit être capable de diminuer la perception des stimuli extérieurs (ex bruits) pour maintenir le sommeil durant la nuit (7).

L'horloge interne et rythmes circadiens. Notre horloge biologique est située au niveau **du noyau supra-chiasmatique**. Initialement programmée sur un rythme d'environ 25h, elle est en fait synchronisée avec le monde extérieur grâce aux donneurs de temps. La fonction de l'horloge interne est de synchroniser les fonctions de l'organisme à l'environnement extérieur. Les principaux rythmes circadiens chez l'homme sont le rythme veille-sommeil, la sécrétion de cortisol, la sécrétion d'hormone de croissance et la température corporelle.

Quels sont les donneurs de temps ? Le principal donneur de temps est **l'alternance jour-nuit** ou plus précisément l'alternance lumière-obscurité perçue par la rétine. Chez le nourrisson les interactions avec sa maman sont fondamentales, puis plus grand, ce sont les interactions sociales dans leur ensemble qui vont rythmer les journées. Par exemple on peut citer l'école et les activités en journée, ainsi que les repas pris à heure régulière.

Développement du sommeil chez le nourrisson et l'enfant. A la naissance, le nourrisson connaît deux états de sommeil qui sont **le sommeil calme et le sommeil agité**. Ce sont des équivalents du sommeil lent et du sommeil paradoxal chez l'adulte. **Le cycle de sommeil est plus court**, environ 50-60 min, et l'endormissement se fait en sommeil agité. Le nouveau-né dort beaucoup et son rythme veille-sommeil n'est pas encore inscrit sur un mode nycthéméral, c'est-à-dire qu'il va indifféremment enchaîner des moments d'éveil à un ou plusieurs cycles de sommeil tout au long de la journée. Grâce à ses interactions avec le monde extérieur, notamment avec sa maman et la lumière du jour, le nourrisson va rapidement caler son rythme de sommeil sur un mode circadien dans les six premiers mois de vie. On dit alors qu'il « fait ses nuits ». Ensuite les caractéristiques de son sommeil vont progressivement évoluer pendant les six premières années de vie pour devenir comparables à celles de l'adulte. La durée journalière de sommeil diminue progressivement au cours de la croissance.

A l'adolescence on note une diminution de la quantité de sommeil profond, une hypersomnie diurne physiologique et modérée ainsi qu'une tendance au retard de phase.

II. Insomnie chez l'enfant « sain »

L'insomnie se définit comme un trouble répété de l'initiation, de la maintenance et/ou de la qualité du sommeil, aboutissant à une altération du fonctionnement diurne de l'enfant et/ou de la famille, et cela malgré des conditions de sommeil à priori optimales (32,33).

Les difficultés de sommeil sont fréquentes chez l'enfant. Elles touchent 25% à 50% des enfants de moins de 5 ans et 16% à 27% des enfants d'âge scolaire. Dans la majorité des cas elles sont transitoires

et font parties du développement normal de l'enfant. La morbidité est liée aux répercussions sur le comportement de l'enfant, ses capacités cognitives et sur son métabolisme. Très souvent la qualité de vie des parents est également impactée (32,34).

Chez l'enfant, **70% à 80% des insomnies sont d'origine comportementale**. Soit parce que l'enfant n'a pas appris à s'endormir seul, soit parce que les parents n'ont pas su poser des limites ou soit par excès de stimulations (ex télévision, ordinateur). De plus il existe très souvent une non-concordance entre le sommeil de l'enfant et le rythme de sommeil exigé par les parents et l'école (32).

Les insomnies secondaires à une cause médicale sont rares. Elles sont le plus souvent dues à une pathologie organique entraînant une douleur ou des symptômes nocturnes (ex RGO, eczéma, jambes sans repos). Très rarement l'insomnie peut s'inscrire dans le cadre d'une pathologie psychiatrique ou neurologique.

Il existe plusieurs outils pour explorer le sommeil. Le plus facile d'accès est **l'agenda du sommeil**, à remplir par les parents ou l'adolescent. Il permet de recueillir d'une manière très simple des informations sur les habitudes et rythmes de sommeil de l'enfant. En cas de doute, il peut être complété par **une actimétrie**. Un actimètre se présente sous la forme d'un bracelet et permet d'enregistrer les mouvements corporels. Enfin dans certaines situations, notamment quand on suspecte une pathologie organique, il peut être nécessaire de réaliser un bilan complet et approfondi en laboratoire, c'est la **polysomnographie**. Elle permet d'enregistrer tous les paramètres physiologiques du sommeil, le tout couplé à un enregistrement vidéo (29).

Sur le plan thérapeutique, dans la majorité des cas, une prise en charge comportementale suffit à résoudre rapidement les problèmes de sommeil. Elle consiste en **l'instauration d'une bonne hygiène de sommeil** en appliquant quelques règles simples : régulariser l'heure du lever, réorganiser la sieste et la nuit selon l'âge, instituer un rituel du coucher. Il est primordial d'éviter les stimulations, de supprimer l'alimentation nocturne et d'instaurer un environnement adéquat (chambre au calme, bon couchage et bonne température). Parfois il est nécessaire de réapprendre à l'enfant à s'endormir seul avec l'aide d'une **thérapie cognitivo-comportementale** (35).

Dans quelques rares cas un traitement médicamenteux peut être nécessaire. Il doit être systématiquement accompagné d'une prise en charge comportementale et doit être le plus court possible. Les antihistaminiques sont souvent choisis en première intention pour leur tolérance acceptable.

III. Particularités des troubles du sommeil chez l'enfant avec retard de développement psychomoteur

Le retard de développement psychomoteur se définit comme une anomalie de la croissance et du développement du système nerveux central de l'enfant. Il peut être le résultat de pathologies variées : pathologies métaboliques, génétiques ou infectieuses par exemple. Concernant les troubles du sommeil chez cette population d'enfants, nous possédons malheureusement **peu d'études de grande échelle et de méthodologie adaptée** (36).

Les troubles du sommeil sont plus fréquents dans cette population que dans la population générale, leur fréquence varie de 13 à 88% selon les études. Ils sont aussi globalement **plus sévères et plus souvent chronicisés** (34,37–39). Deux facteurs semblent fortement influencer sur la fréquence et la sévérité des troubles du sommeil chez ces enfants : **la profondeur du handicap et l'étendue des lésions cérébrales** (40,41).

La pathogénie des troubles du sommeil de l'enfant porteur d'une pathologie cérébrale est souvent **multifactorielle**. Elle va dépendre de l'étendue des lésions cérébrales et notamment si les lésions touchent ou non les centres de régulation du sommeil. L'existence d'un déficit neurosensoriel associé aggrave souvent le tableau : les enfants malvoyants présentent plus souvent un rythme veille-sommeil dit « en libre cours » ; de manière plus générale, un enfant qui perçoit moins bien son environnement, et donc les « donneurs de temps », aura plus de difficulté à synchroniser son sommeil sur ce dernier (29,34).

Ces enfants prennent parfois plusieurs médicaments, dont certains peuvent induire ou aggraver des troubles du sommeil (ex bêtabloquant, méthylphénidate, antiépileptiques) (29).

La prévalence des **insomnies d'origine médicale** est plus élevée. On note une fréquence accrue de syndrome d'apnée du sommeil, notamment chez les enfants atteints de trisomie 21 et chez ceux atteints d'une pathologie neuromusculaire (39). Il existe souvent une comitativité associée, des troubles digestifs, comme la constipation et le RGO, qui sont aggravés par l'alitement ; plus de douleur musculo-squelettiques et d'incontinence (42). L'existence conjointe de troubles anxieux et/ou dépressifs aggrave les troubles du sommeil (36). Enfin les parents ont tendance naturellement à surprotéger l'enfant, du fait de son handicap, ce qui aggrave le conditionnement anormal à l'endormissement (29,37).

L'insomnie peut faire partie intégrante de la pathologie en elle-même. Par exemple les enfants atteints du syndrome d'Angelman ont un besoin en sommeil très réduit, dans le syndrome de Prader-Willi il

existe une hypersomnie diurne de type narcolepsie. Les enfants atteints du syndrome de Rett développent peu à peu un trouble du rythme circadien de type irrégulier avec déstructuration complète du cycle veille-sommeil (36,40). Vous trouverez en annexe 4 un descriptif des pathologies rares suscitées.

L'exploration du sommeil présente certaines particularités chez les enfants avec retard de développement psychomoteur. L'actimétrie est souvent mal tolérée et peut devenir plus difficile d'interprétation (ex artéfacts secondaires à des myoclonies ou une spasticité musculaire). Sur le tracé d'électroencéphalographie de la polysomnographie, on notera des déviations par rapport à l'enfant normal: l'activité de fond est souvent diminuée ; il peut y avoir des décharges épileptiques, des anomalies dues aux lésions cérébrales. Certaines études ont montré qu'il existait une réduction du sommeil paradoxal ou « REM Sleep » chez ces enfants. L'avenir est à la polysomnographie à la maison, sans fils et moins invasive, pour une meilleure tolérance. Malgré la difficulté des explorations, il est primordial d'obtenir un diagnostic exact chez ces patients lourds, qui ont souvent déjà une prise en charge complexe (8, 11, 14).

Sur le plan thérapeutique, le déficit intellectuel et les difficultés de communication peuvent rendre l'apprentissage d'une bonne hygiène de sommeil plus difficile. La mise en place d'une thérapie comportementale est parfois plus compliquée, bien que les résultats restent positifs **(36,37)**. **Le recours au traitement médicamenteux est nettement plus fréquent.** Des études à large échelle montrent que 5.3% à 7.9% des enfants avec retard mental prennent des somnifères et 24.5% à 28.5% des médicaments sédatifs (39).

Les médicaments utilisés proviennent de multiples classes pharmaceutiques : antihistaminiques, antidépresseurs tricycliques, benzodiazépines, somnifères, neuroleptiques sédatifs, certains antiépileptiques. Aucun de ces médicaments n'a été validé chez l'enfant pour le traitement de l'insomnie. Leur prescription est réservée aux spécialistes et doit faire l'objet d'un suivi rigoureux du fait des nombreux effets secondaires et interactions possibles (34).

La mélatonine a suscité un engouement par les pédiatres ces dernières années car contrairement aux molécules précitées elle a l'avantage d'être très bien tolérée à court terme (23).

Une note particulière sur **la luminothérapie** qui est efficace dans certains troubles du rythme circadien, d'autant plus que ces enfants sont naturellement peu exposés à la lumière (29,39).

Le sommeil de l'enfant a un impact majeur sur celui de ses parents, ainsi que sur leur état de santé. Les études montrent que les parents d'enfants qui dorment mal souffrent plus souvent de dépression, de stress et de problèmes conjugaux (24,36). Bien que les troubles du sommeil soient fréquents chez

les enfants avec retard psychomoteur, ils sont malheureusement sous-diagnostiqués. Leur prise en charge est plus difficile. Pourtant le bénéfice est potentiellement majeur, sur les capacités neurocognitives de ses enfants déjà déficitaires et sur la qualité de vie de parents déjà lourdement sollicités (24,39).

