



HAL
open science

Utilisation de la mélatonine dans les troubles du sommeil chez les enfants sains, les enfants atteints de troubles du spectre autistique et les enfants atteints du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

Manon Leroy

► To cite this version:

Manon Leroy. Utilisation de la mélatonine dans les troubles du sommeil chez les enfants sains, les enfants atteints de troubles du spectre autistique et les enfants atteints du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03198780

HAL Id: dumas-03198780

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03198780v1>

Submitted on 15 Apr 2021

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

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

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le **02 juin 2020**

Par **Manon LEROY**

**UTILISATION DE LA MÉLATONINE DANS LES
TROUBLES DU SOMMEIL CHEZ LES ENFANTS SAINS,
LES ENFANTS ATTEINTS DE TROUBLES DU SPECTRE
AUTISTIQUE ET LES ENFANTS ATTEINTS DU
TROUBLE DÉFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC OU
SANS HYPERACTIVITE**

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Présidente du jury : **Catherine MULLIE-DEMAILLY**, Professeur et
Docteur en pharmacie

Membres du jury : **Catherine VILPOUX**, Maître de conférence
Julie LECLERCQ, Docteur en pharmacie

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma reconnaissance à ma Directrice de thèse, Madame C. Vilpoux, maître de conférence universitaire, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir encadrée, orientée, aidée et conseillée tout au long de la réalisation de cette thèse

J'adresse mes remerciements à Madame Demailly-Mullié, docteur en pharmacie, pour me faire l'honneur de participer au jury et pour l'intérêt accordé à ma thèse.

Je remercie Madame Julie Leclercq, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse, pour m'avoir accueillie et encadrée pour mon stage de fin d'études et pour me permettre de m'épanouir dans mon travail.

Merci à mes parents, Chantal et Gérard, de m'avoir soutenue durant toutes mes études et dans ma jeune vie, d'avoir pris soin de moi et de m'apporter toujours autant d'amour. Merci maman de m'avoir interrogée de nombreuses fois sur mes différents cours, tu aurais presque pu passer les examens à ma place. Merci papa de m'avoir fait tes bons petits plats pour me réconforter et m'encourager. J'espère que vous êtes fiers de moi, je vous aime.

Merci à ma sœur, Coralie, d'être là pour moi dans tous les moments de la vie. Merci de m'avoir interrogée, toi aussi, de m'avoir fait rire dans nos moments de folie, de m'avoir donné ton énergiiiiiiiie lors de toutes mes épreuves et merci d'avoir été mon emprunteuse de livres personnelle. Je t'aime et je suis fière de toi.

Merci à Albin, mon chéri, d'être à mes côtés tous les jours, de me supporter (dans tous les sens du terme), de m'apporter le sourire, la joie et le réconfort quand j'en ai besoin. Sans toi, cette thèse n'aurait peut-être pas eu de pagination^^. Merci de faire partie de ma vie et de me rendre heureuse. Je t'aime.

Merci à Pauline d'être mon amie depuis déjà 15 ans ; ton optimisme et ton énergie débordants me donnent toujours le coup de booste dont j'ai besoin !

Merci à Clarisse, d'avoir d'abord été une collègue en or puis d'être devenue une très grande amie à mes yeux. Nous serons toujours La Voix du Nord et le Courrier Picard.

Merci à mes amis, Anthony (depuis déjà bientôt 23 ans!!), Liliana et Cyril, Charline et Mike, Claire et Tonio, Julien, merci pour toutes nos soirées jeux de société qui m'ont permis de m'évader. Merci pour toutes nos soirées raclette, elles ne s'arrêteront jamais.

Merci à Olivia de m'avoir hébergée tous les lundis durant nos études, d'avoir enrichi ma culture cinématographique, d'avoir rempli mon ventre de tes bons petits plats et de m'avoir supportée en TP. Et merci à Sabrina pour tous nos fous rires, tous nos ratés de TP, pour notre amour commun de la nourriture en général et pour tous tes conseils maquillage que je suivrais peut-être un jour. Merci à vous deux d'avoir illuminé mes années de pharmacie.

Merci à Khansaâ, ma compagne de galère, pour tes belles photos Instagram qui me changeaient les idées, pour ton soutien lors du concours et de notre dernière année, et merci pour nos virées à Saint-Leu, qui me permettaient de souffler.

Merci à toute ma famille et à tous les amis de ma famille, de s'être toujours inquiétés de l'avancée de mon travail et d'avoir trouvé les mots pour m'encourager.

Merci à tous à mes amis, Pauline, Aline, Anne-Sophie et Paul, Vanessa, Benjamin, Antoine, Valentin, d'être là pour moi.

Merci à Martine et Jean-Louis, à Adrien, et à Julie et sa petite famille au grand coeur, pour avoir pris de mes nouvelles et pour m'avoir soutenue au cours de ce travail.

Je pense aussi à mes 2 grands-pères, Lucien et Raymond, j'espère que là où vous êtes, vous êtes fiers de moi.

Liste des abréviations

AA-NAT : ArylAlkylamine-N-AcétylTransférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMT : AcétylSérotonine-O-MéthylTransférase
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CREB : C-AMP Response Element-binding protein
CYP1A2 : cytochromes P450 de type 1A2
CYP2C19 : cytochromes P450 de type 2C19
DLMO : Dim Light Melatonin Onset
ECG : ElectroCardioGramme
EEG : ElectroEncéphaloGramme
GABA : Acide γ -AminoButyrique
HIOMT : HydroxyIndole-O-MéthylTransférase
LED : Diodes ElectroLuminescentes
MT1 : récepteur à la mélatonine de type 1
MT2 : récepteur à la mélatonine de type 2
MT3 : récepteur à la mélatonine de type 3
non REM : Non-Rapid Eye Movement Sleep
NSC : Noyaux Supra-Chiasmatisques
PedPRM : Pediatric Prolonged-Release Melatonin
PKA : Protéine Kinase A
PKC : Protéine Kinase C
PSG : PolySomnoGramme
PSQI : Indice de Qualité du Sommeil de Pittsburgh
REM : Rapid Eye Movement Sleep
RCPG : Récepteur Couplé aux Protéines G
ROR α : Récepteur Orphelin lié aux Rétinoïdes α
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
SA : Sommeil Agité
SC : Sommeil Calme
SDQ : Strengths and Difficulties Questionnaire
SLL : Sommeil Lent Léger
SLP : Sommeil Lent Profond
SP : Sommeil Paradoxal
TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TSA : Trouble du Spectre Autistique
6-SOM : 6-SulfatOxyMélatonine

Tables des matières

Introduction.....	6
I- Physiologie du sommeil.....	7
1) Introduction.....	7
a) Définition.....	7
b) Les états de vigilance.....	7
c) Ondes électriques corticales.....	8
d) Stades du sommeil.....	9
2) Mécanismes de régulation du sommeil.....	12
a) Processus homéostasique.....	13
b) Processus circadien.....	13
3) Chez l'adulte.....	16
a) Les besoins.....	16
b) Structure du sommeil.....	16
4) Chez l'enfant.....	18
a) Les besoins.....	18
b) L'évolution du sommeil de la naissance à l'adolescence.....	18
c) Conséquences d'un déficit de sommeil.....	20
5) L'insomnie chez l'enfant.....	21
a) Définition chez l'enfant.....	21
b) Les différents troubles du sommeil.....	22
II- La mélatonine.....	24
1) Généralités.....	24
a) Introduction.....	24
b) Sécrétion.....	27
c) Régulation.....	28
d) Pharmacocinétique.....	29
e) Mécanisme d'action.....	29
f) Propriétés concernant le rythme circadien.....	31
g) Autres propriétés.....	33
2) Législation.....	35
III- Etudes menées et résultats.....	36
1) Chez les enfants dits « sains », sans pathologie avérée.....	36
a) Prévalence et caractéristiques.....	36
b) Résultats des études menées sur l'insomnie comportementale de l'enfance.....	37
c) Résultats des études menées sur le syndrome de phase de sommeil retardé.....	38
d) Conclusion sur l'intérêt de l'usage de mélatonine chez les enfants sains.....	42
2) Chez les enfants souffrant de TSA.....	42
a) Caractéristiques et perturbations du sommeil.....	42
b) Conséquences d'un manque de sommeil.....	44
c) Relation entre la mélatonine et l'architecture du sommeil chez les enfants autistes.....	45
d) Etudes sur l'utilisation de la mélatonine chez les enfants atteints de TSA.....	46
e) Conclusion sur l'intérêt de l'usage de mélatonine chez les enfants atteints de TSA.....	50
3) Chez les enfants souffrant de TDAH.....	51
a) Caractéristiques et perturbations du sommeil.....	51
b) Conséquences d'un manque de sommeil.....	57
c) Résultats des études menées.....	59

d) Conclusion sur l'intérêt de l'usage de mélatonine chez les enfants atteints de TDAH.....	65
4) Conseils hygiéno-diététiques.....	66
a) Interventions comportementales et hygiène de vie.....	66
b) Utilisation des écrans et conséquences sur l'enfant.....	67
c) Outils à l'officine.....	68
Conclusion.....	70
Références bibliographiques.....	71
Annexe 1 : Classification de Tanner.....	77
Annexe 2 : questionnaire CSHQ.....	78
Annexe 3 : Echelle d'hétéro-évaluation par les parents CBCL.....	80
Annexe 4 : Strengths and Difficulties questionnaire.....	85
Annexe 5 : l'indice de bien-être de l'Organisation Mondiale de la Santé.....	86
Annexe 6 : l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI).....	87
Annexe 7 : l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS).....	89
Annexe 8 : L'agenda du sommeil.....	90
Annexe 9 : Le questionnaire de Vis-Morgen.....	91
Annexe 10 : Le questionnaire de sommeil de Spiegel.....	92
Annexe 11 : l'échelle de somnolence adaptée à l'enfant de 7 à 13 ans.....	93
Annexe 12: le test « HIBOU ».....	94
Annexe 13 : fiche conseils pour maîtriser le temps d'écran en fonction de l'âge.....	95

Introduction

Le sommeil est indispensable à la fabrication du cerveau, il est l'un des atouts d'une croissance staturo-pondérale normale et il est l'une des composantes de l'équilibre relationnel de l'enfant avec ses parents et de la cohabitation paisible de toute la maison. Un enfant qui dort bien construit son cerveau pour sa vie entière avec un réglage judicieux de ses différentes horloges internes. Les médecins généralistes et les pédiatres sont quotidiennement confrontés aux questions des parents concernant le sommeil de leur enfant. En effet, 25 à 50 % des enfants d'âge pré-scolaire et des enfants et adolescents souffrant de Troubles De l'Attention avec ou sans Hyperactivité présentent des troubles du sommeil ; mais cette prévalence peut aller jusqu'à 80 % chez les enfants souffrant de Troubles du Spectre Autistique.

La mélatonine, neuro-hormone naturelle découverte par Aaron B. Lerner en 1958, est produite de façon endogène, principalement par la glande pinéale (ou épinephise) et joue un rôle clé dans la régulation du rythme circadien et la régulation des états de vigilance. A l'heure actuelle, disponible en vente libre dans les pharmacies sous forme de spécialités dosées jusqu'à 1,9 mg par unité, la mélatonine est de plus en plus utilisée chez l'adulte ayant des troubles du sommeil, pour apporter une alternative aux somnifères ou autres hypnotiques. Néanmoins, nous observons l'émergence croissante de prescriptions de préparations à base de mélatonine chez les enfants.

Cette thèse a pour but d'étudier la fréquence, les caractéristiques et l'étiologie des différents troubles du sommeil touchant les enfants dans la population générale, et en particulier les enfants souffrant d'un TSA et ceux souffrant de TDAH. Elle a également pour objectif d'évaluer les preuves d'efficacité et d'innocuité de la mélatonine, ainsi que de préciser la place qu'elle peut occuper dans l'éventail thérapeutique de la prise en charge des troubles du sommeil chez les enfants.

I- Physiologie du sommeil

1) Introduction

a) Définition

Dans le dictionnaire Larousse, le sommeil est défini comme étant un état physiologique périodique de l'organisme (notamment du système nerveux) pendant lequel la vigilance est suspendue et la réactivité aux stimulations amoindrie. En d'autres termes, le sommeil est un état naturel et réversible de réactivité réduite aux stimuli externes et d'inactivité relative, accompagné d'une perte de conscience. Mais le sommeil n'est pas une simple suppression de la vigilance, une mise au repos du corps et du cerveau ; c'est un état très complexe où toutes les fonctions biologiques se réorganisent. Le sommeil est probablement présent chez tous les vertébrés, y compris les oiseaux, les poissons et les reptiles, et des états de sommeil sont également observés chez les invertébrés comme les mouches, les abeilles et les cafards (Cirelli and Tononi, 2008). Le sommeil est une nécessité vitale absolue : les expériences de privation de sommeil réalisées tant chez l'animal que chez l'être humain adulte sont formelles : un animal qui ne peut dormir ou chez qui l'on empêche tout sommeil tombe malade et meurt rapidement. La suppression du sommeil chez l'être humain entraîne en quelques jours des troubles graves du comportement et de graves troubles cognitifs et émotionnels, liés au simple fait de ne pas dormir. Si l'on poursuit l'expérience quelques jours de plus, quelles que soient les conditions, l'individu échappe à l'expérimentation car il arrive à s'endormir, malgré tout ce qui est tenté pour le maintenir éveillé, poussé par une régulation spontanée invincible qui a pour but de préserver sa vie.