IV. Les troubles du rythme circadien chez l'enfant avec retard de développement psychomoteur

La fréquence des troubles du rythme circadien (cf. annexe 3) est accrue chez les enfants avec retard psychomoteur par rapport aux enfants « sains » (24). Les lésions cérébrales peuvent toucher les centres du sommeil, mais aussi les fonctions neurosensorielles qui permettent de percevoir les « donneurs de temps ». Par ailleurs **ces enfants reçoivent naturellement moins de donneurs de temps** : moins d'exposition à la lumière, moins de stimulations et d'activités sociales, parfois nutrition entérale en continu au lieu de repas rythmés dans la journée. (7,29,42). Malheureusement il y a encore très peu d'études qui s'intéressent spécifiquement aux troubles du rythme circadien chez cette population d'enfants (41).

Une **sécrétion anormale de la mélatonine** a été mise en évidence dans plusieurs pathologies : dans le syndrome de Smith Magenis il existe une inversion nyctémérale avec une sécrétion de mélatonine en journée ; dans les troubles envahissants du développement (TED) le taux de mélatonine sécrétée est anormalement plus bas ; chez les enfants atteints du syndrome de l'X fragile le taux de mélatonine est anormalement haut (23,24,36).

La variété des troubles du rythme circadien chez les enfants avec retard psychomoteur est plus large que dans la population d'enfants sains. Le retard de phase et le rythme veille-sommeil irrégulier sont les anomalies les plus fréquentes. Les difficultés à l'endormissement sont présentes dans 51% des cas et les réveils nocturnes prolongés chez 67% des enfants. L'avance de phase isolée et le rythme en libre cours sont plus rares (7,37,41).

Le retard de phase peut être favorisé par certaines conditions inhérentes à la pathologie, par exemple l'anxiété chez les enfants avec un TED ou l'hyperactivité chez les enfants avec un TDAH. La mélatonine est recommandée par l'Académie Américaine du Sommeil (AASM), elle peut être associée à une luminothérapie. Le schéma complet comprend une administration de mélatonine le soir et une séance de luminothérapie le matin, le but recherché étant d'avancer le rythme de l'horloge biologique. Une

autre option thérapeutique est la chronothérapie, qui consiste à retarder tous les jours l'heure du coucher de quelques heures, pour arriver à se caler sur l'heure désirée de coucher (16,41).

Le rythme veille-sommeil irrégulier ou « sommeil fragmenté » correspond à une dysfonction de l'horloge interne avec une absence de consolidation sur le mode circadien de 24h. Les sujets qui souffrent de cette anomalie présentent plusieurs épisodes de veille et de sommeil s'enchaînant de façon anarchique sur le nycthémère. Leur sommeil ressemble un peu à celui du nouveau-né qui « ne fait pas encore ses nuits ». Le traitement par mélatonine peut être efficace et restaurer un cycle de veille-sommeil calé sur 24h dans la plupart des cas. Il peut être associé à une lumbinothérapie en journée (16,31).

Le rythme veille-sommeil en libre cours ou « free running » est rare. Il est retrouvé dans sa forme isolée chez les enfants souffrant de cécité totale, dont la rétine ne perçoit plus la lumière. Le rythme de l'horloge biologique prend alors le dessus avec une durée d'environ 25h par cycle, ainsi l'enfant décale progressivement son heure de coucher et de réveil vers le tard. A noter que les enfants malvoyants dont la rétine perçoit toujours la lumière ne présentent pas ce problème (31). La mélatonine administrée à heure fixe et adéquate est efficace sur le « free running » et est recommandée par l'AASM (16).

Dans le **syndrome de Smith Magenis**, il existe une inversion nyctémérale de la sécrétion de mélatonine avec un pic de sécrétion en journée. Le traitement consiste en l'administration d'un bêtabloquant le matin pour inhiber la sécrétion de mélatonine endogène et l'administration de comprimé(s) de mélatonine à libération prolongée le soir. Les résultats sont prometteurs et il y a actuellement une RTU en France (36).

Le syndrome de Rett est une maladie génétique rare liée à l'X. Après un développement psychomoteur normal la première année, apparaît rapidement une régression, avec un tableau clinique et une évolution typique. Il s'installe de manière quasi systématique un trouble du sommeil de type « sommeil fragmenté ». Plusieurs études reportent des résultats positifs avec la mélatonine, elle fait actuellement l'objet d'une RTU pour cette pathologie (36).

Les études s'intéressant au TED sont plus nombreuses. Certaines études ont mis en évidence, chez une petite proportion d'enfants, des anomalies sur le gène d'une enzyme nécessaire à la production de la mélatonine ainsi que des mutations sur les gènes des récepteurs à la mélatonine. D'autres travaux montreraient une relation entre le taux anormalement bas de mélatonine et la sévérité des symptômes autistiques. Une méta-analyse des études thérapeutiques montre une efficacité de la mélatonine pour améliorer les troubles du sommeil dans le TED (23,43). La Haute Autorité de santé a

publié en mars 2012 des recommandations sur le sujet : les experts conseillent l'utilisation de la mélatonine dans le traitement des troubles du sommeil, si ces derniers dégradent sévèrement les capacités d'apprentissage ou la qualité de vie de l'enfant et de son entourage (44).

ETUDE : MELATONINE ET INSOMNIE CHEZ L'ENFANT AVEC RETARD PSYCHOMOTEUR. UNE ETUDE RETROSPECTIVE EN BOURGOGNE.

I. Introduction

Les enfants souffrant de retard de développement psychomoteur sont particulièrement impactés par les troubles du sommeil. Ces derniers sont plus fréquents, plus sévères et plus souvent chronicisés que chez les enfants en bonne santé. Ils entraînent une dégradation des aptitudes cognitives et comportementales de l'enfant, mais aussi de sa santé physique et de celle de sa famille. La conséquence globale étant une surenchère des comorbidités de l'enfant et un surplus de charges à gérer pour les parents.

Depuis quelques années, la mélatonine est prescrite par certains médecins spécialistes dans le traitement des troubles du sommeil chez ces enfants. Elle a l'avantage d'être bien tolérée à court terme contrairement aux autres médicaments sédatifs. Les études sur le sujet sont en faveur de la mélatonine (22,23,45-48). Cependant la plupart de ces études ont été réalisées sur des faibles populations d'enfants. Malgré tout il apparait que certaines pathologies semblent particulièrement bien répondre à la mélatonine, par exemple le syndrome de Smith Magenis, le syndrome de Rett et les troubles autistiques. Elles font d'ailleurs l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en France.

L'étude la plus aboutie à l'heure actuelle est britannique et a été publiée en 2012 dans le British Medical Journal (45). C'est une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, étudiant une population de 146 enfants âgés de 3 à 16 ans. C'est à ce jour la seule étude à grande échelle de ce type. Les résultats montrent une réduction significative de la latence d'endormissement mais sans allongement cliniquement pertinent de la durée de sommeil nocturne.

Les enjeux autour de la mélatonine sont importants avec à la clé une potentielle obtention d'AMM et l'espoir d'améliorer la qualité de vie des enfants et parents concernés.

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive sur des enfants avec un retard psychomoteur ayant reçu de la mélatonine pour des troubles du sommeil. Les recherches se sont intéressées à des enfants suivis par des pédiatres en Bourgogne.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité de la mélatonine sur les paramètres du sommeil nocturne : la latence d'endormissement, la durée totale de sommeil nocturne et le nombre

de réveils nocturnes. En cas d'obtention de résultats positifs, nous avons comparé les résultats selon différents paramètres : la posologie de la mélatonine, la sévérité et le type d'insomnie, l'existence ou non d'une cécité.

Les objectifs secondaires étaient l'étude de l'impact de la mélatonine sur le comportement diurne de l'enfant et sur la santé de l'aidant principal. La tolérance à la mélatonine a aussi été analysée.

II. Matériel et méthode

Le recrutement des patients a été réalisé par l'intermédiaire des pédiatres de l'hôpital de Chalon sur Saône et du CHU de Dijon. Au total sept pédiatres ont participé au recrutement. Nous avons listé tous les enfants avec retard de développement psychomoteur qui souffraient d'une insomnie et pour laquelle de la mélatonine avait été prescrite. Aucune limite de temps n'a été posée.

Dans un premier temps, un recueil de données a été réalisé à l'aide des dossiers médicaux. Nous en avons extrait les antécédents et l'histoire médicale de l'enfant.

Un courrier a été envoyé aux parents des enfants pour leur expliquer le déroulement et les objectifs de l'étude. Ces derniers ont ensuite été contactés par téléphone. Leur accord a été vérifié oralement au début de l'entretien. Le recueil de données était ensuite réalisé au téléphone à l'aide d'un questionnaire préétabli.

Le questionnaire est présenté en annexe 5. Les questions permettaient de préciser les caractéristiques de l'insomnie, de détailler le traitement par mélatonine et d'en évaluer son impact. Nous nous sommes notamment intéressés à l'impact de ce traitement sur le sommeil nocturne de l'enfant, sur son comportement la journée et sur la santé de l'aidant principal.

Pour évaluer le degré de sévérité de l'insomnie le questionnaire d'Index de Sévérité de l'Insomnie a été utilisé (cf. annexe 6). C'est un auto-questionnaire validé en français mais pour des raisons de faisabilité ce sont les parents qui ont répondu aux questions et non l'enfant lui-même.

Concernant l'évaluation du sommeil, nous nous sommes focalisés sur l'estimation de la latence d'endormissement, le nombre de réveils nocturnes et la durée totale de sommeil nocturne. Le recueil de données étant rétrospectif, nous avons demandé aux parents d'estimer les réponses selon des tranches horaires prédéfinies.

Ont été inclus dans l'étude, tous les enfants pour qui nous avons pu récupérer toutes les données à l'entretien téléphonique.

Après l'entretien téléphonique, un second questionnaire a été envoyé aux parents, soit par voie postale, soit par e-mail, selon leur convenance. Ce second questionnaire était le module « Family Impact » du PedsQL™ (Pediatric Quality of Life Inventory). Il s'intéresse à la santé de l'aidant principal et à l'impact sur la famille des problèmes de santé de l'enfant. Le PedsQL™ étant un questionnaire américain sous brevet, nous avons obtenu l'autorisation d'utilisation auprès de la Mapi Research Trust. Il n'existait pas de version en français, nous avons donc réalisé au préalable la traduction en français des différents items (cf. annexe 7).

III. Résultats de l'étude

1- Nombre de participants à l'étude

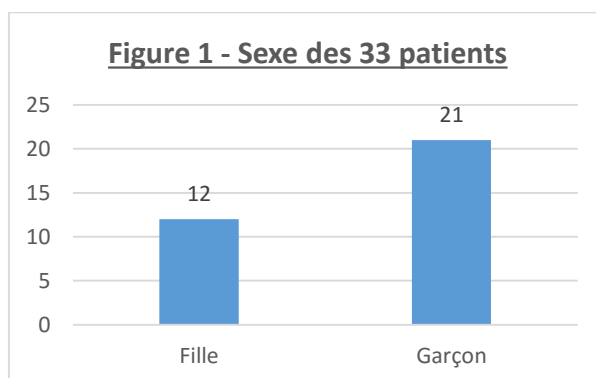
Sur les 42 patients recrutés initialement par les pédiatres, 38 ont pu être joints par téléphone. Parmi les parents contactés, un parent n'a pas souhaité participer à l'étude, un parent ne se rappelait plus des détails du traitement par mélatonine et deux parents n'avaient pas administré de manière assidue le traitement. Un patient a été exclu de l'étude car un neuroleptique avait été introduit en même temps que la mélatonine. Au final 33 parents ont complété le recueil de données.

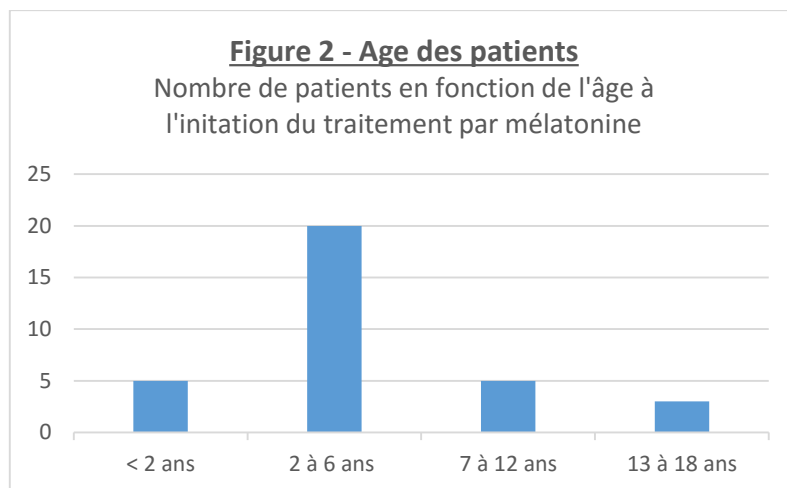
Un patient est décédé pendant l'étude. Nous avons pu récupérer toutes les données et les parents ont souhaité qu'elles soient incluses dans l'analyse.

2- Caractéristiques de la population

Les caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients

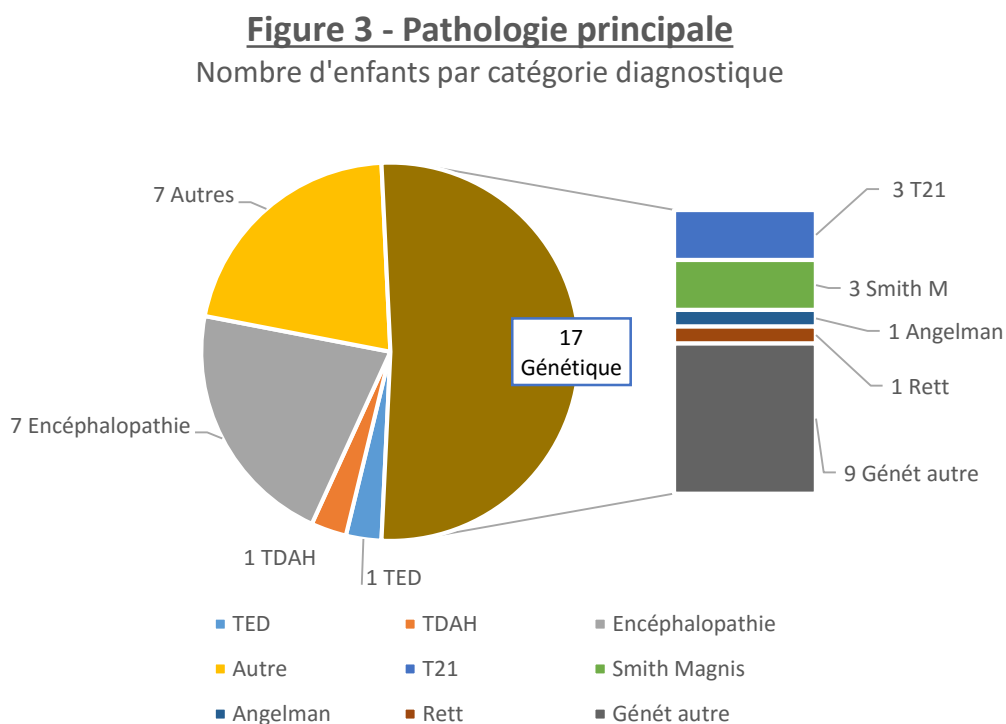
Les données démographiques des patients sont présentées sur les *figures 1 et 2*.





La médiane d'âge des enfants était de 4 ans et 72% d'entre eux avaient moins de 6 ans. Concernant le genre, 64% des enfants était de sexe masculin.

La *figure 3* représente la répartition des pathologies principales responsables du retard psychomoteur chez les 33 patients.



Les causes génétiques représentaient 51% de notre population. Parmi les patients atteints d'une maladie génétique, trois étaient atteints de trisomie 21, un patient avait un syndrome d'Angelman, trois étaient atteints d'un syndrome de Smith Magenis et un patient avait un syndrome de Rett

atypique. Dans notre étude, 7 enfants souffraient d'une encéphalopathie, secondaire à une anoxie cérébrale néonatale dans la majorité des cas. Un enfant souffrait de trouble envahissant du développement (TED) et un autre enfant de trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

Plusieurs comorbidités associées ont été dénombrées : 54% des enfants étaient épileptiques, 15% souffraient de cécité et 39% prenaient de manière quotidienne un médicament sédatif, principalement des benzodiazépines à visée antiépileptique et des neuroleptiques.

Les caractéristiques de l'insomnie :

Le type et le degré de sévérité de l'insomnie sont résumés dans le *tableau 1*. Les difficultés d'endormissement et les réveils nocturnes étaient les anomalies du sommeil les plus fréquentes et 30% des enfants présentaient conjointement ces deux anomalies. La moyenne des scores ISI était de 19, ce qui correspond à une insomnie modérée. Sur les 33 enfants de l'étude, 30% avaient un score ISI supérieur à 22, c'est-à-dire une insomnie sévère.

Tableau 1 – caractéristiques de l'insomnie des enfants

Age	< 2 ans	2 à 6 ans	7 à 12 ans	13 à 18 ans	Total
Nombre	5 (15%)	20 (61%)	5 (15%)	3 (9%)	33
Moyenne des ISI*	18.2	19.1	19.2	19.3	19
(min ; max)	(14 ; 25)	(9 ; 28)	(12 ; 24)	(18 ; 20)	(9 ; 28)
Cas avec difficultés d'endormissement	2	12	3	3	20 (61%)
Cas avec difficultés d'endormissement et réveils nocturnes	2	7	1	0	10 (30%)
Cas avec réveils nocturnes	5	14	3	0	22 (67%)
Cas avec réveils matinaux précoces	0	6	1	0	7 (21%)

*ISI : Index de Sévérité de l'Insomnie (ISI < 8 : absence d'insomnie ; ISI entre 8 et 14 : insomnie légère ; ISI entre 15 et 21 : insomnie modérée ; ISI entre 22 et 28 : insomnie sévère)

Sur les 33 patients de l'étude, dix-huit avaient déjà reçu un ou plusieurs traitements contre l'insomnie avant de commencer la mélatonine. Les classes thérapeutiques utilisées étaient en majorité l'homéopathie, les antihistaminiques et les benzodiazépines. Pour 6 patients, ces traitements ont été mal tolérés, ce qui a conduit à leur arrêt.

Les caractéristiques du traitement par mélatonine :

Dans l'ensemble des cas, la mélatonine a été administrée par voie orale à l'enfant au moment du coucher. La forme utilisée était une préparation magistrale à libération immédiate pour 79% des enfants. Parfois les parents étaient amenés à ouvrir la gélule et mélanger le contenu avec un aliment ou une boisson pour pouvoir l'administrer à l'enfant. Six enfants ont reçu le Circadin® LP qui est une forme à libération prolongée de mélatonine, et un enfant a reçu du Chronobiane® Mélatonine qui est considéré comme un complément alimentaire. Dans la majorité des cas le comprimé de Circadin LP® était broyé. Les posologies administrées variaient entre 1mg et 8 mg avec une médiane à 4mg. Pour 4 enfants il y avait une seconde prise de mélatonine dans la nuit.

La durée médiane du traitement par mélatonine était de 12 mois. Sept enfants (21%) avaient pris de la mélatonine pendant 4 années ou plus, dont un pendant 12 années.

3- Résultat pour l'objectif principal

Durée de sommeil nocturne :

Sur les 33 enfants de l'étude, la moyenne des durées de sommeil nocturne avant mélatonine était de 5.76 heures (IC 95% : 4.93 - 6.59) et la moyenne des durées de sommeil nocturne sous mélatonine était de 8.97 heures (IC 95% : 8.40 - 9.53). Les valeurs utilisées pour ce calcul sont les milieux des tranches horaires. D'un point de vue statistique, ces résultats, écarts-types inclus, sont donc des approximations.

Dans le but d'obtenir des résultats statistiquement précis, nous avons réalisé dans un second temps un test de Mc Nemar sur ces données. Ainsi 67% des enfants ont eu un gain de sommeil supérieur à 1 heure, dont certains (20%) un gain de sommeil d'au moins à 3 heures ($p < 0.0001$). La proportion d'enfants ayant eu un gain de sommeil dépasse significativement 50% des enfants (IC 95% : 51-83).

Le *tableau 2* représente les variations de la durée de sommeil selon la posologie de mélatonine, le type et la sévérité de l'insomnie, ainsi que l'existence ou non d'une cécité. Le test statistique utilisé est le test de Fisher pour analyse de variance. Les valeurs utilisées pour les calculs étant également les milieux des tranches horaires, ces résultats sont aussi des approximations.

Tableau 2 – Durée de sommeil nocturne

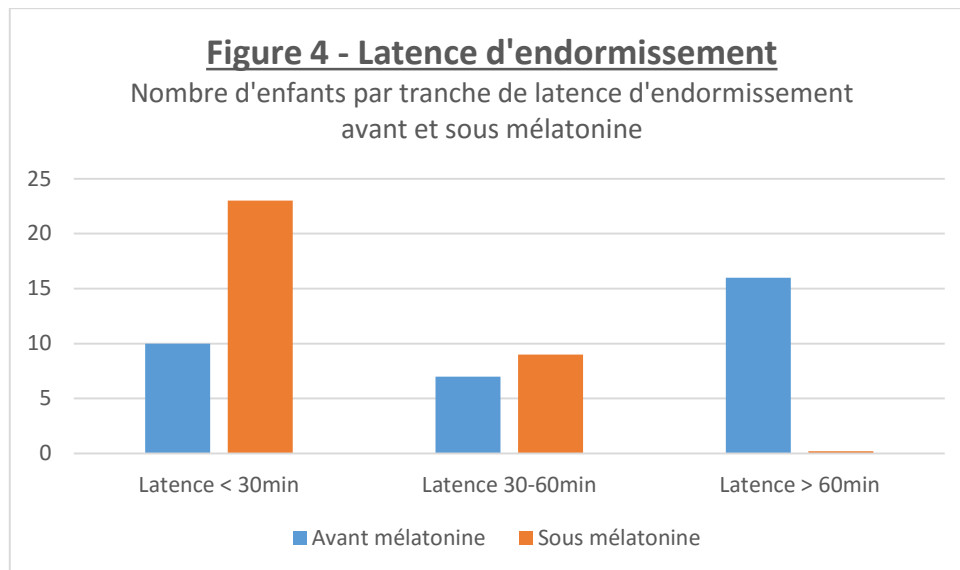
Facteur étudié	Avant mélatonine		Sous mélatonine		Test de Fisher	Test de Fisher
	Moy* (h)	SD°	Moy (h)	SD	Mélatonine	Facteur
Cécité						
Oui (n=5)	3.50	2.24	9.20	1.92		
Non (n=27)	6.30	2.21	9.01	1.61	p<0.05	p<0.05
Posologie						
< 4 mg (n=12)	5.39	2.58	9.14	1.48		
≥ 4 mg (n=19)	6.07	2.35	9.01	1.82	P<0.05	NS
ISI						
< 22 (n=23)	5.58	2.40	9.24	1.69		
> 22 (n=10)	6.17	2.60	8.33	1.49	P<0.05	NS
Diff. Endor.¥						
Oui (n=20)	5.33	2.83	8.70	1.70		
Non (n=13)	6.42	1.55	9.38	1.58	p<0.05	NS

*Moyenne ; ° Standard Deviation ou écart type ; ¥ Difficultés d'endormissement ; NS : non significatif ; ISI > 22 correspond à une insomnie sévère.