Il n'existe en réalité qu'une seule définition du sommeil normal : c'est quand, le matin, nous nous réveillons non seulement avec l'impression d'avoir bien dormi, mais aussi celle d'être reposés et en pleine forme.

b) Les états de vigilance

Chez l'adulte, il existe 3 états de vigilance, totalement différents les uns des autres, aussi bien dans le comportement extérieur que dans leur traduction électroencéphalographique : l'éveil (ou état de veille), le sommeil lent (lui-même divisé en 4 phases, voir figure 2) et le sommeil paradoxal. L'éveil caractérise tous les moments conscients de la vie d'un être humain et représente, chez l'adulte, près des deux tiers du temps. Cet état de veille oscille entre des temps d'éveil actif

(yeux grands ouverts, gestes rapides, temps de réaction très court, réflexes vifs et activité électrique cérébrale recueillie sur l'EEG rapide et peu ample) et des temps d'éveil passif (yeux moins vifs, gestes plus lents, temps de réaction beaucoup plus long et, les yeux fermés, ondes électriques corticales régulières, un peu plus amples et plus lentes). Un état de veille passif relaxé est une porte ouverte sur le sommeil.

c) Ondes électriques corticales

Lorsque l'encéphale fonctionne normalement, les neurones sont en constante activité électrique. L'encéphalogramme enregistre certains aspects de cette activité ; les tracés obtenus, appelés ondes cérébrales, sont produits par l'activité des synapses à la surface du cortex. Chaque onde est une suite ininterrompue de pics et de vallées, et la fréquence de l'onde, exprimée en Hertz, correspond au nombre de pics qui passent par un point donné en une seconde (figure 1). L'amplitude ou l'intensité d'une onde est représentée par la hauteur des pics et la profondeur des vallées, et celle des ondes cérébrales reflète le nombre de neurones produisant simultanément des potentiels d'action. Lorsqu'un individu se trouve à l'état de veille, on observe des ondes cérébrales complexes et de faible amplitude. En revanche, pendant le sommeil, un grand nombre de neurones déchargent simultanément, ce qui engendre des ondes semblables et de forte amplitude. Les ondes cérébrales sont regroupées en quatre classes selon leur fréquence : les ondes alpha (de 8 à 13 Hz), qui sont des ondes assez régulières et rythmiques, de faible amplitude et synchrones, correspondent à un état de veille diffuse ; les ondes bêta (de 14 à 25 Hz), qui sont rythmiques mais plus irrégulières que les ondes alpha, fréquence plus élevée, correspondent à l'état de veille active ; les ondes thêta (de 4 à 7 Hz), encore plus irrégulières, sont courantes chez les enfants mais considérées comme anormales chez l'adulte éveillé ; les ondes delta (4Hz ou moins), qui ont une forte amplitude, correspondent au sommeil profond et surviennent au cours d'une anesthésie.

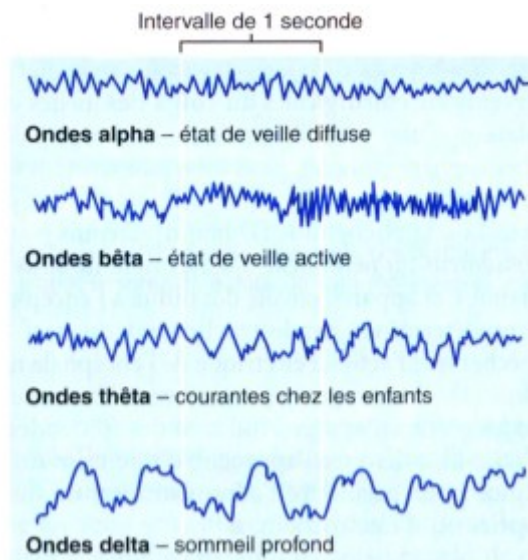


Figure 1 : les ondes cérébrales enregistrées sur un EEG se divisent en 4 grandes catégories.

d) Stades du sommeil

Le sommeil est subdivisé en stades de profondeur croissante : le stade I, correspondant à l'endormissement, le stade II, correspondant au sommeil lent léger, où l'activité électrique est de plus en plus lente, les stades III et IV, correspondant au sommeil lent profond, où la réactivité aux stimulations extérieures est faible, l'immobilité presque totale et l'activité électrique cérébrale est lente et ample. Le sommeil lent est caractérisé par un ralentissement et une augmentation d'amplitude progressive des ondes électriques corticales. Le stade V est celui du sommeil paradoxal (figures 2 et 3).

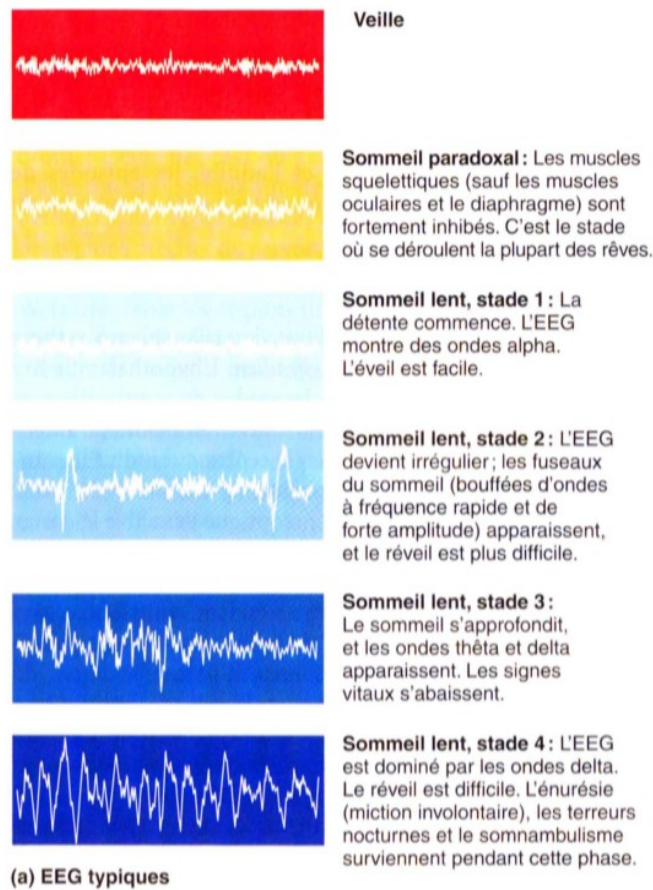
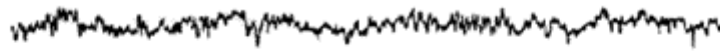


Figure 2 : Types et stades du sommeil. Le stade I correspond au sommeil lent de l'endormissement, le stade II correspond au sommeil lent léger, le stade III/IV correspond au sommeil lent profond et le stade V correspond au sommeil paradoxal. Environ 90 minutes après l'endormissement, c'est-à-dire après le stade IV, le tracé électroencéphalographique change soudainement : il devient très irrégulier et semble rétrograder rapidement à travers les différents stades jusqu'à l'apparition des ondes alpha (associées plutôt à l'état de veille) annonciatrices du sommeil paradoxal.

ETATS DE VIGILANCE

Caractéristiques électro-encéphalographiques

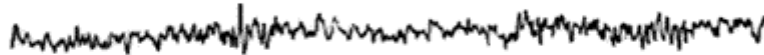
Eveil "actif" : Yeux ouverts, activité rapide peu ample



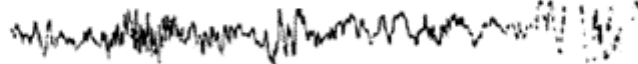
Eveil "passif" : Relaxé, yeux fermés, 8 à 12 ondes par seconde. Activité alpha



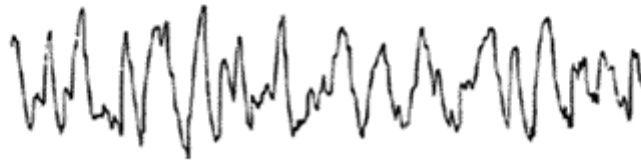
Stade I : endormissement, sommeil de transition
3 à 7 ondes / seconde. Activité theta



Stade II : Sommeil lent léger
Fuseaux de sommeil et complexes K



Stade III et IV : Sommeil lent profond
0,5 à 3 ondes / seconde



Stade V : Sommeil paradoxal
activité rapide et ondes en "dents de scie"



Figure 3 : caractéristiques électro-encéphalographiques des états de vigilance

Phase I (endormissement) : sommeil lent, la détente commence et l'éveil est facile. Phase II (sommeil lent léger) : apparition progressive de bouffées d'ondes à fréquence rapide et de forte amplitude, appelées fuseaux du sommeil. Phase III/IV (sommeil lent profond) : activité électrique cérébrale lente et ample. Phase V (sommeil paradoxal, également appelé sommeil REM) : activité électrique corticale intense, avec des ondes rapides et peu amples. Remarque : les stades III et IV étant assez difficiles à distinguer sur un EEG, ils sont souvent rassemblés en une seule phase dite Phase III/IV.

Le sommeil lent profond permettrait une économie énergétique et favoriserait la réparation tissulaire. De plus, l'hormone de croissance et, au moment de la puberté, les hormones sexuelles, sont sécrétées au cours du sommeil lent profond.

Le sommeil paradoxal est caractérisé par une activité électrique corticale intense, avec des ondes rapides et peu amples. Bien que le corps soit inerte et que l'individu soit endormi, le cerveau est paradoxalement très actif, avec une activité cérébrale similaire à l'éveil ; c'est pourquoi cette phase

du sommeil est appelée sommeil paradoxal. Tous les mammifères naissant avec un cerveau immature, comme l'Homme, le Chat ou le Rat, ont une très grande quantité de sommeil paradoxal dans les tout premiers mois ou semaines de vie. Cette grande quantité de sommeil paradoxal décroît au fur et à mesure de la maturation cérébrale. Pour Michel Jouvet, le neurobiologiste français découvreur du sommeil paradoxal en 1961 (Jouvet, 1980), la grande quantité de sommeil paradoxal chez les mammifères immatures à la naissance permet la mise en place puis l'exercice des comportements innés ; ce sommeil paradoxal servirait également à renforcer périodiquement les programmes génétiques des comportements et permettrait la conservation (malgré la pression de l'environnement) de l'ensemble de traits de caractères qui constituent la personnalité d'un individu. Le sommeil paradoxal est aussi le support du rêve ; ce dernier représente la poursuite au cours du sommeil de l'activité psychique de la journée ; une de ses principales fonctions serait de résoudre les conflits et les angoisses de la journée. Braconnier et al. ont réalisé une étude chez des enfants en recueillant les récits du contenu de leurs rêves au cours d'éveils multiples en sommeil paradoxal ; ils ont ainsi démontré que le contenu des rêves évoluait dans le sens d'une résolution des problèmes (Braconnier et al., 1980).

Le sommeil paradoxal mais aussi le sommeil lent jouent un rôle actif dans les processus de mémorisation puisqu'ils facilitent la mémoire procédurale motrice et sensorielle. En imagerie fonctionnelle, les aires cérébrales activées lors d'un apprentissage dans la veille, le sont de nouveau au cours du sommeil qui suit, ce qui renforcerait la trace mnésique.

2) Mécanismes de régulation du sommeil

L'alternance éveil/sommeil résulte d'un effet conjugué de 2 processus, qui ouvrent et ferment les portes du sommeil au cours du cycle de 24 heures réglé par l'alternance jour-nuit : le processus homéostatique et le processus circadien.

a) Processus homéostasique

Le processus homéostasique est comparable à un « réservoir de fatigue » ; la fatigue fait dormir (Borbély et al., 2016). Prenons l'exemple d'une personne qui se lève habituellement à 7 heures et qui se couche à 23 heures : lorsqu'elle se lève le matin, elle commence à remplir son réservoir de fatigue et plus elle avance dans la journée, plus ce réservoir augmente. Quand elle dort la nuit, elle vide alors son réservoir de fatigue.

Ce système est cumulatif : si on ne dort pas suffisamment pendant la nuit, on ne vide pas totalement le réservoir et on est donc davantage fatigué le lendemain.

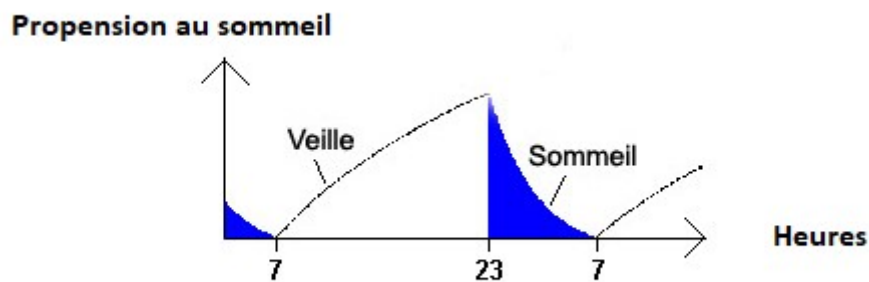


Figure 4 : processus homéostasique

Pour favoriser le sommeil, nous pouvons renforcer ce processus homéostasique en augmentant le temps pendant lequel on est éveillé ou en pratiquant une activité sportive, cette dernière permettant de remplir davantage le réservoir de fatigue.

b) Processus circadien

Les rythmes circadiens, ou encore cycle nyctéméral, sont des rythmes cycliques qui évoluent sur 24 heures, de façon régulière. Ce sont les alternances de certaines de nos fonctions biologiques, dont le rythme veille/sommeil est l'une des plus importantes. Le rythme circadien dépend de l'horloge biologique située dans les noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus, dont le rythme spontané est d'une durée de 24 heures et 18 minutes en moyenne. Les synchroniseurs externes ou « donneurs de temps » permettent d'ajuster l'horloge interne sur l'horloge sociale qui est de 24 heures. L'alternance jour/ nuit, la régularité (des prises alimentaires, des heures de coucher et de

lever, des loisirs, des heures de travail, etc) et l'activité physique sont les synchroniseurs externes responsables de la synchronisation de l'horloge biologique (Julius et al., 2019).

Chez l'Homme, l'organisation circadienne de 24 heures des états de veille et de sommeil s'acquière progressivement après la naissance avec l'installation d'un rythme veille-sommeil synchrone avec le rythme jour/nuit. Les rythmes circadiens de 24 heures pour les fréquences cardiaques, les mouvements corporels, la température corporelle, la mélatonine et le cortisol, apparaissent tous au cours des deux premiers mois de vie.

L'alternance veille/sommeil est liée en particulier aux variations de deux rythmes circadiens : la température corporelle et la sécrétion de mélatonine. Pour préparer l'endormissement, la température corporelle diminue en fin de journée, et ce jusqu'à environ 4 heures du matin, puis elle remonte pour permettre le réveil. En début d'après-midi elle diminue légèrement, ce qui peut s'avérer propice à faire une sieste lorsque cela est possible, puis la température corporelle remonte et permet un regain de vigilance entre 17 heures et 19 heures (figure 5).

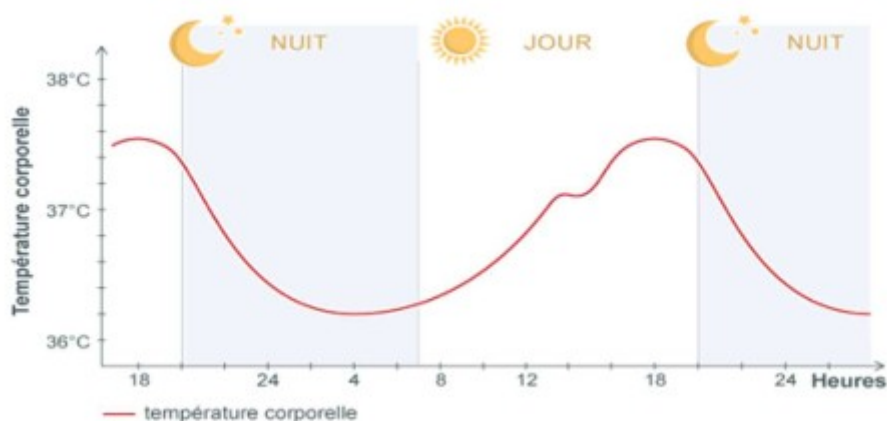


Figure 5: rythme circadien de la température corporelle, cas d'une personne qui dort de 23h à 7h

La mélatonine est l'hormone qui induit le sommeil. Nous verrons un peu plus tard et plus en détails les propriétés de la mélatonine concernant les rythmes circadiens et son rôle dans l'apparition du sommeil. Sa sécrétion débute le soir, augmente jusqu'à environ 4 heures du matin puis diminue pour permettre le réveil (figure 6).