Il y a une augmentation significative de la durée de sommeil nocturne sous mélatonine sans différence selon la posologie administrée, le score ISI ou l'existence de difficultés d'endormissement. Concernant les patients souffrant de cécité (n=5), la moyenne des durées de sommeil nocturne était anormalement basse avant mélatonine, calculée à 3.50 heures, et l'augmentation de la durée de sommeil est significativement plus grande que chez les patients sans cécité. Le traitement par mélatonine pour ces 5 enfants a donc permis d'augmenter la durée de sommeil nocturne pour atteindre une moyenne comparable au groupe d'enfants sans cécité.

Latence d'endormissement :

La *figure 4* montre la répartition des enfants selon leur latence d'endormissement, avant et après introduction de mélatonine.



On remarque des latences d'endormissement > 60 min moins fréquentes après introduction de la mélatonine. Sous mélatonine, 23 enfants (72%) ont recouvré une latence d'endormissement normale, c'est-à-dire inférieure à 30 min (49,50). Sur 32 enfants observés avant et après mélatonine, 20 ont diminué leur latence ($p < 0.0001$; test Mc Nemar) soit une proportion de 63% (IC 95% : 41 – 84).

Nous avons comparé dans un second temps les fréquences de réduction de latence à l'aide du test exact de Fisher (ou test approché du χ^2) selon différents paramètres (posologie de mélatonine, score ISI, cécité, type d'insomnie). Il ressort de cette analyse que devant l'existence initiale de difficultés d'endormissement, associées ou non à des réveils nocturnes, la réduction de latence d'endormissement était significativement plus fréquente ($p = 0.0007$; résultats détaillés en annexe 8). Cliniquement cela signifie que les enfants qui présentaient des difficultés d'endormissement ont répondu à la mélatonine.

Nombre de réveils nocturnes :

Sur les 33 patients de l'étude, la moyenne des nombres de réveils nocturnes était de 3.64 réveils par nuit avant le traitement par mélatonine (IC 95% : 2.53 – 4.74) et de 1.30 réveils par nuit sous mélatonine (IC 95% : 0.73-1.88). La diminution moyenne du nombre de réveils nocturne est de 2.34 réveils par nuit ($p < 0.0001$ pour le test de l'écart réduit normal). Le traitement par mélatonine est donc associé à une réduction significative du nombre de réveils nocturnes.

4- Résultats pour les objectifs secondaires

Le ressenti des parents sur l'impact diurne de la mélatonine :

Il a été demandé aux parents des patients d'attribuer un score, sur une échelle de 0 à 10, sur leur ressenti quant à l'amélioration apportée par la mélatonine sur la fatigue et le comportement diurne de leur enfant. La moyenne des scores obtenues était de 5.42 (IC 95% : 4.41-6.44) pour la fatigue diurne et de 5.30 (IC 95% : 4.32-6.28) pour le comportement diurne.

Enfin il leur a été demandé de donner un score sur leur ressenti quant à l'efficacité globale de la mélatonine. La moyenne des scores obtenues était de 7.09 (IC 95% : 6.31-7.87), soit un ressenti globalement positif sur l'efficacité de la mélatonine.

L'impact de la mélatonine sur la santé des aidants :

Le module « Family Impact » du questionnaire PedsQL™ est composé de 36 items répartis en 8 sphères différentes. Il permet d'évaluer l'état de santé de l'aidant sur différents paramètres : la santé physique, cognitive, émotionnelle et sociale, les capacités de communication, le degré d'inquiétude, et l'impact de la pathologie sur la famille, notamment sur les relations intrafamiliales. Le score est calculé sur 100 points. Plus le score est élevé, meilleure est la santé des parents.

Le questionnaire a été rempli par la maman de l'enfant dans la majorité des cas, ou parfois conjointement avec le père de l'enfant. Pour une patiente il a été rempli par la famille d'accueil. La médiane d'âge de l'aidant principal est de 38 ans. Sur les 29 aidants qui ont complété le questionnaire, 59% exerçaient une activité professionnelle.

Nous notons une amélioration du score PedsQL sous mélatonine, il passe de 46.52 points (IC 95% : 41.14-51.90) avant mélatonine, à 59.93 points sous mélatonine (IC 95% : 54.88-64.98). L'augmentation du score PedsQL est de 13.41 points en moyenne ($p < 0.0001$). La mélatonine est donc associée à une amélioration significative de la qualité de vie des parents.

Nous avons réalisé une comparaison des moyennes du score PedsQL selon différents facteurs (score ISI, posologie mélatonine, type d'insomnie) en utilisant le test de Fisher d'analyse de variance. Les résultats sont présentés en annexe 9. Un résultat intéressant à noter est l'augmentation significativement plus grande du score PedsQL si l'enfant présentait au départ conjointement des difficultés d'endormissement et des réveils nocturnes. Cliniquement cela signifie que la santé du

parent avait été mieux améliorée si la mélatonine avait été prescrite pour une insomnie associant difficulté d'endormissement et réveils nocturnes.

Tolérance du traitement par mélatonine :

Six enfants ont présenté des effets secondaires suite à l'introduction de la mélatonine : 3 enfants ont eu des diarrhées, deux autres ont développé une somnolence matinale et un enfant a présenté une hyper-sialorrhée.

IV. Discussion

Nous avons mis en évidence un net allongement de la durée de sommeil nocturne après traitement par mélatonine. En effet la durée moyenne de sommeil nocturne est passée de 5.76 heures (IC 95% : 4.93 - 6.59) avant le traitement, à 8.97 heures (IC 95% : 8.40 - 9.53) avec la mélatonine.

Comparés aux résultats des travaux de référence sur le sujet, nos résultats sont largement supérieurs (23,45–48). Dans la littérature, la durée moyenne de sommeil nocturne augmente de 13 à 73 min, alors qu'elle augmente de plus de 3h dans notre étude.

La moyenne des durées de sommeil nocturne, avant prise de mélatonine, est bien plus basse dans notre étude (5.76 heures) que dans celles de références. Pour comparaison, dans l'article publié par le P. Gingras et al en 2012 sur 146 enfants avec retard psychomoteur, elle était de 8.85 heures (SD 1.08 heures) initialement, pour passer à 9.52 heures (SD 1.20 heures) sous mélatonine (45).

Les travaux de référence étaient pour la plupart des méta-analyses d'études thérapeutiques, randomisées, contre témoin ou placebo. Elles étaient donc prospectives et comparaient deux populations d'enfants distinctes. Les critères d'inclusion dans ces études étaient relativement larges, la plupart n'incluaient pas de limite concernant la sévérité du handicap et la sévérité de l'insomnie. L'étude à grande échelle de P. Gingras et al a inclus des enfants avec retard psychomoteur sans faire de distinction quant au diagnostic étiologique du retard (45).

En comparaison, dans notre étude, le recrutement a été réalisé avec l'aide de pédiatres hospitaliers de la région Bourgogne. Sur nos 33 patients, 21 (64%) était suivis en Centre Hospitalier Universitaire (CHU). Il est donc fort probable que nous ayons sélectionné des sujets qui présentaient une pathologie plus sévère. Les résultats concernant les caractéristiques de l'insomnie vont en ce sens, la moyenne du score ISI était de 19 points sur un maximum de 28 points, et 30% des enfants présentait une

insomnie sévère. Le pourcentage des enfants recevant déjà un traitement sédatif était nettement supérieur à la moyenne connue dans cette population : 39% dans notre étude versus 25% (39).

De plus, il a été demandé aux pédiatres de lister les patients pour lesquels ils avaient prescrit de la mélatonine, sans limite de temps. Cet exercice a fait appel à leur mémoire et il peut donc exister un biais affectant le recrutement. Ensuite, sur les 42 patients initialement inclus, 9 n'ont pas complété le recueil de données. Sur ces 9 patients exclus, deux parents n'avaient pas administré de façon assidue la mélatonine et un parent ne se rappelait plus des détails du traitement. Ainsi ces situations évoquent plutôt un état d'échec de la mélatonine. Il n'est donc pas impossible que les parents dont l'enfant a le plus bénéficié de la mélatonine aient été plus motivés pour participer.

Dans notre étude c'est le pédiatre référent qui a décidé de l'initiation du traitement par la mélatonine, selon ses connaissances sur le sujet et son diagnostic concernant l'insomnie. Dans plus de la moitié des cas (55%) l'enfant avait déjà essayé un autre traitement contre l'insomnie auparavant et la mélatonine avait donc été prescrite en seconde intention. Nous rappelons ici que les recommandations françaises actuelles vont dans le sens de la RTU en cours et donc d'une certaine prudence quant à la prescription de mélatonine et son suivi.

En analysant les caractéristiques de l'insomnie dans notre étude, elles sont comparables à celles de l'article de MB. Wasdell et al de 2008. Ce dernier avait réalisé une étude randomisée contre placebo sur 51 enfants avec retard psychomoteur, en incluant seulement ceux qui présentaient un trouble du sommeil évocateur de retard de phase ou d'un rythme veille-sommeil irrégulier. Dans son étude, 63% des enfants souffraient de difficultés d'endormissement et 67% de réveils nocturnes, chiffres qui sont superposables à nos résultats (cf. *tableau 1*). Ainsi il semblerait que nos pédiatres aient eu ce même raisonnement, en proposant prioritairement le traitement par mélatonine aux enfants chez qui l'efficacité semblait prévisible. Ceci pourrait expliquer en partie la supériorité de nos résultats par rapport aux études randomisées. Pour rappel, selon les recommandations françaises et américaines, la mélatonine est pour le moment indiquée chez l'enfant préférentiellement dans les troubles du rythme circadien (16,18).

Sur le plan méthodologique, nous avons dû faire certains choix concernant les modalités du recueil des données et l'analyse statistique, dans le but de rester le plus cohérent possible cliniquement. Notre étude étant rétrospective, il nous a semblé plus judicieux de recueillir les données quantitatives selon des tranches horaires (ex durée < 5h, 5h-6h, 6h-7h, etc.), pour limiter la perte d'information. Pour l'analyse statistique de la durée de sommeil nocturne, les valeurs utilisées pour les tranches horaires extrêmes (durée < 5h et > 9h) ont été décidées selon une logique statistique et clinique : pour la

tranche horaire < 5h nous avons utilisé le milieu de la tranche horaire pour effectuer les calculs, c'est-à-dire 2.5h ; pour la tranche horaire > 9h nous avons estimé que l'enfant avait recouvré un sommeil adapté et nous avons donc utilisé la durée de sommeil dite « normale pour l'âge ». Les valeurs de cette dernière s'étaient entre 11.7h pour 12 mois à 9.9h pour 10 ans, cependant elles concernaient des enfants « sains » sans retard psychomoteur (51). Il n'existe pas de données équivalentes concernant les enfants avec retard psychomoteur.

Les autres limites de l'étude étaient la taille de l'échantillon relativement faible ainsi que la possibilité d'un biais de mémorisation lors du recueil de données avec les parents. En effet, le délai médian entre le début du traitement par mélatonine et le recueil de données pour l'étude était de 24 mois (12 mois ; 42 mois).

Plusieurs études se sont intéressées à l'existence d'un lien dose-réponse pour la mélatonine et aucune n'a mis en évidence de lien direct significatif entre la dose administrée et l'efficacité de la mélatonine sur les paramètres du sommeil (46,52). Dans notre étude, nous avons séparé les enfants en deux groupes de posologie : dose de mélatonine < 4mg et dose de mélatonine > 4mg. Aucune différence n'a été mise en évidence entre ces deux groupes, ce qui semble confirmer cette tendance, bien que les résultats ne soient pas significatifs. Dans une analyse post hoc d'une étude randomisée sur 51 enfants, il a été mis en évidence que les enfants souffrant d'un rythme veille-sommeil irrégulier présentaient plus souvent des lésions cérébrales bilatérales et que leurs doses efficaces de mélatonine étaient plus élevées (47).

Dans notre étude, cinq enfants souffraient de cécité. Ils présentaient tous des difficultés à l'endormissement avec une durée de sommeil < 5h pour quatre d'entre eux. Il a été constaté sous mélatonine une amélioration radicale de leur sommeil de telle sorte que quatre de ces enfants ont recouvré un sommeil « normal ». Ces enfants souffraient probablement d'un trouble du rythme circadien de type « free running » ou irrégulier. La mélatonine permet dans ces situations de recaler l'horloge interne sur un rythme circadien de 24h. Par ailleurs les doses utilisées chez ces enfants étaient faibles, allant de 1 à 4 mg, ce qui est en faveur d'un effet chrono-biotique de la mélatonine.

Notre étude est la première à s'intéresser à la réponse de la mélatonine selon le degré de sévérité de l'insomnie. Les analyses des différents résultats n'ont pas mis en évidence de lien significatif entre le score ISI et la réponse au traitement.

Concernant la latence d'endormissement, l'étude à grande échelle de P. Gringras et al avait mis en évidence un impact plus important de la mélatonine sur les enfants qui présentaient des difficultés d'endormissement (45). De même dans notre étude, nous avons mis en évidence une réduction plus

importante de la latence d'endormissement chez les enfants présentant des difficultés d'endormissement seules ($p=0.0007$), ou associés à des réveils nocturnes ($p=0.037$). Ces résultats soulignent l'effet chrono-biotique de la mélatonine mis à contribution dans les retards de phase.

L'impact des difficultés de sommeil sur les parents a été évalué dans plusieurs études. Cependant seule l'étude de P. Gringras et al évalue quantitativement la qualité de vie des parents selon une méthodologie adaptée. Le Score PedsQL augmente de 5.4 points sous mélatonine contre 1.3 points sous placebo, la différence étant non significative. Dans notre étude, l'augmentation du score PedsQL d'avant à pendant mélatonine est de 13.41 points et elle est significative ($p<0.0001$). Le résultat est bien sûr à mettre en lien avec les arguments que nous venons juste de développer concernant l'objectif principal.

Les études réalisées sur des enfants et adultes sans retard psychomoteur mettent en évidence une certaine efficacité de la mélatonine sur les troubles du sommeil, mais qui est bien inférieure à celle observée chez les patients avec handicap neurologique (46,53). Ceci peut s'expliquer par le fait que les troubles du rythme circadien sont plus fréquents chez les personnes présentant des lésions neurologiques.

Pourquoi la mélatonine fonctionne-t-elle dans certains cas et pas dans d'autres ? Pour répondre à cette question il est nécessaire de revenir sur certains points de physiologie. Pour qu'un sommeil de type circadien s'installe, plusieurs paramètres sont requis : l'intégrité du système de contrôle et de sécrétion de la mélatonine, un taux de mélatonine sérique et un rythme de sécrétion adéquat, ainsi que l'intégrité des cibles c'est-à-dire le NSC et des récepteurs à la mélatonine (6,41).

Dans les situations où il existe un déficit de sécrétion de mélatonine, soit par anomalie sur la voie de régulation, soit par lésion de l'épiphyse, une supplémentation par mélatonine exogène peut être efficace. L'utilisation d'une forme à libération prolongée (LP) permet de maintenir des taux élevés à travers la nuit. On peut citer l'exemple des enfants souffrant d'un TED ou quelques rares cas d'enfants ne sécrétant plus de mélatonine suite à une tumeur de l'épiphyse ou une pinéalectomie (23,54).

Il existe une dysfonction de la sécrétion de mélatonine quand celle-ci diffère du profil de sécrétion circadien sur 24h. C'est le cas dans la plupart des troubles du rythme circadien. Dans cette situation, seule de petites doses de mélatonine sont nécessaires, cependant l'heure d'administration doit être adéquat pour obtenir l'effet chrono-biotique escompté.

Dans certaines pathologies les sites d'action de la mélatonine sont défectueux. Par exemple, il a été découvert chez quelques patients souffrant de TED des mutations sur les gènes codant pour les récepteurs à la mélatonine. Un autre exemple est la diminution du nombre de ces récepteurs dans les pathologies neurodégénératives (6,23). On peut s'attendre à ce qu'une supplémentation en mélatonine dans ces situations soit moins efficace ou que les doses nécessaires soient plus élevées. C'est également le cas pour les enfants présentant des lésions cérébrales étendues affectant le NSC. Certaines études ont noté un lien entre sévérité du handicap et/ou étendues des lésions cérébrales et nécessité de doses plus élevées en mélatonine (24,47).

Il est intéressant de noter que la mélatonine possède d'autres modes et d'autres sites d'action au niveau cérébral. Par exemple elle agit sur le thalamus en promouvant la formation de *spindles* et facilite donc le passage en sommeil lent profond. Elle facilite aussi la transmission GABA et module certains récepteurs au glutamate (6). Ces différents mécanismes pourraient expliquer les propriétés sédatives de la mélatonine apparaissant à forte dose et pouvant, conjointement à l'action circadienne, participer à l'amélioration du sommeil.

En conclusion, après recoupement des différentes informations sur le sujet, la mélatonine est une molécule très intéressante dans le traitement des troubles du sommeil chez l'enfant avec retard psychomoteur. Les études thérapeutiques montrent globalement une efficacité de la mélatonine, qui semble plus importante quand il existe un trouble du rythme circadien. Par ailleurs, la mélatonine est très bien tolérée sur le court et moyen terme. A long terme les données sont encore insuffisantes. En comparaison, les sédatifs et hypnotiques sont parfois mal tolérés et ont l'inconvénient de créer rapidement une dépendance. De plus, il existe souvent une poly-médication et par conséquent un risque d'interaction avec ces derniers.

Il y a très peu de données françaises sur le sujet et notre étude est la première à être réalisée en Bourgogne. Elle est un bon reflet de la pratique des pédiatres hospitaliers de la région concernant ce sujet spécifique, à défaut de coller parfaitement sur un schéma d'essai clinique. Il en ressort un certain profil d'enfants pour qui la mélatonine a été prescrite : enfants d'âge préscolaire, présentant un trouble du sommeil sévère, de type trouble du rythme circadien, après échec d'un autre traitement et dont l'état de santé des parents était nettement détérioré. Ainsi en pratique réelle, nos pédiatres ont effectué une démarche clinique raisonnée et ont semblé-il proposé la mélatonine à des enfants dont le bénéfice attendu était nettement supérieur au potentiel risque encouru. A noter cependant

que les trois quarts des enfants avaient moins de 6 ans et étaient donc hors RTU, la mélatonine ainsi prescrite était théoriquement non remboursé. Malgré des tarifs abordables il ne faut pas perdre de vue que les dépenses globales pour un enfant handicapé sont non négligeables.

Les recherches sur la mélatonine ont suscité beaucoup d'intérêts ces dernières années et plusieurs laboratoires se sont penchés sur la création d'agonistes des récepteurs à la mélatonine en vue de déposer un brevet. Outre le Ramelteon et l'Agomélatine, déjà commercialisés en Europe et aux Etats-Unis, plusieurs nouvelles molécules sont à l'essai actuellement. On peut citer le bêta-méthyl-6-chloromelatonine, le tasimelteon et le NEU-P11, qui possèdent une demi-vie plus longue. Le NEU-P11 semble aussi posséder des propriétés intéressantes sur le métabolisme des sucres (6).

La mélatonine sous sa forme non modifiée ne peut pas faire l'objet d'un brevet, cependant il reste encore des hypothèses intéressantes à explorer à son sujet. De nombreux travaux se sont intéressés à l'efficacité de la mélatonine selon la pathologie initiale dont souffrait l'enfant et certaines pathologies spécifiques semblent mieux répondre que d'autres. Or l'étendue des lésions cérébrales et le type de trouble du sommeil semblent être deux paramètres tout aussi significatifs. Il pourrait par exemple être intéressant de caractériser plus précisément les lésions cérébrales avec l'aide d'une IRM et d'étudier la réponse de la mélatonine selon l'étendue et la localisation des lésions. Cliniquement une évaluation de la sévérité du handicap neurologique à l'aide d'un score validé pourrait permettre d'étudier la réponse à la mélatonine selon la profondeur du handicap. Il serait aussi possible de pouvoir mieux définir le diagnostic du trouble du sommeil en systématisant par exemple les prélèvements salivaires pour dosage de mélatonine ou en effectuant un bilan en laboratoire de sommeil. Ceci permettrait d'étudier la réponse à la mélatonine selon le type exact de trouble du sommeil.

Enfin, la mélatonine reste une molécule peu connue des médecins généralistes. Pourtant l'insomnie est un problème majeur de santé publique dans les pays occidentaux : en France, 15.8% des 15-85 ans présentent une insomnie chronique (55). Au vue de la mauvaise tolérance et de la toxicité des hypnotiques et sédatifs classiquement prescrits, on peut envisager la mélatonine comme une alternative intéressante, notamment chez les personnes âgées et/ou poly-médicamentées. Par ailleurs les patients sont de plus en plus demandeurs, à raison, de thérapeutiques moins nocives, sans risque de dépendance. La mélatonine étant maintenant en vente libre en France, une bonne connaissance sur le sujet permettra de mieux orienter et conseiller les patients.

Les médecins généralistes ont une pratique médicale très variée et suivent un panel de patients très large. Il leur arrive donc de soigner des enfants avec retard psychomoteur et de participer à la coordination de leurs soins. Les troubles du sommeil étant très fréquents chez ces enfants, un médecin généraliste formé pourrait participer au dépistage et à la prise en charge de cet aspect médical, voir prescrire de la mélatonine si nécessaire.

CONCLUSION

Les troubles du sommeil sont fréquents et invalidants chez les enfants avec retard psychomoteur. La mélatonine est prescrite depuis quelques années dans ce cas et les évaluations thérapeutiques sont globalement positives. A l'heure actuelle, la molécule fait l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation en France.