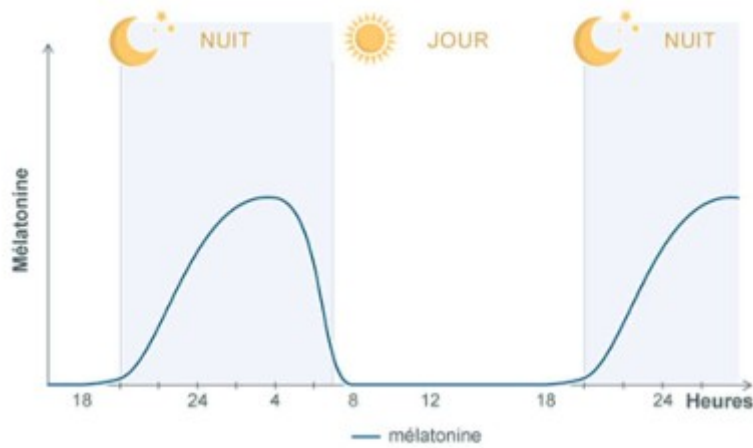


Figure 6 : Rythme circadien de la mélatonine, cas d'une personne qui dort de 23h à 7h

Si l'on superpose les courbes de température corporelle et celles de la mélatonine (figure 7), on voit que la variation de ces deux rythmes contrôlés par l'horloge biologique permet d'induire les états de veille et de sommeil. L'horloge biologique est le chef d'orchestre des rythmes circadiens en envoyant des signaux de sommeil entre le début de soirée et environ 4 heures du matin, et des signaux d'éveil à partir du matin.

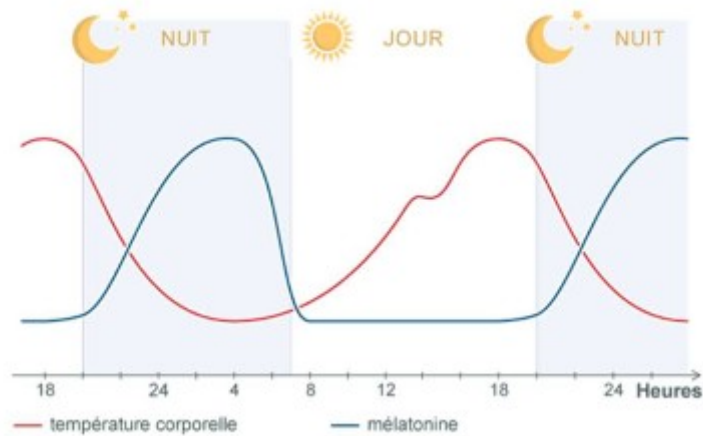


Figure 7 : Superposition des rythmes circadiens de la température corporelle et de la mélatonine chez un sujet dormant de 23 heures à 7 heures

3) Chez l'adulte

a) Les besoins

Nous sommes très inégaux devant le sommeil et chaque individu dort à son propre rythme. La plupart des adultes ont besoin de 7h30 à 8 heures de sommeil, réparties par exemple en quatre cycles de 2 heures ou cinq cycles de 1h30, selon les individus. Certains sujets dits « courts dormeurs » auront besoin de moins de 6 heures par nuit (probablement quatre cycles de 1h30), d'autres, beaucoup plus rares, n'auront besoin que de 4 heures de sommeil pour être en forme. Ces « courts dormeurs » représente environ 5 % de la population. Les « longs dormeurs », en revanche, auront besoin d'une durée moyenne de plus de 9 heures de sommeil par jour. Ils représentent environ 10 à 15 % de la population.

b) Structure du sommeil

Le besoin de sommeil survient généralement chaque soir à la même heure, annoncé par une sensation de fatigue, de faible activité mentale, de froid. Adulte ou adolescent, nous passons au cours de notre nuit par plusieurs cycles de sommeil. Après une période de veille au cours de laquelle l'activité électrique cérébrale est rapide, l'endormissement se fait en sommeil lent, généralement en moins de 10 minutes. Comme nous l'avons vu précédemment, l'électroencéphalogramme (EEG) permet de distinguer les stades de sommeil lent grâce à la présence de plus en plus importante d'ondes lentes : les stades I (endormissement) et II correspondent au sommeil lent léger ; le stade III/IV au sommeil lent profond. Le stade V correspond au sommeil paradoxal (figure 1). Pendant les phases de sommeil lent, le visage est inexpressif, les yeux sont fermés, les mouvements oculaires absents ou très lents au moment de l'endormissement, la respiration est lente et régulière et le tonus musculaire du corps est conservé. Cette phase de sommeil lent va durer en moyenne de 1h10 à 1h40. Après la phase de sommeil lent profond, une nouvelle phase de sommeil lent léger survient pour ensuite passer en sommeil paradoxal (stade V) pour 10 à 15 minutes. Le sommeil paradoxal associe des signes de sommeil (atonie musculaire complète, seuils d'éveil élevés) et des signes d'éveil (visage expressif, EEG rapide, mouvements oculaires rapides, respiration rapide et irrégulière). Le sommeil lent et le sommeil paradoxal sont dénommés par les Anglo-Saxons *Non-Rapid Eye Movement Sleep* (non REM) et *Rapid Eye Movement Sleep* (REM).

La fin du sommeil paradoxal est marquée par une phase de pré-réveil très courte, insensible pour un dormeur normal, mais où l'éveil serait très facile. Puis, si aucune stimulation particulière ne le tire

du sommeil, le sujet enchaîne un nouveau cycle (figure 8). Une nuit complète représente l'enchaînement de 4, 5 ou 6 cycles de sommeil (d'une durée de 90 à 120 minutes, durée constante pour un individu et remarquablement stable tout au long de sa vie d'adulte).

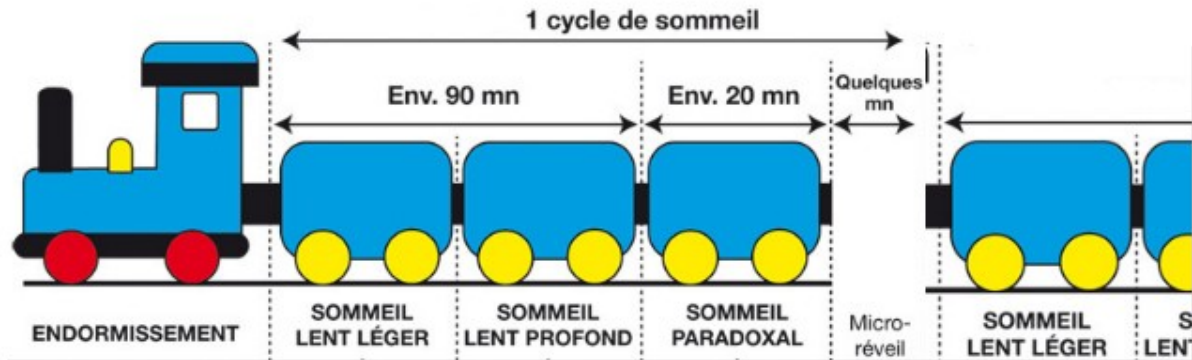


Figure 8 : le cycle de sommeil chez l'adulte

La durée de chaque stade de sommeil varie au cours de la nuit : pour une nuit de 8 heures, le sommeil lent profond prédomine durant les 4 premières heures de sommeil tandis que le sommeil paradoxal et le sommeil lent léger prédominent durant les 4 heures suivantes (figure 9). On parle d'organisation nyctémérale des états de vigilance.

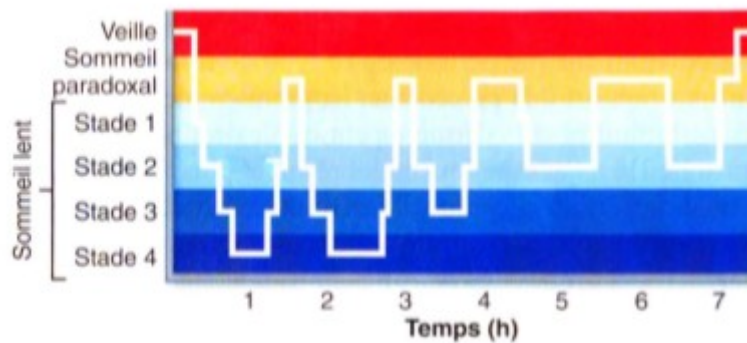


Figure 9 : Progression typique des stades du sommeil d'une nuit pour un adulte : Les quatre stades du sommeil lent et le sommeil paradoxal sont représentés (Extrait de « Marieb E.N. et Hoehn K. Anatomie et Physiologie Humaine. 8e Edition.)

4) Chez l'enfant

a) Les besoins

Les besoins de sommeil varient selon l'âge de l'enfant. Les enquêtes épidémiologiques révèlent que le nouveau-né dort en moyenne de 16 à 17 heures par jour. Ce temps de sommeil diminue progressivement au fil des années. Dans l'étude longitudinale d'Iglowstein et al. (Iglowstein et al., 2006), chez 493 sujets entre 1 mois et 16 ans, le sommeil est en moyenne de 14 à 15 heures à 6 mois, de 14 heures à 1 an, de 12 à 13 heures à 3 ans, de 11 heures à 6 ans, et de 8 heures à l'adolescence. Avant l'âge de 6 ans, la diminution de la durée de sommeil est expliquée par la disparition progressive des siestes. En effet, même si l'organisation des siestes et leur durée varient d'un enfant à l'autre et parfois chez un même enfant d'un jour à l'autre, le nombre de siestes et leur répartition se modifient avec l'âge selon un même schéma. A 6 mois, le nourrisson fait 3 siestes, une le matin, une en début d'après-midi et une en fin d'après-midi. La sieste de fin d'après-midi disparaît généralement entre 9 et 12 mois tandis que celle du matin disparaît généralement entre 15 et 18 mois. Celle du début d'après-midi est en général perdue entre 3 et 6 ans. Après 6 ans, la diminution de la durée de sommeil est liée à un retard progressif de l'heure du coucher, de 15 à 30 minutes par an.

b) L'évolution du sommeil de la naissance à l'adolescence

A chaque âge correspond à un aspect EEG, une quantité et qualité de sommeil différente ; les temps de sommeil sont différents, comme la quantités des différents stades de sommeil et les modes d'endormissement ainsi que les moments de la journée où le sommeil devient possible ou impossible. En 1972, apparaissent les premiers enregistrements polygraphiques du sommeil (EEG, ECG, rythme respiratoire) de nouveau-nés à terme. Prechtl va ainsi établir une classification des stades de vigilance chez le nouveau-né à terme comportant 5 stades (Prechtl, 1974) :

- le sommeil calme (stade I) : profond, généralement interrompu par aucun réveil ; le nouveau-né est immobile mais reste tonique, la respiration est régulière et il n'y a pas de mouvements oculaires. Ce état très stable dure environ 19 à 20 minutes et correspond au sommeil lent profond de l'adulte,
- le sommeil agité (stade II) : interrompu par de fréquents mouvements corporels, le visage est expressif, les mouvements oculaires sont rapides (parfois les yeux sont grands ouverts) et les rythmes cardiaque et respiratoire sont rapides. Cet état moins stable dure 10 à 45 minutes et correspond au sommeil paradoxal de l'adulte,

- l'éveil calme (stade III) : moment d'éveil au cours duquel le nouveau-né peut être attentif à son environnement, les ondes corticales de l'électroencéphalogramme sont relativement rapides,
- l'éveil agité sans pleurs (stade IV)
- l'éveil agité avec pleurs (stade V).

Ces 2 derniers stades sont plus fréquents que les éveils calmes et correspondent à des moments moins attentifs où le nouveau-né réagit peu et lentement, où le rythme cardiaque est rapide et la respiration irrégulière. Le cycle du sommeil du nouveau-né est court (50 à 60 minutes) et biphasique ; il se compose d'une phase de sommeil agité (50 à 60 % du sommeil total) et d'une phase de sommeil calme (30 à 40 % du sommeil total) (figure 10). L'endormissement se fait en sommeil agité jusqu'à l'âge de 6 mois. Il existe 18 à 20 cycles de sommeil par 24 heures (généralement 3 à 4 cycles consécutifs), inégalement répartis en phases de sommeil plus ou moins longues et sans périodicité diurne ou nocturne ; il y a une absence d'organisation nyctémérale des états de sommeil. Chez le nouveau-né, les états de veille/sommeil s'organisent selon un rythme ultradien (périodes plus courtes, de quelques minutes à quelques heures, qui régulent les jours et les nuits) car il ne fait pas la différence entre périodes diurnes et périodes nocturnes.

Entre le 3ème et le 6ème mois de vie, 3 composantes fondamentales apparaissent : apparition d'une périodicité jour/nuit (quelques périodes de sommeil plus longues se manifestent la nuit et les éveils journaliers s'allongent un peu), maturation électroencéphalographique des ondes de sommeil et apparition des rythmes circadiens de la température corporelle, du pouls, de la respiration et des sécrétions hormonales (cortisol et mélatonine), dont l'alternance lumière/obscurité est le premier donneur de temps. Entre 6 mois et 4 ans, il y a une diminution progressive du sommeil diurne (avec la réduction du nombre de siestes), l'endormissement se fait en sommeil lent et le sommeil lent profond va augmenter en début de nuit tandis qu'en fin de nuit ce sont le sommeil lent léger et le sommeil paradoxal qui vont augmenter. Entre le 7ème et 8ème mois, de longs éveils multiples sont fréquents durant la seconde partie de la nuit ; l'enfant reste calme dans son lit, yeux ouverts, il joue puis se rendort. Enfin, entre 4 et 12 ans, l'enfant est très vigilant dans la journée et s'endort très vite le soir, le sommeil étant calme et très profond. Un retard progressif de l'heure du coucher est observé après l'âge de 6 ans.