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive sur des enfants suivis par des pédiatres en Bourgogne pour un retard psychomoteur, en incluant les enfants qui avaient reçu de la mélatonine pour des troubles du sommeil. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité du traitement sur les paramètres du sommeil. Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'impact du traitement sur le comportement diurne de l'enfant et sur la santé des parents.

Au total les données ont été recueillies pour 33 patients âgés de 1 à 17 ans. Ils présentaient principalement des difficultés à l'endormissement (61%) et des réveils nocturnes pathologiques (67%). Une amélioration significative du sommeil sous mélatonine a été observée. La durée de sommeil nocturne augmente significativement, elle passe de 5.76 heures (IC 95% : 4.93 - 6.59) avant mélatonine, à 8.97 heures (IC 95% : 8.40 - 9.53) avec mélatonine. Une amélioration plus nette est notée chez les 5 patients souffrant de cécité. L'étude montre une diminution significative des latences d'endormissement, qui est par ailleurs plus fréquente s'il y a des difficultés d'endormissement, associées ou non à des réveils nocturnes. On constate sous mélatonine une réduction moyenne du nombre de réveils nocturnes de 2.34 réveils par nuit ($p < 0.0001$).

Concernant les objectifs secondaires, le ressenti des parents quant à l'efficacité de la mélatonine est globalement positif, avec un score obtenu de 7.09 points sur 10 (IC 95% : 6.31 – 7.87). Leur état de santé a été amélioré, le score PedsQL augmente de 13.41 points en moyenne ($p < 0.0001$). L'amélioration du score de qualité de vie est plus importante si l'enfant présentait au départ difficulté d'endormissement et réveils nocturnes.

La tolérance globale de la mélatonine est bonne pour une durée de traitement très variable (min 1 mois, max 12 ans). Six enfants de l'étude ont présenté des effets secondaires, mais sans gravité.

En conclusion, nos données concordent avec celles de la littérature. Elles indiquent une efficacité de la mélatonine dans le traitement des troubles du sommeil chez l'enfant avec retard psychomoteur. L'efficacité semble plus marquée en cas de trouble du sommeil évocateur de trouble du rythme circadien, notamment quand le patient présente des difficultés d'endormissement marqués ou des

réveils nocturnes pathologiques. Afin d'étayer les données, une analyse plus poussée en laboratoire de sommeil permettrait de préciser le diagnostic du trouble de sommeil au préalable. Il serait intéressant de préciser les lésions cérébrales à l'aide d'une imagerie par résonance magnétique et d'observer l'impact sur la réponse à la mélatonine.

La mélatonine est encore trop méconnue du grand public et du corps médical. Pourtant son efficacité sur l'insomnie et sa bonne tolérance pourraient permettre une utilisation plus fréquente, notamment par les médecins généralistes.

Le président du Jury,



Pr. F. HUET

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 25 Mai 2016

le Doyen



Pr. F. HUET

BIBLIOGRAPHIE

1. Reiter RJ, Tan D-X, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res.* 2010;181:127–51.
2. Touitou Y. Mélatonine : de la physiologie à la pathologie. *EMC - Endocrinol - Nutr.* 2008 Jan;5(2):1–7.
3. Gard P. Mélatonine et DHEA. Elsevier; 2001.
4. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 2005 Feb;9(1):11–24.
5. Carpentieri A, Díaz de Barboza G, Areco V, Peralta López M, Tolosa de Talamoni N. New perspectives in melatonin uses. *Pharmacol Res.* 2012 Apr;65(4):437–44.
6. Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *Scientific World Journal.* 2012;2012:640389.
7. Jan JE, Freeman RD, Fast DK. Melatonin treatment of sleep–wake cycle disorders in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol.* 1999 Jul 1;41(7):491–500.
8. Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine Sommeil.* 2009 Jan;6(1):12–24.
9. Cardinali DP, Pévet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev.* 1998 Aug;2(3):175–90.
10. Dubocovich ML. Melatonin receptors: Role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med.* 2007 Dec;8, Supplement 3:34–42.
11. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors. *Pharmacol Rev.* 2010 Sep;62(3):343–80.
12. Kostoglou-Athanassiou I. Therapeutic applications of melatonin. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013 Feb;4(1):13–24.
13. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Tan DX, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials. *Curr Med Chem.* 2010;17(19):2070–95.
14. Gitto E, Aversa S, Reiter RJ, Barberi I, Pellegrino S. Update on the use of melatonin in pediatrics. *J Pineal Res.* 2011 Jan;50(1):21–8.
15. Reiter RJ, Coto-Montes A, Boga JA, Fuentes-Broto L, Rosales-Corral S, Tan D-X. Melatonin: new applications in clinical and veterinary medicine, plant physiology and industry. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32(5):575–87.
16. Morgenthaler T, et Al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy and Sleep Medicine report. *Sleep.* 2007 Août;30(11):1445–59.

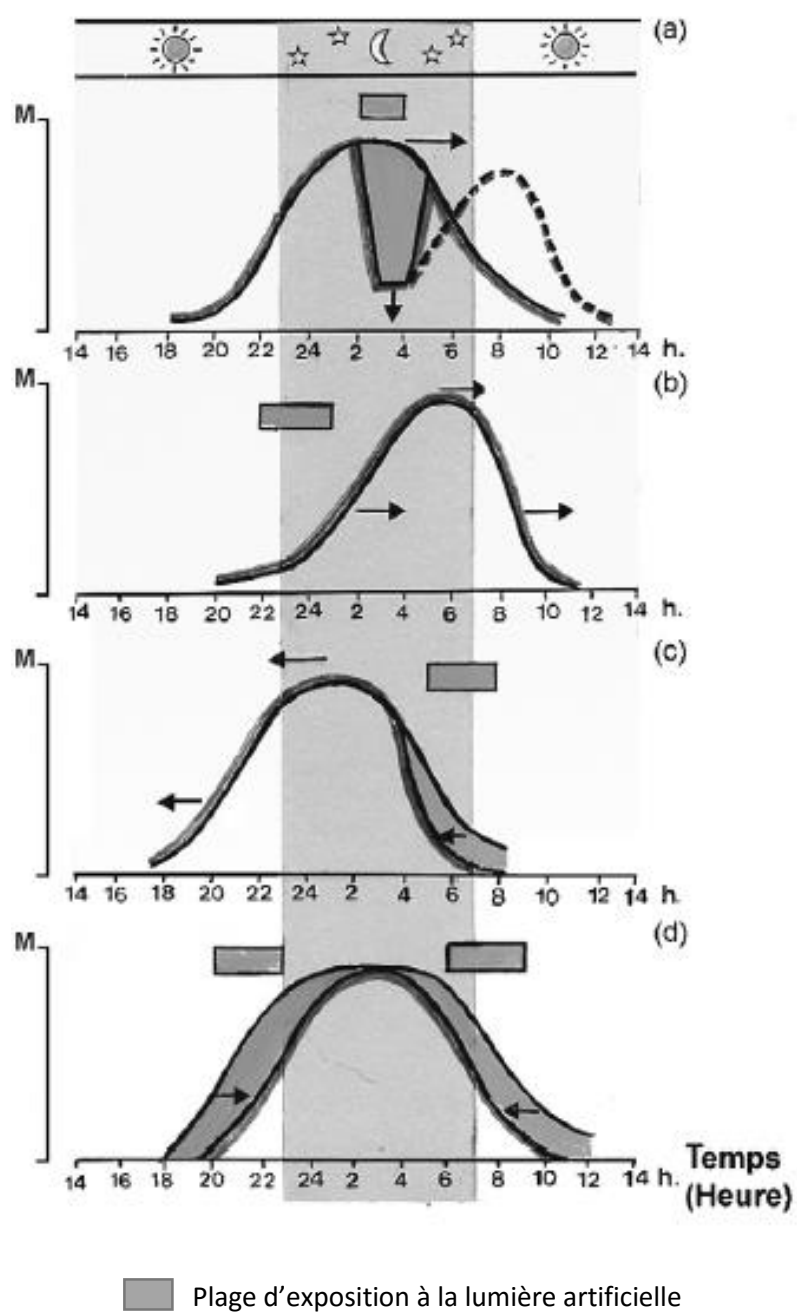
17. Haute Autorité de Santé. Quelle place pour la mélatonine (circadin) dans le traitement de l'insomnie? 2009 Nov.
18. ANSM. Retour sur la séance de la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé. 2014 Nov.
19. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to melatonin and reduction of sleep onset latency. 2011 June.
20. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to melatonin and alleviation of subjective feelings of jet lag, and reduction of sleep onset latency, and improvement of sleep quality. 2010 Feb.
21. De Leersnyder H. Traitement par mélatonine des troubles du sommeil de l'enfant. *Médecine et Enfance*. 2012;247–50.
22. Buscemi N. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ*. 2006 Feb 18;332(7538):385–93.
23. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Sep 1;53(9):783–92.
24. Jan JE, Freeman RD. Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade? *Dev Med Child Neurol*. 2004 Nov 1;46(11):776–82.
25. Carr R, Wasdell MB, Hamilton D, Weiss MD, Freeman RD, Tai J, et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res*. 2007 Nov;43(4):351–9.
26. van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TCG, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Jul;216(1):111–20.
27. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res*. 2007 Dec;16(4):372–80.
28. Hunkeler P. Mélatonine et troubles du sommeil de l'enfant. *Paediatrica*. 2013;24(4):17–9.
29. Challamel M-J, Franco P, Hardy M. *Le sommeil de l'enfant*. Masson. Issy les moulineaux; 2009. (Pédiatrie au quotidien).
30. Mullens E. A quoi sert le sommeil? *La santé de l'homme*. 2007;388:21–3.
31. Wyatt JK. Circadian rhythm sleep disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Jun;58(3):621–35.
32. Challamel M-J, Franco P. Insomnies et troubles de l'installation du rythme jour/nuit du jeune enfant. *J Pédiatrie Puériculture*. 2012 Apr;25(2):106–13.
33. Thorpy MJ. Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics*. 2012 Oct;9(4):687–701.

34. Owens JA, Mindell JA. Pediatric insomnia. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Jun;58(3):555–69.
35. Vallières A, Gnat B, Morin C. L'ABC du traitement cognitivo-comportemental de l'insomnie primaire. *Le médecin du Québec*. 2004 Oct;39(10):85–96.
36. Stores G. Sleep and its disorders in children and adolescents with a neurodevelopmental disorder. A review and clinical guide. Cambridge University Press. 2014. 168 p.
37. Quine L. Sleep problems in children with mental handicap. *J Ment Defic Res*. 1991 Aug;35(4):269–90.
38. Wiggs L. Sleep problems in children with developmental disorders. *J R Soc Med*. 2001 Apr;94(4):177–9.
39. Doran SM, Harvey MT, Horner RH. Sleep and developmental disabilities: assessment, treatment, and outcome measures. *Ment Retard*. 2006 Feb;44(1):13–27.
40. Didden R, Korzilius H, van Apeelo B, van Overloop C, de Vries M. Sleep problems and daytime problem behaviour in children with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res JIDR*. 2002 Oct;46(Pt 7):537–47.
41. Jan JE, Bax MCO, Owens JA, Ipsiroglu OS, Wasdell MB. Neurophysiology of circadian rhythm sleep disorders of children with neurodevelopmental disabilities. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Sep;16(5):403–12.
42. Lindblom N, Heiskala H, Kaski M, Leinonen L, Nevanlinna A, Iivanainen M, et al. Neurological impairments and sleep-wake behaviour among the mentally retarded. *J Sleep Res*. 2001 Dec;10(4):309–18.
43. Tordjman S, Najjar I, Bellissant E, Anderson GM, Barburroth M, Cohen D, et al. Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):20508–42.
44. Haute Autorité de Santé, Anesm. Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. 2012 Mar;
45. Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *The BMJ*. 2012 Nov 5;345:e6664.
46. Braam W, Smits MG, Didden R, Korzilius H, Van Geijlswijk IM, Curfs LMG. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2009 May;51(5):340–9.
47. Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rietveld WJ, Tai J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res*. 2008 Jan;44(1):57–64.