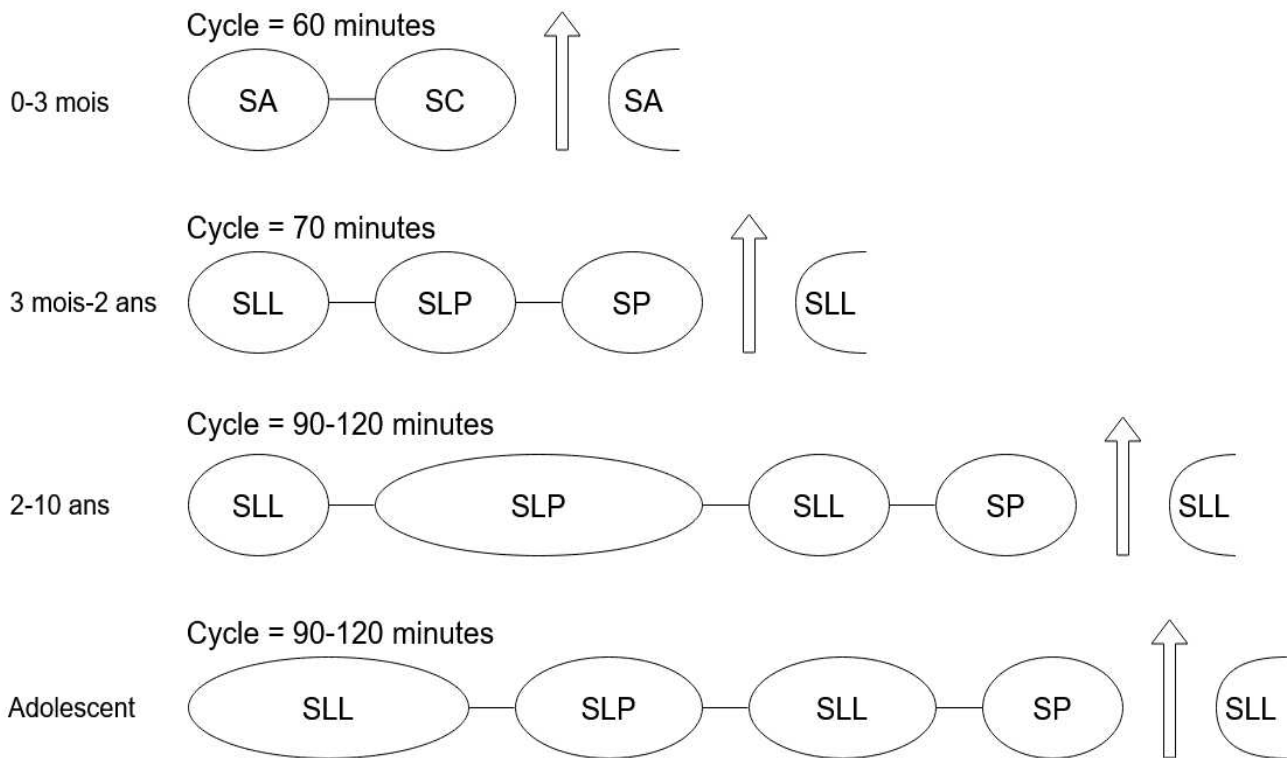


Figure 10 : Ontogenèse du premier cycle de sommeil nocturne. SA : sommeil agité, SC : sommeil calme, SLL : sommeil lent léger, SLP : sommeil lent profond, SP : sommeil paradoxal. La composition et la durée d'un cycle de sommeil évoluent avec l'âge.

c) Conséquences d'un déficit de sommeil

En 1992, Locard et al. attiraient l'attention sur la relation entre diminution du temps de sommeil et obésité chez des enfants de 5 ans (Locard et al., 1992). Ces dernières années, cette relation a été largement confirmée par de nombreuses études épidémiologiques : il existe une relation significative entre sommeil de courte durée et risque de surpoids et/ou d'obésité, même après la prise en compte de facteurs de risque comme l'activité physique et le temps passé devant un écran. Les mécanismes physiopathologiques par lesquels la réduction du temps de sommeil chez l'enfant entraîne un excès de poids sont inconnus mais de nombreuses hypothèses existent : la réduction du temps de sommeil donnerait plus d'opportunités pour manger, elle entraînerait une dépense énergétique moindre, du fait de la fatigue et de la somnolence diurne. L'explication la plus probable est l'explication métabolique : Spiegel et al. ont démontré qu'une réduction expérimentale du temps de sommeil, chez de jeunes adultes volontaires sains, entraîne une diminution de la sécrétion de la leptine et une élévation de la ghréline ; deux hormones périphériques essentielles

pour la régulation de l'appétit puisque la première est anorexigène et la seconde orexigène (Spiegel et al., 2004).

Dewald et ses collaborateurs ont démontré que la qualité et/ou la quantité de sommeil des enfants étaient en relation avec les niveaux de somnolence diurne et la performance scolaire (Dewald et al., 2010). En effet, un manque de sommeil peut avoir un impact sur les paramètres neuro-comportementaux tels que l'attention, la cognition et la mémoire (de part le rôle actif du sommeil dans les processus de mémorisation), et peut engendrer des difficultés d'apprentissage (notamment des mathématiques et des sciences) et une concentration médiocre. Il a été prouvé que priver les enfants de sommeil affectait leurs capacités cognitives supérieures ; en effet, l'étude de Randazzo a mis en évidence une diminution de la créativité et des capacités de raisonnement après une nuit de sommeil raccourcie (Randazzo et al., 1998).

De plus, les problèmes de sommeil chez l'enfant prédisent l'apparition de symptômes anxieux et dépressifs au cours du temps (Gregory et al., 2009). Un manque de sommeil chez les enfants peut aussi avoir des conséquences négatives à court et long terme sur la vie familiale et peut entraîner un stress parental.

5) L'insomnie chez l'enfant

a) Définition chez l'enfant

L'insomnie est un trouble envahissant caractérisé par des difficultés à initier le sommeil (temps pour s'endormir supérieur à 30 minutes par nuit) ou à maintenir le sommeil (sommeil insuffisant, moins de 8 heures par nuit) ou par un sommeil non réparateur (mauvaise consolidation ou mauvaise qualité de sommeil) pendant au moins un mois et qui est associé à une détresse de jour cliniquement significative avec une déficience fonctionnelle diurne pour les enfants et leurs familles ; tout cela malgré le fait de disposer d'un temps et d'une possibilité de sommeil adaptés à l'âge (American Psychiatric Association, 2013). La somnolence chez les enfants peut se manifester par de l'irritabilité, des difficultés d'apprentissage, des problèmes de comportement ou encore des résultats scolaires médiocres.

b) Les différents troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont nombreux et variés mais leur mécanisme n'est pas toujours connu. Ils sont classés selon leur forme, leurs causes et leur durée. La classification internationale des troubles du sommeil de l'American Academy of Sleep Medicine différencie les troubles du sommeil en quatre catégories (2004) :

- les dyssomnies : troubles qui produisent soit une difficulté à démarrer le sommeil soit une difficulté à maintenir le sommeil, soit une somnolence excessive,
- les parasomnies : comportements impliquant une activation motrice et autonome qui envahissent le sommeil ; par exemple, les terreurs nocturnes, les cauchemars et les comportements rythmiques répétitifs (Sánchez-Barceló et al., 2011),
- les troubles du sommeil associés à des troubles mentaux, neurologiques ou autres (physiques par exemple)
- les troubles du sommeil « proposés » : incluant les troubles du sommeil pour lesquels les informations disponibles sont insuffisantes ou inadéquates pour prouver l'existence non équivoque du trouble.

Les dyssomnies regroupent 3 sous-catégories : les troubles du rythme circadien, les insomnies intrinsèques et extrinsèques, et les hypersomnies centrales. Ces dernières, il en existe 8 catégories, correspondent à des excès de sommeil pouvant dépasser 10 heures dans certains cas, parfois une somnolence diurne mais souvent une difficulté à se lever le matin et une fatigue durant la journée.

Il existe 2 types de troubles du rythme circadien : les troubles exogènes (troubles du décalage horaire et troubles du travail posté par exemple) et les troubles endogènes. Parmi les troubles endogènes du rythme circadien nous pouvons citer :

- le syndrome de retard de phase du sommeil,
- le syndrome d'avance de phase du sommeil (pour lequel le minutage veille-sommeil est avancé généralement de 2 heures ou plus par rapport aux heures requises ou souhaitées ; ces patients signalent une extrême difficulté à rester éveillés le soir et constatent fréquemment qu'ils s'endorment avant la fin de leurs obligations professionnelles, sociales ou familiales),
- les troubles du rythme veille-sommeil irrégulier (pour lequel il n'y a pas de rythme circadien clairement défini, la structure du sommeil varie d'un jour à l'autre ; ces patients vivent des périodes prolongées de veille au cours de l'épisode de sommeil nocturne typique, en plus d'une somnolence excessive et des périodes de sommeil prolongées dans la journée) et,

- le trouble des rythmes veille-sommeil en libre cours (pour lequel le stimulateur circadien intrinsèque n'est pas entraîné dans un cycle jour/nuit de 24 heures, et pour lequel le minutage endogène du sommeil veille et disparaît par rapport au cycle typique veille-sommeil de 24 heures ; chez ces patients, au cours d'une période symptomatique, la période de forte propension au sommeil change progressivement, de sorte qu'ils présentent une hyper somnolence diurne et une insomnie nocturne. La plupart de ces patients sont totalement aveugles mais ce trouble survient également chez les personnes malvoyantes.

Les 2 principaux troubles du sommeil qui touchent les enfants sont des sous-catégories des dyssomnies : l'insomnie comportementale de l'enfance et le syndrome de phase retardée du sommeil (Janjua and Goldman, 2016). Dans ce dernier, la synchronisation veille-sommeil est retardée, généralement de 2 heures ou plus, par rapport au moment souhaité par le patient pour répondre aux demandes sociales, éducatives et/ou professionnelles. Les parents signalent chez leur(s) enfant(s) une très grande difficulté à s'endormir à l'heure du coucher, considérée comme typique dans la population générale, et à se réveiller aux heures souhaitées. Le fonctionnement auto-entretenu de l'horloge circadienne repose sur des mécanismes impliquant des gènes (Clock, Per, par exemple) ; l'origine du trouble de retard de phase pourrait donc être une perturbation de ces gènes.

L'insomnie comportementale de l'enfance se manifeste par des difficultés à initier le sommeil, avec refus de se coucher à l'heure appropriée, ou par des insomnies liées à la présence ou l'absence de certaines conditions (comme la présence des parents, la présence d'une télévision dans la chambre), mais la qualité et la quantité de sommeil semblent être normales une fois endormi (Wiggs and Stores, 2004). Elle peut se présenter sous 2 types ; nous en parlerons plus loin.

Ces troubles doivent être pris en charge en première intention par des stratégies comportementales telles qu'une routine quotidienne, de la relaxation, une hygiène correcte du sommeil, etc. Nous verrons ce point plus en détails dans une autre partie. Pour le syndrome de phase retardé du sommeil, on peut associer une luminothérapie post-réveil et un traitement à base de mélatonine à un moment stratégique (Auger et al., 2015).

II- La mélatonine

1) Généralités

a) Introduction

La mélatonine est une hormone naturelle découverte par Aaron B. Lerner en 1958 à Yale University aux Etats-Unis. Il menait des recherches sur le traitement du vitiligo, dermatose se traduisant par une dépigmentation progressive de la peau, et a administré à ses patients un extrait d'épiphyse bovine pensant obtenir un effet sur la pigmentation de la peau. Les résultats ont, en fait, montré une somnolence chez ses patients. Il identifia alors la substance responsable et la nomma N-acétyl-5-méthoxytryptamine ; la mélatonine.

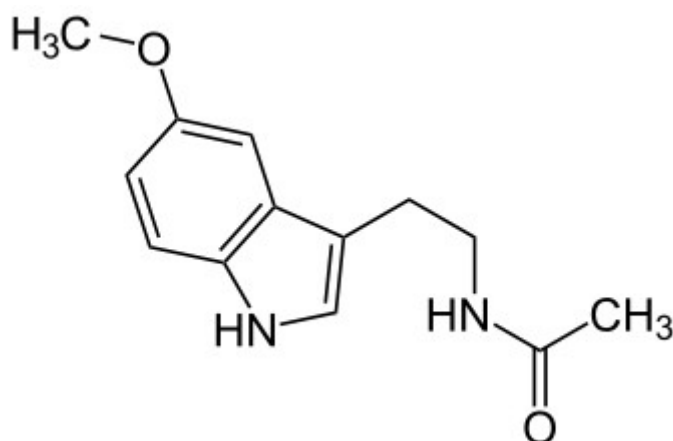


Figure 11 : structure de la mélatonine

Cette hormone est une indolamine produite de façon endogène, principalement par la glande pinéale (ou épiphyse), à partir de la sérotonine, elle-même produite à partir d'un acide aminé d'origine alimentaire ; le tryptophane. Chez les mammifères comme chez les autres vertébrés, elle est produite pendant la phase nocturne et sa sécrétion est inhibée par la lumière. Ses fonctions sont multiples : elle régule nos rythmes chronobiologiques comme le cycle veille-sommeil (Braam et al., 2009), le cycle thermorégulateur (Shanahan and Czeisler, 2000), le rythme de reproduction (Commentz et al., 1997, p. 6) et la fonction immunitaire (Sainz et al., 1999).

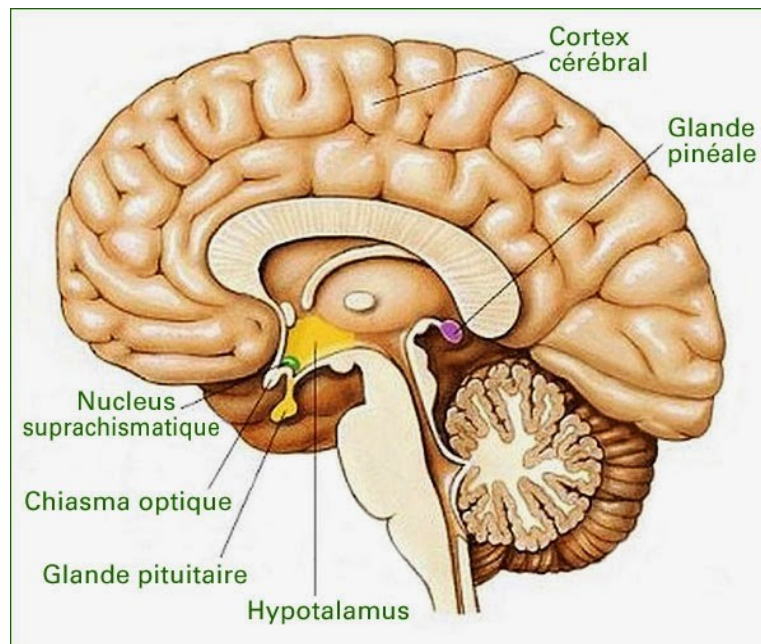


Figure 12 : localisation de la glande pinéale

Sa sécrétion est régulée par le système nerveux central, plus précisément par une région très petite de l'hypothalamus, les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (figure 13), site de l'horloge biologique (Haspel et al., 2020).

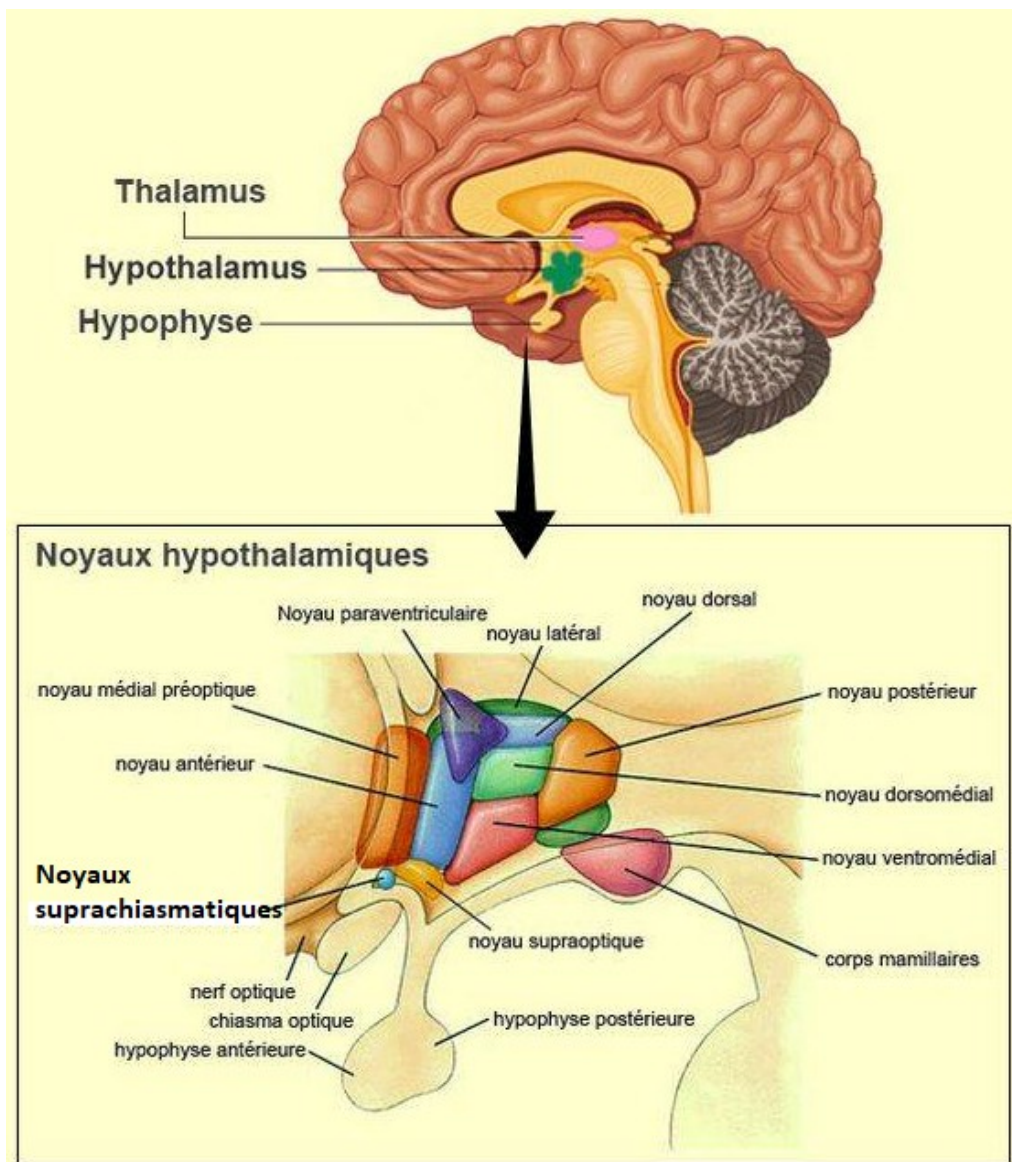


Figure 13 : localisation des noyaux suprachiasmatiques

Des sources de sécrétion de mélatonine extrapinéales ont été rapportées dans la rétine, les cellules de la moelle osseuse, la peau, les plaquettes, le cervelet et en particulier dans le tractus gastro-intestinal (Slominski et al., 2005). La libération de mélatonine par les cellules entérochromaffines dans la circulation semble suivre la périodicité de la prise de nourriture, en particulier la prise de tryptophane. Les concentrations de mélatonine dans le tractus gastro-intestinal sont 10 à 100 fois plus élevées que dans le sang, et jusqu'à 400 fois plus élevées que dans la glande pinéale (Bubenik, 2002).

La mélatonine est une hormone à la fois hydrophile et lipophile, ce qui lui permet de passer la Barrière Hémato-Encéphalique et les différentes barrières cellulaires (Bonfont-Rousselot and Collin, 2010).

b) Sécrétion

La mélatonine est principalement synthétisée dans les cellules de la glande pinéale ; les pinéaloctes. Son pic de sécrétion se situe entre 2 et 4 heures du matin, puis la sécrétion diminue progressivement au cours de la deuxième moitié de la nuit. Les concentrations sériques de mélatonine sont très variables et peuvent aller de 80 à 120 pg/mL la nuit, et de 10 à 20 pg/mL le jour (Karasek and Winczyk, 2006). Il existe de nombreuses variations interindividuelles concernant les concentrations sériques de mélatonine, mais chez un même individu elles sont très reproductibles et donc il y a peu de variation intra-individuelle (figure 14).

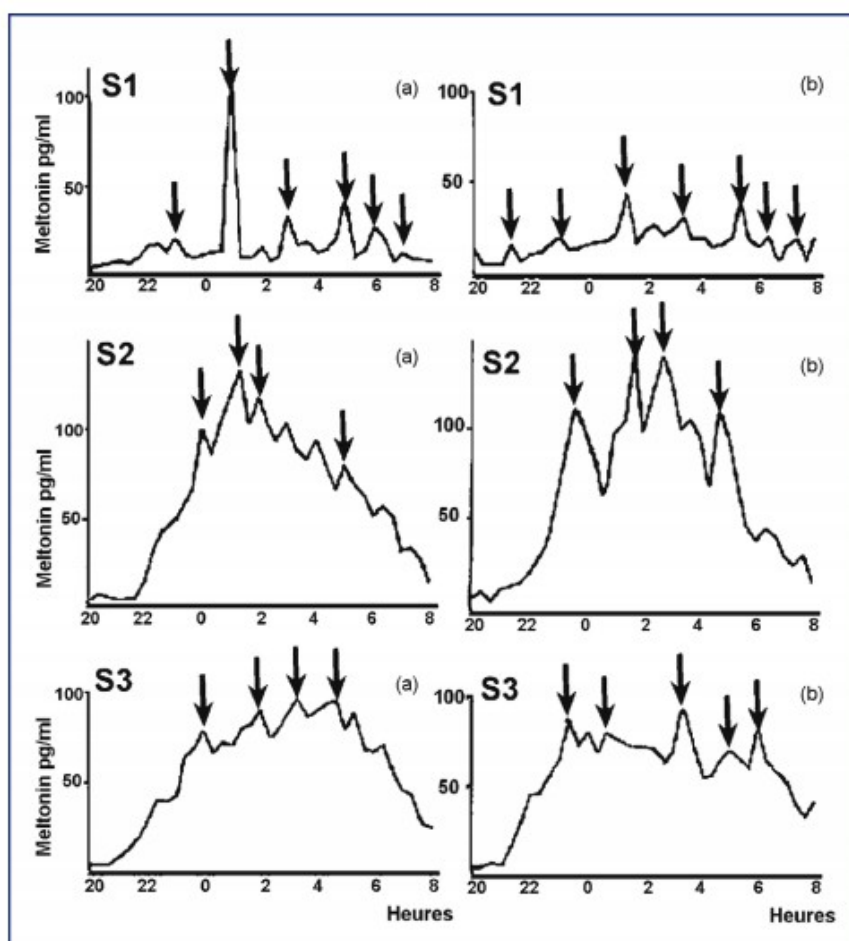


Figure 14 : profil plasmatique de la mélatonine ; il est très hétérogène d'un individu à un autre (S1, S2, S3) mais très reproductible chez un même individu (S1a, b, S2a, b, S3a, b). Les flèches indiquent les pics significatifs.

Dans un premier temps, le tryptophane, précurseur de la mélatonine, est hydroxylé par la tryptophane-5-hydroxylase en 5-hydroxytryptophane. Ce dernier subit une décarboxylation par la 5-hydroxytryptophane décarboxylase pour donner la sérotonine. La sérotonine va ensuite être acétylée par la AA-NAT (arylalkylamine-N-acétyltransférase) en N-acétylsérotonine, qui va enfin subir une

méthylation par l'ASMT (acétylsérotinine-O-méthyltransférase), également appelée HIOMT (hydroxyindole-O-méthyltransférase) pour donner la mélatonine.

L'AA-NAT est une enzyme limitante dans la vitesse de synthèse de la mélatonine. L'activité de cette enzyme augmente dans la phase nocturne d'un cycle de 24 heures, ce qui explique pourquoi la mélatonine est principalement synthétisée la nuit.

La mélatonine est sécrétée dans le lait maternel humain, aussi bien chez la mère ayant mis au monde un enfant à terme que chez la mère ayant mis au monde un enfant prématuré, et suit un rythme circadien avec des taux élevés pendant la nuit et des taux indétectables le jour (Katzner et al., 2016). Les concentrations de mélatonine sont très faibles les trois premiers mois de la vie puis augmentent de façon brusque pour atteindre leur plus haut niveau entre 3 et 6 ans, puis le pic nocturne diminue de façon progressive jusqu'à 80 % pour atteindre les niveaux de l'âge adulte (Griefahn et al., 2003).

Chez les personnes âgées, on observe une diminution de sécrétion de mélatonine jusqu'à atteindre des concentrations sériques diminuées de moitié par rapport à l'âge adulte. Le mécanisme qui explique ce phénomène est mal identifié. Il existe plusieurs hypothèses : la calcification de la glande pinéale, une diminution du nombre ou de l'efficacité de couplage des récepteurs β -adrénergiques dans la membrane des pinéalocytes, ou encore une augmentation de la clairance ou une diminution de l'activité de l'AA-NAT (Touitou and Haus, 2000).

c) Régulation

Le cycle lumière-obscurité est le principal synchroniseur de la mélatonine. Chez les mammifères, la glande pinéale n'est pas sensible directement à la lumière et ne possède pas de rôle d'« horloge interne ». Ces deux fonctions sont assurées par le noyau supra-chiasmatique, situé dans l'hypothalamus. La fonction de sensibilité à la lumière est assurée par la voie directe rétinohypothalamique (Foulkes et al., 1997). Ainsi, le moment de la production de mélatonine est influencé par la perception rétinienne de la lumière et par la rythmicité endogène des neurones des noyaux supra-chiasmatiques. Ce système de contrôle permet de modifier la durée et le moment de sécrétion de la mélatonine. La lumière transmise à travers la rétine inhibe les neurones du noyau supra-chiasmatique de l'hypothalamus par hyper-polarisation de la voie rétinohypothalamique. De ce fait, dans l'obscurité, ces neurones des noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus sont activés. Or ces neurones projettent vers la moelle épinière, sur les corps cellulaires des neurones sympathiques pré-ganglionnaires qui innervent le ganglion cervical supérieur. Les neurones post-

ganglionnaires sympathiques émanant de ce ganglion projettent alors vers la glande pinéale, provoquant son activation sympathique (Foulkes et al., 1997). Cette activation du système sympathique de la glande pinéale va entraîner une stimulation des récepteurs β 1-adrénergiques des pinéaloctes, ce qui va stimuler l'activité de l'adénylate cyclase. Cette dernière étape va engendrer une augmentation de l'AMP cyclique intra-cellulaire, ce qui va stimuler l'AA-NAT, et donc la production de mélatonine (Touitou, 2005).

d) Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la mélatonine a été étudiée chez l'adulte. L'administration intraveineuse de mélatonine permet sa distribution rapide (demi-vie d'environ 0,5 à 5,6 minutes) alors que l'administration orale permet d'atteindre les concentrations plasmatiques maximales dans les 60 minutes (Claustrat et al., 2005); une administration orale de 1 à 5 mg de mélatonine a permis d'obtenir en moins d'une heure des concentrations de mélatonine 10 à 100 fois plus élevées que celles du pic nocturne. Un retour aux niveaux de base après cette ingestion est obtenu en 4 à 8 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques de la mélatonine est d'environ 70 %.

La mélatonine circulante est métabolisée à 85 % par le foie : elle subit une hydroxylation par les cytochromes P450 (majoritairement par le CYP1A2, et minoritairement par le CYP2C19) et devient la 6-hydroxymélatonine. Celle-ci est ensuite conjuguée soit avec l'acide sulfurique (90%) et donnera le principal métabolite inactif, la 6-sulfatoxymélatonine, soit avec l'acide glucuronique (10%) et donnera le glucuronide de 6-hydroxymélatonine.

L'élimination de la mélatonine est urinaire et 5 % de la mélatonine sérique est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

e) Mécanisme d'action

Les effets de la mélatonine dépendent de la localisation et du type de récepteur. Les récepteurs à la mélatonine sont principalement localisés dans le cerveau mais ils ont également été détectés dans les tissus périphériques tels que le coeur, les artères, le foie, les reins, le pancréas, la prostate, le sein, les adipocytes, l'intestin grêle et le côlon (Ekmekcioglu, 2006).

Le mécanisme d'action précis de la mélatonine et les cascades de réactions qu'elle entraîne sont encore aujourd'hui mal identifiés. On sait tout de même qu'elle exerce son action par l'intermédiaire de 3 récepteurs membranaires spécifiques et d'un récepteur nucléaire :

-1) le récepteur MT1 (aussi appelé Mel1a), de haute affinité, est un récepteur couplé aux protéines G (RCPG); il est codé par le chromosome numéro 4 et consiste en 351 acides aminés (Li et al., 2013). Il est largement répandu dans la partie tubéreuse de l'hypophyse antérieure, l'hypothalamus, le cortex, le thalamus, la substance noire, la cornée, la rétine et la peau (Zawilska et al., 2009). Cette liaison entraîne une inhibition de la protéine kinase A (PKA) et une inhibition de la phosphorylation de la protéine CREB (Masana and Dubocovich, 2001). En parallèle de cette voie, les récepteurs MT1 peuvent activer la voie de la phospholipase C (PKC) (Witt-Enderby et al., 2003). L'activation des MT1 peut également réguler certains canaux ioniques, comme par exemple les canaux potassiques activés par le calcium. Il y a une augmentation de l'amplitude des oscillations de l'horloge circadienne par stimulation des MT1.