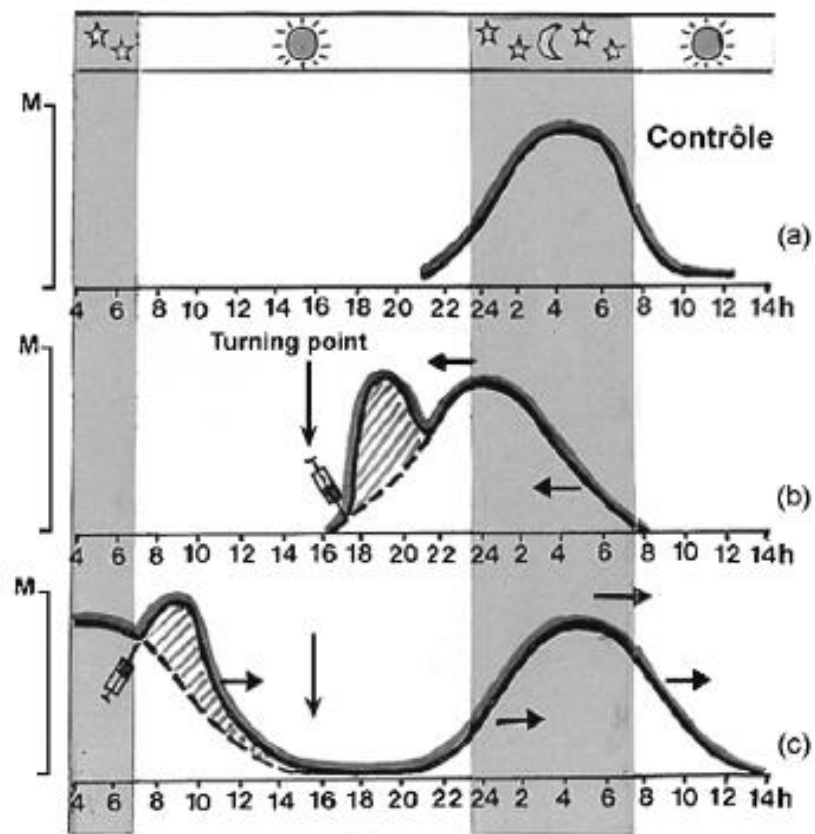
48. Phillips L, Appleton RE. Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Nov;46(11):771–5.
49. Scholle S, Beyer U, Bernhard M, Eichholz S, Erler T, Graness P, et al. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: quantitative sleep parameters. *Sleep Med*. 2011 Jun;12(6):542–9.
50. Montgomery-Downs HE, O’Brien LM, Gulliver TE, Gozal D. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3):741–53.
51. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics*. 2003 Feb;111(2):302–7.
52. van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts ACG, Korzilius HPLM, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Oct;212(3):379–91.
53. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. The Efficacy and Safety of Exogenous Melatonin for Primary Sleep Disorders. *J Gen Intern Med*. 2005 Dec;20(12):1151–8.
54. Leersnyder H de. Traitement par la mélatonine des troubles du sommeil de l’enfant. *Arch Pédiatrie*. 2002 mai;9(S2):190–1.
55. Beck F, Richard J, Léger D. Prévalence et facteurs sociodémographiques associés à l’insomnie et au temps de sommeil en France (15-85 ans). *Enquête Baromètre Santé 2010 de l’Inpes. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. 2012 Nov 20;(44-45).
56. Sateia MJ. *International Classification of Sleep Disorders-Third Edition*. Chest. 2014 Nov;146(5):1387–94.

ANNEXES

Annexe 1 : Effets de la lumière artificielle sur le profil plasmatique de la mélatonine.



Annexe 2 : Effets d'un apport exogène de mélatonine sur la sécrétion endogène.



Apport de mélatonine exogène

Annexe 3 : classification des troubles du rythme circadien selon l'ICSD-3

Tableau A – les principales catégories de troubles du sommeil selon l'ICSD-3 (33,56)

Section
Insomnia
Sleep-related breathing disorders
Central disorders of hypersomnolence
Circadian rhythm sleep-wake disorders
Parasomnias
Sleep-related movement disorders
Other sleep disorders

ICSD – International Classification of Sleep Disorders.

Tableau B – classification des troubles du rythme veille-sommeil selon l'ICSD-3

Disorder
Delayed sleep-wake phase disorder
Advanced sleep-wake phase disorder
Irregular sleep-wake rhythm disorder
Non-24-h sleep-wake rhythm disorder
Shift work disorder
Jet lag disorder
Circadian sleep-wake disorder not otherwise specified

Pour porter le diagnostic d'un trouble du rythme circadien, certains critères sont requis : (A) trouble chronique ou répété du schéma veille-sommeil dû à une altération du système circadien interne ou à une discordance entre le rythme interne et celui désiré ou requis par la société, (B) une plainte clinique de type insomnie et/ou somnolence diurne, associée (C) à une détérioration de santé ou une souffrance. Les troubles doivent durer plus de 3 mois, à l'exception du syndrome du Jet Lag (16).

Le retard de phase ou « delayed sleep-wake phase disorder » est caractérisé par un délai constant de la période de sommeil nocturne. Les sujets s'endorment très tard dans la nuit et se réveille très tard le

matin. Cependant si leur rythme circadien interne est respecté, la qualité et la durée du sommeil sont normales.

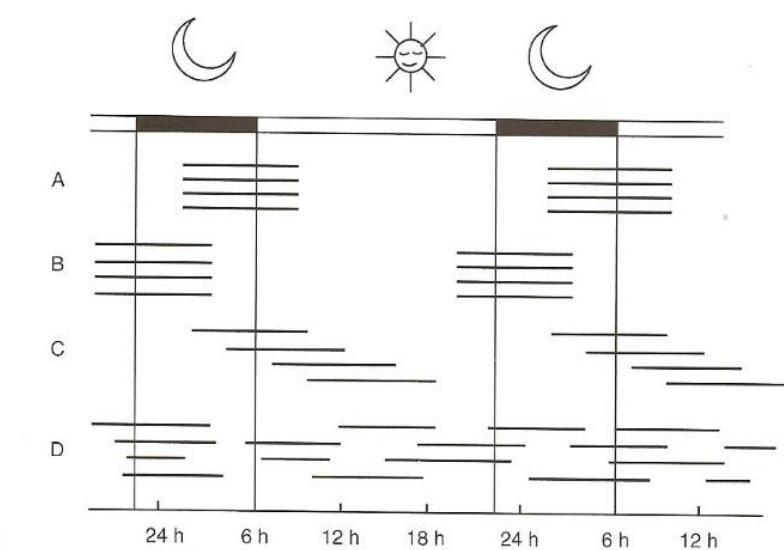
L'avance de phase ou « advanced sleep-wake phase disorder » correspond à une période de sommeil nocturne survenant plusieurs heures avant l'heure conventionnelle. Les sujets ont besoin de se coucher très tôt dans la soirée et se lèvent aussi très tôt le matin. La qualité et durée de sommeil ne sont pas altérées.

Le rythme veille-sommeil en libre cours ou « non 24h sleep-wake rhythm disorder », anciennement « free running sleep-wake disorder », est caractérisé par un rythme de l'horloge interne supérieur à 24h. Il existe en réalité un défaut de synchronisation de l'horloge interne avec l'environnement.

Le rythme veille-sommeil irrégulier ou « irregular sleep-wake rhythm disorder » correspond à une absence de schéma circadien dans la survenue des épisodes de sommeil. La durée totale de sommeil est souvent normale mais les épisodes de sommeil surviennent de façon complètement anarchique sur le nycthémère.

Le syndrome du Jet Lag correspond aux troubles du sommeil secondaires au décalage horaire et le syndrome du travail posté ou « shift work disorder » est secondaire au travail de nuit répété.

Figure 1 – schéma représentant les différents troubles du rythme veille-sommeil.



A = retard de phase ; B = avance de phase ; C = rythme veille-sommeil en libre cours ; D = rythme veille-sommeil irrégulier.

Annexe 4 : description des pathologies génétiques rares*

Pathologie	Anomalie chromosomique	Tableau clinique
Syndrome de Smith Magenis	Délétion 17p11.2 emportant le gène RAI 1	Dysmorphie cranio-faciale et squelettique, surdité, troubles du comportement, retard mental modéré.
Syndrome de Rett	Mutation gène MeCP2 sur le chromosome X	Evolution normale la 1 ^{ère} année puis régression, stéréotypie des mains, microcéphalie, apraxie, épilepsie, polyhandicap.
Syndrome de Prader-Willi	Anomalie du chromosome 15 dans la majorité des cas	Dysfonction hypothalamo-hypophysaire, hypotonie néonatale, hyperphagie, retard mental modéré, trouble du comportement, petite taille.
Syndrome d'Angelman	Délétion sur 15q dans la majorité des cas	Déficit intellectuel sévère, stéréotypie des mains, éclats de rire, ataxie, épilepsie, hyperactivité, trouble du langage.
Sclérose tubéreuse de Bourneville	Mutations des gènes TSC1 (9q34) et TSC2 (16p13.3)	Hamartomes multi-systémiques (cerveau, peau, rein, etc.), épilepsie, troubles du comportement.
Syndrome de l'X fragile	Mutations du gène FMR1 sur chromosome X dues à expansion de triplet CGG.	Déficit intellectuel variable, dysmorphie faciale, macro-orchidie, troubles du comportement.

* Résumé inspiré des données du site web www.orpha.net

Annexe 5 : le questionnaire de recueil de données

1/ Caractéristiques médicales du patient

Nom : Prénom : Date de naissance :

Pathologie principale :

Autres antécédent : Traitement en cours :

2/ Caractéristiques de l'insomnie et du traitement par mélatonine

Type d'insomnie : ☐ difficulté d'endormissement ☐ réveil nocturne ☐ réveil précoce

Traitement déjà essayé avant la mélatonine et efficacité/tolérance :

Le traitement par mélatonine : posologie, galénique, dates du traitement, heure(s) de prise.

3/ Evaluation de l'efficacité de la mélatonine sur les paramètres du sommeil

A- Latence d'endormissement :

○ avant mélatonine :

☐ <15min ☐ 15-30min ☐ 30-45min ☐ 45-60min ☐ >60min

○ avec mélatonine

☐ <15min ☐ 15-30min ☐ 30-45min ☐ 45-60min ☐ >60min

B- Nombre de réveil nocturne (en moyenne par nuit) :

○ Avant mélatonine :

○ Avec mélatonine :

C- Durée totale de sommeil nocturne :

○ Avant mélatonine

☐ <5h ☐ 5-7h ☐ 7-8h ☐ 8-9h ☐ >9h

○ Avec mélatonine

☐ <5h ☐ 5-7h ☐ 7-8h ☐ 8-9h ☐ >9h

4/ Evaluation du retentissement diurne et du ressenti de l'aidant

A- Retentissement diurne :

- Amélioration de la fatigue, somnolence, nécessité de sieste la journée :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------

- Amélioration du comportement (humeur, attention, communication) :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------

B- Ressenti de l'aidant sur l'efficacité de la mélatonine :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------

5/ Tolérance de la mélatonine

Avez-vous noté des effets secondaires ? Si oui, lesquels ?