-2) le récepteur MT2 (aussi appelé Mel1b), de haute affinité, est un RCPG ; il est codé par le chromosome numéro 11 et consiste en 363 acides aminés (Li et al., 2013). Il est principalement situé dans la rétine, l'hippocampe, le cortex et le cervelet. La liaison de la mélatonine au récepteur MT2 des NSC déclenche la même cascade de réactions moléculaires concernant la voie de l'adénylate cyclase que la liaison de la mélatonine au récepteur MT1. De plus, elle inhibe la voie de la guanylyl cyclase soluble (Comai and Gobbi, 2014), inhibe la production de GMPc et stimule la PKC. Ces différents effets permettent la synchronisation de l'horloge circadienne.

Les effets de la mélatonine via MT1 et MT2 modulent l'activité électrique neuronale des noyaux supra-chiasmatisques en l'inhibant ou en la décalant dans le temps ; c'est ce qui permet la régulation des rythmes biologiques. **En effet, en l'absence de lumière, les NSC envoient un message pour stimuler la sécrétion de mélatonine et cette mélatonine va se fixer par la suite sur ses récepteurs MT1 et MT2 des NSC, ce qui va leur indiquer la tombée du jour ; les NSC coupent alors leur signal d'éveil et c'est le signal de sommeil qui devient majoritaire.**

Il y a donc interconnexions des systèmes : les NSC régulent la sécrétion de mélatonine par le biais d'afférences noradrénergiques, comme nous l'avons vu précédemment, puis la mélatonine produite régule le rythme d'activité des NSC. La mélatonine est un synchronisateur endogène et a donc un effet de rétrocontrôle sur le fonctionnement de l'horloge circadienne.

-3) le récepteur MT3 (aussi appelé Mel2), de faible affinité, est une enzyme quinone réductase de type 2 ; elle est située dans le foie, les reins, le coeur, les poumons, les muscles, l'intestin et le tissu

adipeux brun. Elle intervient dans la prévention du stress oxydatif en inhibant les réactions de transfert d'électrons des quinones (Pandi-Perumal et al., 2008).

-4) le récepteur d'hormone nucléaire orphelin lié aux rétinoïdes (aussi appelé ROR α) ; grâce à ce récepteur, la mélatonine se lie aux facteurs de transcription du noyau appartenant à la famille des récepteurs de l'acide rétinoïque (Pandi-Perumal et al., 2008). Le rôle de la mélatonine pourrait être de protéger les cellules endothéliales vasculaires par une action anti-inflammatoire, antioxydante et anti-sénescence. On soupçonne également un rôle protecteur de la mélatonine et de son récepteur ROR α contre le développement de l'athérosclérose (Huang et al., 2020).

f) Propriétés concernant le rythme circadien

Le profil plasmatique de la mélatonine représente fidèlement la sécrétion hormonale ; elle se situe préférentiellement pendant la nuit et s'étale sur environ 10 heures. L'horloge interne située dans les NSC contrôle l'ensemble des rythmes circadiens (veille/sommeil, température, cortisol, mélatonine, etc) et l'alternance jour/nuit constitue le synchronisateur (ou synchroniseur) majeur du système.

Le rythme de sécrétion de la mélatonine est un marqueur fidèle de l'horloge circadienne. Une relation étroite entre le pic nocturne de mélatonine plasmatique et le minimum de température corporelle est observée puisque la sécrétion de mélatonine contribue à renforcer la baisse nocturne de la température corporelle, facilitant ainsi l'apparition du sommeil. Cette relation de phase est conservée dans les conditions de constante routine.

La mélatonine joue un rôle clé dans la régulation du rythme circadien et la régulation des états de vigilance (Gitto et al., 2013) puisqu'elle constitue un synchroniseur endogène capable de stabiliser les rythmes circadiens, de les renforcer ou de maintenir leur relation de phase. En effet, en plus des effets que nous avons vus plus hauts, la mélatonine exerce des effets distaux ; la mélatonine contrôle la transcription et/ou la traduction des gènes connus dits « de l'horloge » (gènes clock) et des gènes contrôlés par l'horloge. Les gènes de l'horloge font partie d'une machinerie moléculaire complexe qui comprend un cycle de transcription et de traduction de plusieurs gènes et les protéines qui en résultent peuvent soit renforcer le processus, soit l'inhiber, de sorte que le cycle ait une durée d'environ 24 heures. Ces protéines peuvent également contrôler, tout au long du cycle de 24 heures, la transcription et la traduction d'autres gènes, appelés gènes contrôlés par l'horloge, qui sont responsables de presque toutes les fonctions cellulaires. C'est-à-dire que la mélatonine, grâce à ses

effets distaux, contrôlant le cycle des gènes de l'horloge et de ceux contrôlés par l'horloge, est capable de contrôler la fonction des cellules et des tissus tout au long des 24 heures du jour, même si elle n'est produite et libérée que pendant la nuit (Amaral et al., 2018).

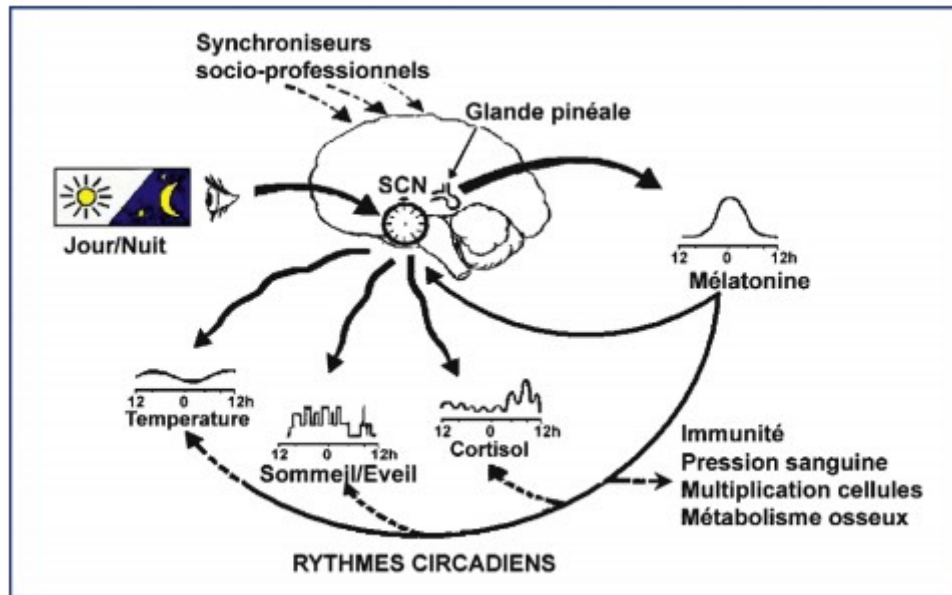


Figure 15 : la mélatonine en tant que synchroniseur endogène. La sécrétion de mélatonine se positionne en fonction de l'alternance jour/nuit. Une fois sécrétée, la mélatonine est capable de stabiliser, renforcer ou maintenir la relation de phase des rythmes circadiens. Cela a pour effet de renforcer la baisse nocturne de la température, moduler la sécrétion de cortisol et réguler le rythme veille/sommeil. Elle agit également au niveau de ses récepteurs situés sur les noyaux suprachiasmatiques, ce qui va donner le signal de sommeil et couper les signaux d'éveil émis par ces derniers.

Elle possède des propriétés hypnotiques (capacité de provoquer le sommeil, avec des effets tels qu'une somnolence accrue et une température centrale réduite, ce qui augmente la propension au sommeil nocturne) et des propriétés chronobiotiques (capacité de remettre l'horloge biologique à l'heure, de la recaler sur le rythme circadien). En effet, l'administration de mélatonine modifie la sécrétion endogène selon une courbe de réponse de phase et non selon le phénomène de rétrocontrôle négatif classique en endocrinologie (figure 16).

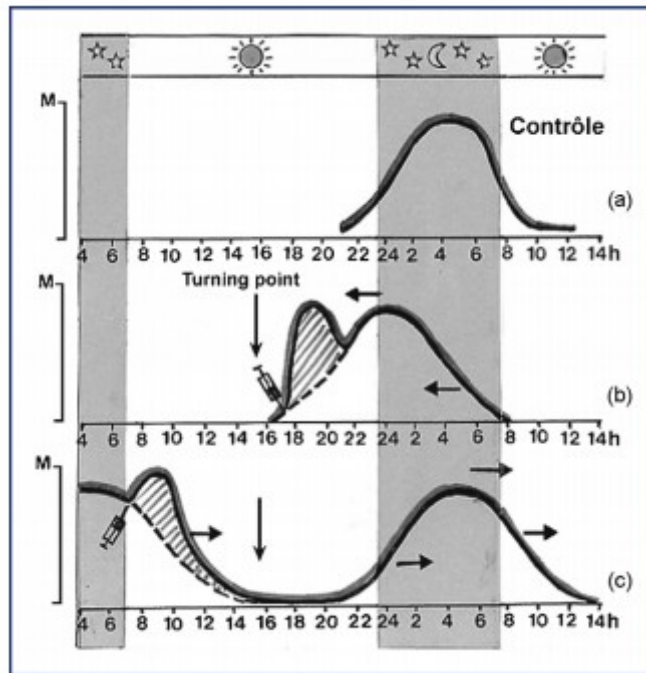


Figure 16 : La phase du rythme endogène est modifiée différemment selon l’heure d’administration de la mélatonine exogène . Témoin (a). Si elle est administrée l’après-midi ou dans la soirée il y aura une avance de phase (b), alors que si elle est administrée le matin ou le midi un retard de phase sera observé (c). L’heure critique (ou turning point) correspond au changement de sens de la modification de la phase.

g) Autres propriétés

La mélatonine remplit plusieurs fonctions physiologiques importantes comme la régulation du cycle de température corporelle, la modulation des changements de saison, mais aussi la reproduction (Gitto et al., 2013). Elle participe au piégeage des radicaux libres comme les ROS (espèces réactives de l’oxygène) et les espèces d’azote réactif (Porfirio et al., 2017) ; elle protège l’ADN des dommages causés par les radicaux libres et stimule l’expression génique des enzymes antioxydantes, telles que la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion réductase et la glutathion peroxydase (Reiter et al., 2002). Cette donnée offre un réel avenir à la mélatonine car les différents dommages causés par le stress oxydatif pourraient être prévenus par un traitement à la mélatonine. Cette dernière est aussi capable de réduire la peroxydation des lipides. Gitto et collaborateurs ont démontré que la mélatonine était efficace chez les nouveaux-nés atteints de septicémie en réduisant les niveaux de produits de peroxydation lipidique, améliorant de fait le statut clinique du nouveau-né (Gitto et al., 2001).

La mélatonine est également pourvue de propriétés anti-inflammatoires : certains de ses métabolites sont des inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 et sont donc considérés comme des agents anti-inflammatoires sélectifs potentiels (Radogna et al., 2010). Elle possède aussi des propriétés immunomodulatrices (agissant à la fois comme activateur et inhibiteur) en empêchant, par exemple, la translocation du facteur nucléaire kappa B dans le noyau, réduisant à la hausse des cytokines pro-inflammatoires (Reiter et al., 2006).

La mélatonine bénéficie en outre de propriétés anti-convulsivantes liées à son rôle facilitant sur la transmission du GABA ; ses propriétés ont été prouvées dans les cas d'épilepsie chez les enfants (Banach et al., 2011). Cependant, sur le plan clinique, il a été démontré que la mélatonine augmentait l'activité épileptique chez les enfants atteints de troubles neurologiques (Sheldon, 1998) ; cette propriété est donc à utiliser avec précaution et mérite des recherches approfondies.

Il a aussi été démontré que la mélatonine avait des actions antinociceptives dans divers modèles animaux expérimentaux et chez l'Homme ; la mélatonine et ses analogues pourraient éventuellement jouer un rôle dans les thérapies anti-nociceptives.

La mélatonine peut également être intéressante en tant que prémédication pour l'anesthésie ; en effet, deux essais cliniques sur des enfants ont conclu que la mélatonine était aussi efficace que le midazolam pour diminuer l'anxiété pré-opératoire (Samarkandi et al., 2005). La mélatonine était également associée à une incidence réduite de délires post-opératoires, une récupération plus rapide et une incidence moindre de troubles du sommeil deux semaines après la chirurgie, par rapport au midazolam.

Les propriétés sédatives de la mélatonine ont été étudiées : l'administration intraveineuse de mélatonine exerce des effets hypnotiques mais ne semble pas posséder une activité suffisante pour être considérée comme anesthésique général. En revanche, il semble qu'elle pourrait être utilisée en tant qu'adjuvant pour anesthésique général et en tant que sédatif alternatif (Johnson et al., 2002).

Il existe également un lien entre l'hypertension artérielle et la mélatonine. En effet, une diminution de la production nocturne de mélatonine a régulièrement été rapportée chez des patients gravement hypertendus (Zeman et al., 2005). L'administration de mélatonine à libération prolongée a entraîné une diminution cliniquement significative de la pression systolique et de la pression diastolique dans un groupe d'adultes par rapport au groupe traité par un placebo (Hermida et al., 2010).

Les propriétés de la mélatonine sont donc multiples et font d'elle un outil thérapeutique potentiel dans de nombreux domaines. Dans cette thèse, nous nous concentrerons uniquement sur son aspect régulateur de rythmes circadiens.

2) Législation

Le médicament Circadin est indiqué, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus. Cette spécialité Circadin contient 2 mg de mélatonine et se présente sous forme de comprimés à libération prolongée. Elle est remboursable si elle est prescrite dans le cadre de la RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation). Cette RTU concerne les enfants âgés de 6 à 18 ans souffrant d'une perturbation du cycle veille/sommeil en lien avec les troubles développementaux et/ou les maladies neuro-génétiques suivantes : syndrome de Rett, syndrome de Smith-Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse ou trouble du spectre autistique.

La posologie recommandée est de 4 à 6 mg par jour. La prescription initiale est réservée aux spécialistes en neurologie, en pédiatrie ou en psychiatrie et doit comporter la mention « RTU ». Le renouvellement peut être effectué par tout médecin.

La RTU a été obtenue par l'ANSM le 08/07/2015 et la date de début effectif a été le 01/10/2015 ("CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé," n.d.). Les données collectées entre le 01/10/2015 et le 01/10/2018 sont les suivantes : la majorité des prescripteurs sont des pédiatres (44%), des psychiatres (33,3%) et la plupart d'entre eux exercent en milieu hospitalier (87,3%). Durant cette période 524 patients (dont 89,9 % étaient atteints de TSA) ont utilisé cette spécialité. Une amélioration de la qualité de sommeil a été observée chez 85,2 % des patients et une amélioration de l'état au lever a été observée chez 65,4 % des patients. On a noté également 64 arrêts de traitement. A la suite de ces résultats, l'ANSM a renouvelé la RTU le 25/09/2018 pour une nouvelle période de 3 ans.

Des préparations à base de mélatonine peuvent également être prescrites mais elles sont réservées aux patients ne pouvant recevoir du Circadin dans le cadre de son AMM ou dans le cadre de sa RTU. Les préparations magistrales peuvent donc être délivrées dans le respect de l'article L.5121-1 du code de la santé publique, qui stipule que : « On entend par préparation magistrale, tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-6 ; »

III- Etudes menées et résultats

1) Chez les enfants dits « sains », sans pathologie avérée

a) Prévalence et caractéristiques

De nombreuses études épidémiologiques chez les enfants ont mis en évidence des taux élevés de troubles du sommeil au sein de cette population : 40 % des nourrissons auraient des difficultés à initier le sommeil ainsi que des réveils nocturnes fréquents, 25 à 50 % des enfants d'âge pré-scolaire présentent une résistance au coucher, un retard du sommeil et des réveils nocturnes, et on constate une résistance au coucher chez les enfants d'âge scolaire allant de 15 à 27 % (Owens et al., 2002). Owens et ses collaborateurs ont mené une autre étude visant à examiner les attitudes en matière de pratique clinique concernant l'utilisation des médicaments en vente libre et sur ordonnance pour les enfants ayant des difficultés importantes à initier et/ou maintenir le sommeil (Owens et al., 2003). Ils ont réalisé un sondage auprès de 671 pédiatres communautaires (le sondage a été envoyé à 3424 membres de l'American Academy of Pediatrics dans 6 villes des Etats-Unis ; l'échantillon final était de 671 praticiens). La résistance au coucher et les difficultés d'endormissement sont les troubles les plus fréquemment identifiés pour lesquels les praticiens avaient recommandé des médicaments en vente libre ou sur ordonnance. Parmi les substances prescrites dans cette étude figurent : les α -agonistes tels que la clonidine, les anti-histaminiques, les anti-dépresseurs, les benzodiazépines, les hypnotiques tels que le zolpidem, et les antipsychotiques comme la rispéridone. Il a également été noté que les circonstances cliniques les plus fréquentes dans lesquelles les pédiatres ont recommandé des médicaments en vente libre ou sur prescription pour les difficultés d'endormissement et/ou les réveils nocturnes étaient la douleur aiguë, les voyages et enfin les enfants ayant des besoins spéciaux. Les praticiens ont également révélé qu'ils recommandaient d'utiliser des somnifères pour soulager le stress émotionnel aigu ou chronique.

Comme nous venons de le voir, plusieurs affections peuvent conduire à une insomnie pédiatrique. Dans la Classification Internationale des troubles du sommeil, les deux plus courantes dans le groupe d'âge pédiatrique sont : l'insomnie comportementale de l'enfance, que nous décrirons en premier ; et le syndrome de phase de sommeil retardé (problème dans lequel l'horloge circadienne est entraînée dans le rythme de 24 heures mais à un angle de phase retardé, d'où un endormissement plus tardif), que nous verrons dans un deuxième temps.

L'insomnie comportementale de l'enfance peut se présenter sous 2 types : le type d'association à l'apparition du sommeil (dans lequel des conditions spéciales doivent être mises en

place par les personnes s'occupant de l'enfant avant qu'il aille dormir) et le type de fixation de limites (dans lequel l'enfant s'immobilise ou refuse d'aller au lit et le fournisseur de soins démontre des comportements infructueux d'établissement de limites) (Goetting and Reijonen, 2007).

b) Résultats des études menées sur l'insomnie comportementale de l'enfance

L'hygiène du sommeil est essentielle pour résoudre les causes d'insomnie liée au comportement. De ce fait, la première étape dans ce trouble est d'instaurer une bonne hygiène du sommeil (Cummings, 2012). Cela passe par une routine régulière comprenant une heure fixe et stable du coucher et du lever le lendemain matin, un nombre d'heures passées au lit adaptées aux besoins de l'enfant en fonction de son âge, une chambre propice à l'endormissement avec un espace calme et sombre et des techniques de relaxation avant le coucher. Il est également très important d'éviter la télévision, les ordinateurs et les jeux vidéo avant le coucher et de privilégier des activités calmes comme la lecture. Le type d'insomnie comportementale dite « de fixation de limites » répondra souvent à ce type d'interventions. Les enfants souffrant d'insomnie comportementale dite « d'association à l'apparition du sommeil » devront dans un premier temps améliorer leur hygiène du sommeil grâce à des interventions comportementales ; mais certains cas seront réfractaires à cette approche et pourront ainsi bénéficier d'un traitement pharmacologique.

Smits et ses collaborateurs ont d'ailleurs mené une étude dans cette dernière population d'enfants : il s'agit d'une étude en double aveugle, contrôlée par placebo et incluant 40 enfants âgés de 6 à 12 ans (Smits et al., 2001). Après une ligne de base d'une semaine, les enfants ont reçu, à 18 heures, une dose de 5 mg de mélatonine ou un placebo durant 4 semaines. Les résultats obtenus par les journaux de sommeil et par l'actigraphie ont montré une apparition du sommeil plus précoce et une augmentation significative du temps de sommeil total dans le groupe traité par la mélatonine. Concernant les effets indésirables, 2 cas de légers maux de tête ont été déclarés ; cependant, des études randomisées supplémentaires sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la mélatonine chez des enfants en bonne santé sont nécessaires.

L'équipe de Smits a mené ensuite une seconde étude similaire sur 62 enfants, âgés de 6 à 12 ans qui souffraient depuis plus d'un an d'insomnie idiopathique d'apparition du sommeil, qui a montré une amélioration de la latence du sommeil (la latence enregistrée à 60 minutes ou plus pendant la ligne de base est passée à 30 minutes) et de l'état de santé des enfants (état de santé mesuré à l'aide des questionnaires RAND General Health Rating Index (RAND-GHRI) et Functional Status II (FS-II)) (Smits et al., 2003).

Ainsi, après un échec des modifications du comportement et après avoir exclu toute autre cause médicale, l'essai d'un traitement pharmacologique à la mélatonine semble approprié dans cette population.

Ramchandani et ses collaborateurs ont évalué l'efficacité des interventions non médicamenteuses chez des enfants, âgés de 5 ans et moins présentant un problème de sommeil établi et reconnu comme problématique par leurs parents, en examinant tous les essais contrôlés randomisés menés dans ce domaine (Ramchandani et al., 2000). Ils ont inclus quatre études sur les traitements comportementaux et une approche éducative générale non directive présentée par brochure. Les réveils programmés (les parents devaient réveiller leur enfant 15 à 60 minutes avant l'heure du réveil habituellement spontané de l'enfant) et l'extinction progressive (lorsque l'enfant se mettait à pleurer après la mise au lit, il fallait que les parents aillent vérifier qu'il n'était pas malade mais ils ne devaient pas prendre l'enfant dans leurs bras, ni lui donner à manger ou encore lui parler ; puis ils devaient quitter la chambre et ne pas revenir pendant cet épisode de pleurs) ont diminué les réveils nocturnes par rapport au groupe témoin (Rickert and Johnson, 1988).

La mise en place d'un programme de routines positives (routine de sommeil d'une durée de 20 minutes juste avant l'heure habituelle d'endormissement de l'enfant puis avancée de 5 à 10 minutes par semaine) a également eu un effet bénéfique sur les problèmes de sommeil chez les enfants (Adams and Rickert, 1989). Enfin, une prestation conventionnelle guidée par un thérapeute a eu un effet bénéfique sur le groupe d'enfants avec des réveils nocturnes par rapport au groupe témoin.

En revanche, l'ajout d'un soutien supplémentaire sous forme de visites, l'assistance téléphonique et l'étude d'un livret pédagogique non directif se sont avérés inefficaces pour les problèmes de sommeil des enfants (Scott and Richards, 1990) (Pritchard and Appleton, 1988) (Seymour et al., 1989).

Les interventions comportementales sont efficaces à court terme et ont des effets bénéfiques permanents à long terme (Ramchandani et al., 2000).

c) Résultats des études menées sur le syndrome de phase de sommeil retardé

Parlons maintenant du syndrome de phase de sommeil retardé : il s'agit du trouble du rythme circadien le plus fréquent. Dans ce trouble, l'épisode de sommeil principal est retardé par rapport à l'heure souhaitée, ce qui entraîne des difficultés d'endormissement et des difficultés à se réveiller à l'heure souhaitée. Un sous-ensemble d'enfants souffrant de ce syndrome présente un

retard dans les marqueurs du stimulateur circadien, comme la DLMO (Dim Light Melatonin Onset). La DLMO est le début de sécrétion de mélatonine sous une faible luminosité et correspond à une concentration sanguine de 10pg/mL et à une concentration salivaire de 4pg/mL (van Geijlswijk et al., 2010a). C'est un excellent marqueur de la phase circadienne de la mélatonine endogène qui peut être mesuré chez le patient éveillé, avant l'heure du sommeil. Il fournit donc des informations précieuses sur la phase du stimulateur circadien (Sánchez-Barceló et al., 2011).

Annette Van Maanen a ainsi inclus cette donnée dans son étude ; celle-ci a été réalisée sur des enfants âgés de 7 à 12 ans ayant des problèmes chroniques d'endormissement mais sans pathologie autre que la phase retardée (van Maanen et al., 2017). Durant 4 semaines, 26 de ces enfants ont reçu une dose de 3 mg de mélatonine à libération rapide et 28 ont reçu un placebo. La dose était administrée 1 à 2 heures avant la DLMO. Les résultats ont été collectés grâce aux journaux de sommeil des parents et des enfants et grâce à l'actigraphie (il s'agit d'un micro-ordinateur miniaturisé semblable à une montre qui enregistre les mouvements). Les journaux de sommeil et l'actigraphie ont mis en évidence une diminution significative de la latence du sommeil pendant le traitement à la mélatonine. Tous deux ont aussi démontré que le début de sommeil avait progressé dans le groupe mélatonine. D'après les journaux de sommeil, le temps de sommeil présumé a également progressé, et d'après l'actigraphie le temps total de sommeil est plus long dans le groupe d'enfants ayant reçu la mélatonine. Enfin, les résultats obtenus avec l'actigraphie montrent que la DLMO a progressé considérablement pendant le traitement à la mélatonine, ce qui fait donc avancer le rythme veille-sommeil. Comme la mélatonine a été administrée environ 2 heures avant la DLMO, ces conséquences sont attribuées aux effets chronobiotiques de la mélatonine et non à son effet hypnotique.

Une autre étude portant sur 72 enfants souffrant de troubles du sommeil chroniques âgés de 6 à 12 ans apporte des résultats similaires (van Geijlswijk et al., 2010b). Ils ont suivi une semaine de traitement à la mélatonine avec des doses de 0,05 ou 0,1 ou 0,15 mg/kg à prendre entre 17h30 et 19h30. Les journaux de sommeil et l'actigraphie ont mis en évidence une avance significative, par rapport au placebo, de la DLMO (due au mécanisme chronobiotique de la mélatonine) et de l'apparition du sommeil (avec l'heure d'endormissement), et une diminution significative de la latence du sommeil (par effets directs de la mélatonine exogène). En outre, aucune relation dose-réponse claire n'a été détectée dans les groupes ; il semblerait y avoir un effet plafond à partir d'une certaine dose, c'est-à-dire que des dosages supérieurs au seuil induisent des amplitudes de réponses similaires.

En revanche, le moment choisi pour administrer la mélatonine a une influence considérable sur l'effet du traitement ; il y a un décalage des paramètres du sommeil plus important lorsque la

mélatonine est prise plus tôt : dans une fenêtre de 1 à 6 heures avant la DMLO, chaque avance d'une heure sur l'heure de prise a entraîné une augmentation de l'effet sur le début du sommeil de 19 minutes (Heijden et al., 2005). Si l'intervalle entre l'administration de la mélatonine et le début de sécrétion endogène est court, l'avancement de l'horloge biologique peut être considéré comme statistiquement et cliniquement insignifiant (van Geijlswijk et al., 2010a). Mais il faut veiller à ce que la dose ne soit pas prise trop tôt et ne soit pas trop faible car, en conséquence, la mélatonine exogène serait éliminée avant l'apparition de la mélatonine endogène. L'association entre le moment de l'administration et la dose de mélatonine exogène fait progresser l'apparition de la mélatonine endogène et, par conséquent, fait avancer le rythme veille-sommeil.

La DLMO pourrait être un outil diagnostique : elle peut déterminer si une synchronisation anormale du sommeil est associée à une synchronisation anormale du rythme circadien (et donc la DLMO peut confirmer la présence d'un trouble du sommeil lié à un trouble du rythme circadien) (Keijzer et al., 2014). Elle pourrait également servir de paramètre pour prédire l'efficacité du traitement (Heijden et al., 2005). Connaître la DLMO de chaque enfant (grâce à la mesure salivaire ou grâce à la mesure plasmatique ; cette dernière étant invasive et plus difficile à mettre en place est moins recommandée) permet de personnaliser davantage le traitement ; comme nous venons de le voir, plus la mélatonine est administrée tôt avant la DMLO (effet maximum 3 à 5 heures avant), plus l'avance de phase du sommeil est importante. L'administration optimale n'est pas celle de la plus grosse dose mais plutôt celle la plus précoce.

Pour déterminer la DLMO, chez la plupart des patients, il suffit de prélever des échantillons de salive toutes les heures ; ce prélèvement peut être réalisé à la maison. En effet, aux Pays-Bas et au Québec, chaque patient reçoit un kit Salivette® et des instructions claires quant à son utilisation : ils doivent se rincer la bouche à l'eau claire 15 minutes avant le prélèvement, ne pas se brosser les dents avant, ne pas boire d'alcool/café/boissons contenant des additifs de colorants alimentaires ou de la caféine, ne pas faire de sport ni regarder la télévision, et ne pas manger de bananes. Ils doivent mâcher un tampon de coton pendant une minute, toutes les heures, sur 5 échantillons consécutifs. Une fois l'échantillon prélevé, il est remis dans son conditionnement, qu'il faut étiqueter et mettre au réfrigérateur (Keijzer et al., 2011). Le patient doit ensuite envoyer les 5 prélèvements par la poste ou les déposer au laboratoire afin que la mélatonine puisse être mesurée grâce à des tests radio-immunologiques ou grâce à une chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse et ainsi produire des estimations fiables de la DLMO. Pour d'autres patients (ceux avec des profils de sécrétion inversés ou les « sécréteurs lents »), il est nécessaire de déterminer le profil complet de sécrétion de mélatonine sur 24 heures ; ceci ne pouvant se faire qu'en laboratoire. Malheureusement, en France, la mesure de mélatonine salivaire n'est pas encore pratiquée ; on

mesure la mélatonine urinaire, grâce à un recueil des urines sur 24 heures. Le test nécessite une prescription médicale et n'est pas remboursé par la sécurité sociale.