6/ Les caractéristiques de l'aidant principal

Qui est l'aidant ?

Date de naissance :

Profession ? oui/non

Annexe 6 : l'index de sévérité de l'insomnie (ISI)

Nom: _____

Date: _____

Pour chacune des questions, veuillez encrer le chiffre correspondant à votre réponse.

1. Veuillez estimer la **SÉVÉRITÉ** actuelle (dernier mois) de vos difficultés de sommeil.

a. Difficultés à s'endormir:

Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

b. Difficultés à rester endormi(e):

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

b. Problèmes de réveils trop tôt le matin:

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

2. Jusqu'à quel point êtes-vous **SATISFAIT(E)/INSATISFAIT(E)** de votre sommeil actuel?

Très Satisfait	Satisfait	Plutôt Neutre	Insatisfait	Très Insatisfait
0	1	2	3	4

3. Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil **PERTURBENT** votre fonctionnement quotidien (p. ex., fatigue, concentration, mémoire, humeur)?

Ancinement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

4. À quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont **APPARENTES** pour les autres en termes de détérioration de la qualité de votre vie?

Ancinement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

5. Jusqu'à quel point êtes-vous **INQUIET(ÊTE)/préoccupé(e)** à propos de vos difficultés de sommeil?

Ancinement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

Copyright C. Morin (1993)

Échelle de correction/interprétation:

Additionner le score des sept items (1a+1b+1c+2+3+4+5) = _____

Le score total varie entre 0 et 28

0-7 = Absence d'insomnie

8-14 = Insomnie sub-clinique (légère)

15-21 = Insomnie clinique (modérée)

22-28 = Insomnie clinique (sévère)

Annexe 7 : le questionnaire PedsQL Family impact module (français)

Avant/après le traitement par mélatonine, à cause de l'état de santé de votre enfant, vous-même vous êtes senti en difficulté :

Fonctionnement physique	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Quasi permanent
Je me sens fatigué dans la journée	0	1	2	3	4
Je me sens fatigué au levé le matin	0	1	2	3	4
Je me sens trop fatigué pour faire les choses que j'aimerais faire	0	1	2	3	4
J'ai mal à la tête	0	1	2	3	4
Je me sens physiquement faible	0	1	2	3	4
J'ai des maux de ventre	0	1	2	3	4

Fonctionnement émotionnel	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Quasi permanent
Je me sens anxieux	0	1	2	3	4
Je me sens triste	0	1	2	3	4
Je me sens en colère	0	1	2	3	4
Je me sens frustré	0	1	2	3	4
Je me sens impuissant et sans espoir	0	1	2	3	4

Fonctionnement social	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Quasi permanent
Je me sens isolé des autres	0	1	2	3	4
J'ai des difficultés à obtenir de l'aide des autres	0	1	2	3	4
C'est dur de trouver du temps pour les activités sociales	0	1	2	3	4
Je n'ai pas assez d'énergie pour les activités sociales	0	1	2	3	4

Fonctionnement cognitif	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Quasi permanent
Il m'est difficile de rester concentré	0	1	2	3	4
Il m'est difficile de me rappeler de ce que me disent les gens	0	1	2	3	4
Il m'est difficile de me rappeler de ce qu'on vient juste de me dire	0	1	2	3	4
Il m'est difficile de penser vite	0	1	2	3	4
J'ai des soucis pour me rappeler de ce que je viens de penser	0	1	2	3	4

Communication	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Quasi permanent
J'ai l'impression que les autres ne comprennent pas ma situation	0	1	2	3	4
Il m'est difficile de parler de la santé de mon enfant avec d'autres personnes	0	1	2	3	4
J'ai du mal à dire aux médecins et infirmières comment je me sens	0	1	2	3	4

Inquiétude	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Quasi permanent
Je m'inquiète à propos de l'efficacité du traitement de mon enfant	0	1	2	3	4
Je m'inquiète des effets secondaires des traitements	0	1	2	3	4
Je m'inquiète de la réaction des autres concernant l'état mon enfant	0	1	2	3	4
Je m'inquiète de comment la maladie de mon enfant affecte d'autres familles	0	1	2	3	4
Je m'inquiète du futur de mon enfant	0	1	2	3	4

Avant/après le traitement par mélatonine, à cause de l'état de santé de votre enfant, votre famille a été en difficulté :

Activités de la vie quotidienne	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Quasi permanent
Les activités familiales nécessitent plus de temps et d'effort	0	1	2	3	4
Difficulté à trouver du temps pour finir les tâches ménagères	0	1	2	3	4
Se sentir trop fatigué pour finir les tâches ménagères	0	1	2	3	4

Les relations dans la famille	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Quasi permanent
Manque de communication	0	1	2	3	4
Conflits dans la famille	0	1	2	3	4
Difficulté à prendre des décisions ensemble	0	1	2	3	4
Difficulté à résoudre les problèmes ensemble	0	1	2	3	4
Stress et tension dans la famille	0	1	2	3	4

Annexe 8 : comparaison de la latence d'endormissement selon l'ISI, l'insomnie et la cécité

Après recueil des données, nous avons divisés les données concernant la latence d'endormissement en trois catégories : latence < 30 min, latence entre 30 et 60 min et latence > 60 min. Nous avons ensuite regardé le changement de catégorie après mise en route du traitement par mélatonine. Un test approché du Chi2, ou test exact de Fisher, a permis de comparer les fréquences des résultats selon certains paramètres : le score ISI, le type d'insomnie, la posologie de mélatonine et l'existence d'une cécité.

**Tableau A – comparaison des fréquences de changement de catégorie de latence selon
l'ISI, la posologie, la cécité et le type d'insomnie**

	-2 catégories	-1 catégorie	pas changement	Test exact de
	Nb (%)	Nb (%)	Nb (%)	Fisher
Score ISI				
< 22 (n=22)	5 (23%)	9 (41%)	8 (36%)	p=0.823
> 22 (n=10)	3 (30%)	3 (30%)	4 (40%)	
Posologie				
< 4mg (n=12)	4 (33%)	6 (50%)	2 (17%)	p=0.175
≥ 4mg (n=18)	4 (22%)	5 (28%)	9 (50%)	
Cécité				
Oui (n=5)	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)	p=0.594
Non (n=26)	6 (23%)	9 (35%)	11 (42%)	
Diff endor.				
Oui (n=19)	7 (37%)	10 (53%)	2 (10%)	p=0.0007
Non (n=13)	1 (8%)	2 (15%)	10 (77%)	
Diff endor + RN*				
Oui (n=10)	5 (50%)	4 (40%)	1 (10%)	p=0.037
Non (n=22)	3 (14%)	8 (36%)	11 (50%)	

* Difficulté d'endormissement associé à des réveils nocturnes

Annexe 9 : comparaison du score PedsQL selon l'ISI, l'insomnie et la cécité

Facteur	Avant mélatonine Score (écart-type)	Sous mélatonine Score (écart-type)	Test de Fisher Mélatonine	Test de Fisher Facteur
Cécité				
Oui (n=5)	53,8 (19.8)	71,4 (8.0)	p<0.05	NS*
Non (n=23)	45.9 (13.1)	58.1 (13.8)		
Posologie				
< 4mg (n=11)	44.4 (17.8)	62.3 (14.9)	p<0.05	NS
≥ 4mg (n=16)	45.6 (11.3)	57.1 (13.6)		
Score ISI				
< 22 (n=22)	50.1 (14.3)	61.6 (14.7)	p<0.05	p<0.05
> 22 (n=7)	35.3 (10.6)	54.7 (10.2)		
Diff endor.				
Oui (n=17)	50.2 (16.8)	64.8 (11.8)	p<0.05	p<0.05
Non (n=12)	41.3 (9.8)	53.1 (14.1)		
Diff endor + RN				
Oui (n=8)	46.4 (21.7)	67.9 (15.4)	p<0.05	p<0.05
Non (n=21)	46.6 (11.9)	56.9 (12.3)		

*NS : non significatif

Les moyennes des scores PedsQL sont plus hautes si le score ISI est inférieur à 22, c'est-à-dire que la qualité de vie des parents est meilleure, avant et après mélatonine, quand le trouble du sommeil de l'enfant est léger.

Les moyennes des scores PedsQL sont plus hautes quand il existe des difficultés d'endormissement, avant et après introduction de mélatonine.

L'augmentation du score PedsQL est plus importante quand il existe conjointement difficulté d'endormissement et réveils nocturnes, c'est-à-dire que l'amélioration de la santé des parents a été plus importante avec la mélatonine quand l'enfant présentait difficulté d'endormissement et réveils nocturnes.

Mélatonine et troubles du sommeil chez l'enfant avec retard psychomoteur. Une étude rétrospective en Bourgogne.

Thèse de médecine. Dijon 2016.

Auteur : Mireille YUAN

Résumé :

Introduction. Les troubles du sommeil sont fréquents et invalidants chez l'enfant avec retard psychomoteur. La mélatonine est prescrite par certains spécialistes depuis récemment et les évaluations thérapeutiques sont globalement positives.

Objectif. Analyser l'efficacité de la mélatonine sur les paramètres du sommeil : durée de sommeil, latence d'endormissement et réveils nocturnes. Evaluer l'impact de certains facteurs sur ces derniers : sévérité de l'insomnie, type d'insomnie, posologie de mélatonine et cécité.

Matériel et méthode. Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective. Le recrutement a été réalisé à l'aide de pédiatres hospitaliers en Bourgogne. Les données ont été recueillies lors d'un entretien téléphonique avec les parents. Un questionnaire de qualité de vie leur a été envoyé dans un second temps.

Résultats. Au total 33 patients ont complété le recueil de données. La majorité souffrait de difficultés d'endormissement (61%) et/ou de réveils nocturnes (67%). La durée de sommeil nocturne est passée de 5.76 heures (IC 95% : 4.93 - 6.59) à 8.97 heures (IC 95% : 8.40 - 9.53). Les latences d'endormissement ont diminué de façon significative, plus fréquemment s'il existait des difficultés d'endormissement. Le nombre de réveils nocturnes a diminué de 2.34 réveils par nuit ($p < 0.0001$). Le score PedsQL de qualité de vie des parents a augmenté de 13.41 points ($p < 0.0001$) sous mélatonine. L'amélioration de ce score était plus grande si l'enfant présentait des difficultés d'endormissement et des réveils nocturnes. La tolérance à la mélatonine a été bonne, six enfants ont présenté des effets secondaires mais sans gravité.

Conclusion. La mélatonine a amélioré le sommeil des enfants de manière significative, ainsi que la qualité de vie des parents. Les enfants qui présentaient des difficultés d'endormissement, associés ou non à des réveils nocturnes, sont ceux qui ont le plus bénéficié du traitement.

Mots-clés : mélatonine – trouble du sommeil – insomnie – enfant – retard psychomoteur – handicap mental – étude rétrospective – Bourgogne