Il est essentiel de déterminer la DLMO avant de débiter un traitement à la mélatonine car effectuer une mesure quelques semaines après un arrêt de traitement à la mélatonine ne nous permet pas souvent de conclure ; il faut refaire le test quelques mois après l'arrêt du traitement. Il faut également que l'utilisation de la mélatonine soit supervisée par un professionnel de santé qui est familier de la mélatonine et de ses effets phase-dépendants.

En ce qui concerne les effets à long terme d'un traitement à la mélatonine, Zwart et ses collaborateurs (Zwart et al., 2018) ont réalisé une étude portant sur des adolescents et des jeunes adultes ayant commencé un traitement à la mélatonine pendant la petite enfance pour insomnie chronique 9 à 12 ans auparavant. Ils ont remarqué que, sur le long terme, les raisons pour lesquelles les patients arrêtaient leur traitement étaient les suivantes : adoption d'un rythme de sommeil retardé le week-end et pendant les vacances, désir d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement et adoption d'un rythme de sommeil retardé en général, du fait de leur âge. D'après cette étude, après environ 10 ans de traitement à la mélatonine, les participants ont une qualité de sommeil qui ne diffère pas des contrôles et il en est de même pour ce qui est de la sévérité des insomnies. Ainsi, d'après cette étude et celle de Van Geijlswijk (van Geijlswijk et al., 2011), il semble qu'une cessation de traitement réussie soit possible après une période d'utilisation prolongée de mélatonine sans qu'il y ait de phénomène de rebond.

Geijlswijk et ses collaborateurs ont également étudié l'influence que pourrait avoir un traitement à la mélatonine durant la petite enfance sur le moment du développement de la puberté ; ce dernier a été évalué par 3 questions sur le score de Tanner (voir annexe 1) chez 16 garçons et 30 filles ayant utilisé de la mélatonine exogène pendant en moyenne 3,1 ans. Les résultats ont mis en évidence le fait qu'il ne semble pas être perturbé. Mais il faudrait davantage d'études et de cas afin de conclure sur l'impact d'un traitement à la mélatonine à long terme sur le développement de la puberté. Il faut également tenir compte du fait que l'adolescence représente une période à part de l'enfance au regard du sommeil étant donné qu'en général un des marqueurs de la puberté est justement le fait que les adolescents se mettent à se coucher tard et se réveiller tard (Leger et al., 2012). Il est donc difficile d'interpréter des résultats sur ce sujet.

d) Conclusion sur l'intérêt de l'usage de mélatonine chez les enfants sains

Pour que le traitement à la mélatonine ait une efficacité dans cette population d'enfants il faudrait donc respecter 3 principes de base :

- identifier les patients appropriés (enfants avec un syndrome de phase de sommeil retardé et avec une DLMO retardée),
- administrer la dose de mélatonine 3 à 6 heures avant la DLMO (cette dernière étant initialement déterminée pour chaque patient),
- administrer une petite dose.

Mais tant que l'innocuité de l'utilisation à long terme de la mélatonine n'a pas été établie avec certitude, malgré de solides indications de son innocuité, il est recommandé d'étudier des alternatives potentielles.

2) Chez les enfants souffrant de TSA

a) Caractéristiques et perturbations du sommeil

Le Trouble du Spectre Autistique (TSA) est parmi les troubles les plus dévastateurs de l'enfance en ce qui concerne la prévalence, la morbidité et l'impact sur la famille (DiCicco-Bloom et al., 2006). Les trois plus grands déficits des TSA sont des altérations importantes des interactions sociales, une communication limitée et un répertoire restreint de comportements, d'intérêts et d'activités (Rapin and Tuchman, 2008). Nous ne détaillerons pas les mécanismes physiopathologiques de ce trouble, ni les symptômes et conséquences sur la vie quotidienne de ces enfants et de leurs familles. Il s'agit ici de cibler les problèmes de sommeil et les réponses au traitement par la mélatonine ; nous nous attarderons donc sur les caractéristiques physiologiques du sommeil chez les enfants atteints de TSA, les différents troubles du sommeil spécifiques les concernant et les conséquences qu'un manque de sommeil peut engendrer.

Bien que certaines études ne mettent pas en évidence une architecture du sommeil différente chez les enfants atteints de TSA (Elia et al., 2000) ; (Tanguay et al., 1976), d'autres études ont estimé la prévalence des troubles du sommeil entre 40 % et 80 % chez les enfants atteints de TSA (Patzold et al., 1998). L'insomnie est l'un des troubles du sommeil les plus fréquemment signalés par les parents des enfants autistes.

Les déficits centraux des TSA peuvent prédisposer les enfants aux facteurs de stress intrinsèques qui menacent le sommeil (Souders et al., 2009). Dans l'étude de Souders et al., l'un des objectifs était

de comparer les comportements de sommeil des enfants atteints de TSA et ceux des enfants en développement typique par évaluation subjective et par évaluation objective. Pour l'évaluation subjective, ils ont utilisé le CSHQ (questionnaire sur les habitudes de sommeil des enfants) et des journaux de sommeil documentés par un parent. Le CSHQ est un instrument de dépistage du sommeil auprès des parents, validé chez les enfants de 4 à 10 ans. Un score total et 8 scores de sous-échelles permettent de détecter les principaux troubles du sommeil liés au comportement et aux troubles médicaux dans ce groupe d'âge. Pour l'évaluation objective, ils ont eu recours à l'actigraphie.

Les parents ont rapporté une latence de sommeil plus longue, une durée de sommeil plus courte, plus de parasomnies (perturbations comportementales durant le sommeil), une plus grande anxiété de sommeil et des réveils nocturnes plus fréquents. L'actigraphe a montré, quant à lui, que la latence du sommeil et les épisodes de réveil étaient significativement plus longs dans la cohorte d'enfants atteints de TSA tandis qu'il n'y a pas d'effet du TSA sur l'efficacité du sommeil et la durée totale de sommeil.

D'autres études ont également montré que les enfants atteints de TSA présentaient une somnolence diurne et des réveils matinaux précoces (Wiggs and Stores, 2004).

D'après Elrod et Hood, en moyenne, les enfants atteints de TSA dorment 32,8 minutes de moins par nuit et mettent presque 11 minutes de plus à s'endormir que les enfants avec un développement neurologique typique (Elrod and Hood, 2015). De plus, d'autres études montrent une augmentation de la durée de sommeil de phase I (donc une augmentation de la durée d'endormissement), une diminution du sommeil à ondes lentes, et un nombre de mouvements rapides des yeux plus bas durant la phase de sommeil paradoxal (Limoges et al., 2005).

Il existe différentes hypothèses sur les causes intrinsèques des troubles du sommeil chez les enfants atteints de TSA, notamment des anomalies génétiques, des anomalies synaptiques et des taux et rythmes anormaux de la mélatonine (Souders et al., 2009). Nous allons brièvement exposer ces 3 hypothèses.

Les premiers gènes associés à l'autisme et au syndrome d'Asperger qui ont été découverts étaient les gènes NLGN3 et NLGN4, codant les neuroligines (Bourgeron, 2007). Ces dernières sont des protéines membranaires d'adhésion cellulaire situées sur la membrane post-synaptique des neurones et ont un rôle crucial dans la formation de synapses fonctionnelles, notamment les synapses GABAergiques et glutamatergiques. Dans les deux pathologies précédemment citées, des mutations des gènes NLGN3 et NLGN4 ont été mises en évidence. Ces mutations ont pour conséquences des anomalies de transmissions synaptiques, qui entraînent des modifications des taux

de neurotransmetteurs monoaminergiques associés à l'état de veille (en particulier de la noradrénaline), ce qui conduit à une difficulté à s'endormir et à rester endormi.

Les enfants atteints de TSA présentent par ailleurs une sécrétion anormale de la mélatonine. En effet, il a été démontré que les taux sériques de mélatonine chez des individus atteints de TSA étaient inférieurs à ceux des témoins (Brzezinski et al., 2005). De même, le principal métabolite de la mélatonine, le 6-sulfatoxymélatonine, a été retrouvé en concentration plus faible dans leurs urines (Tordjman et al., 2005). La sécrétion de mélatonine diffère par son amplitude et sa concentration par rapport à la normale. Les taux de sécrétion de mélatonine sont bas et ceux de sérotonine élevés ; ceci s'explique par une déficience d'activité de l'HIOMT (hydroxyindole O-méthyltransférase) qui intervient dans la cascade de transformation de la sérotonine en mélatonine. En effet, la mélatonine est moins sécrétée tandis que la sérotonine s'accumule. Cette déficience est due à une mutation entraînant un épissage pathologique du gène ASMT, codant l'HIOMT, qui affecte sa séquence protéique (Melke et al., 2008). Cette mutation est retrouvée chez les patients atteints de TSA, ce qui explique le modèle circadien anormal de sécrétion de mélatonine dans cette population. D'ailleurs, les levers précoces et les réveils nocturnes ont été associés à la réduction des amplitudes du rythme de sécrétion de la mélatonine (Souders et al., 2009).

Pour compliquer la prise en charge des troubles du sommeil chez les enfants atteints de TSA, on notera que les traitements dans ces pathologies, notamment la rispéridone, peuvent également avoir un effet perturbateur sur le sommeil, surtout sur l'endormissement.

b) Conséquences d'un manque de sommeil

Des études ont montré qu'un manque de sommeil chez les enfants atteints de TSA exacerbait les comportements extériorisants tels que l'hyperactivité, l'impulsivité, les comportements répétitifs et l'agressivité, et diminuait les performances cognitives évaluées lors de tests neuro-développementaux (Schroder et al., 2019). Des comportements intériorisés comme le retrait social et l'anxiété dépressive ont également été amplifiés suite à un déficit de sommeil.

De plus, les problèmes de sommeil affectent les fonctions de l'enfant dans le domaine de l'apprentissage et de l'attention, et ajoutent des comorbidités telles que des troubles de l'humeur et des convulsions. Tous ces phénomènes créent un cercle vicieux car ils ajoutent un stress important à la famille et altèrent la qualité de sommeil des parents. Une amélioration du sommeil est donc indispensable pour améliorer la santé des enfants et des familles et atténuer les principaux symptômes de l'autisme.

Une étude longitudinale sur les perturbations du sommeil des enfants autistes est d'ailleurs en cours d'achèvement, en France, dirigée par le CHU de Strasbourg ; elle a pour but d'évaluer l'impact des perturbations du sommeil et du rythme circadien sur les trajectoires cognitives et comportementales chez les enfants de 3 à 10 ans atteints de TSA ("Do Sleep and Circadian Rhythm Disturbances Impact the Cognitive and Behavioural Development of Children With Autism?," n.d.). Cette étude utilise des mesures objectives quantifiables du sommeil et des rythmes circadiens en plus des mesures subjectives.

c) Relation entre la mélatonine et l'architecture du sommeil chez les enfants autistes

Avant d'exposer les résultats des différentes études menées sur l'efficacité et l'intérêt de l'utilisation de la mélatonine chez les enfants atteints de TSA, nous allons parler de la relation entre la mélatonine et l'architecture du sommeil chez les enfants autistes. Leu et al ont effectué une étude incluant 24 enfants cliniquement diagnostiqués de 4 à 10 ans, n'ayant pas d'antécédents d'épilepsie ou de déficience intellectuelle, ne prenant pas de médicaments psychotropes au moment de l'étude et ayant un score supérieur ou égal à 85 au test de vocabulaire en images III de Peabody. Cette étude avait pour objectif d'examiner la relation entre les taux de métabolites nocturnes endogènes de la mélatonine (quantifiés sous forme de taux d'excrétion de 6-sulfatoxymélatonine, 6-SOM, dans les urines nocturnes) et l'architecture du sommeil de ces enfants, en utilisant des mesures subjectives et objectives (Leu et al., 2011). Ils ont eu recours au questionnaire CSHQ et au polysomnogramme (PSG). Ce dernier permet la surveillance de la morphologie, de l'amplitude et de la fréquence des ondes électroencéphalographiques (EEG), ce qui détermine si une personne est éveillée ou endormie et à quel stade de sommeil (stade I, stade II, stade III/IV, stade V) la personne se trouve. Il permet également de mesurer la latence du sommeil (temps pour s'endormir), l'efficacité du sommeil (proportion du PSG dans lequel la personne est endormie) et la durée totale de sommeil. Comme nous l'avons vu plus tôt, les taux d'excrétion urinaire du métabolite de la mélatonine sont plus faibles chez les enfants atteints de TSA que chez les enfants sans pathologie. Cette étude montre que des taux d'excrétion urinaire de 6-SOM plus élevés ont été associés à des pourcentages plus élevés de sommeil de stade III/IV mais à des pourcentages plus faibles de sommeil de stade II. En outre, des taux de 6-SOM urinaires élevés sont négativement corrélés à la somnolence diurne, évaluée par le questionnaire CSHQ. Il serait donc aisé de conclure que la mélatonine favorise les niveaux de sommeil plus profonds tout en améliorant la somnolence diurne. Cependant, il faudrait

réaliser davantage d'études notamment une étude d'association et sur des échantillons plus grands car une autre association serait possible : les enfants qui dorment plus profondément dorment moins dans la journée et produisent plus de 6-SOM urinaire de façon indépendante de leur sommeil (par exemple, en fonction de la gravité de leur TSA). De plus, des taux de 6-SOM plus élevés peuvent être dus à un métabolisme nocturne plus accru de la mélatonine au lieu d'une production plus importante. Il faudrait mettre en œuvre des études portant sur l'activité enzymatique des enzymes entrant dans le métabolisme de la mélatonine, y compris le CYP1A2.

d) Etudes sur l'utilisation de la mélatonine chez les enfants atteints de TSA

Avant 2011, les projets menés sur la mélatonine et son utilisation dans les troubles du sommeil avaient amené à la conclusion suivante : la supplémentation en mélatonine est sûre, bien tolérée et prometteuse en terme d'efficacité, mais son utilisation dans le domaine des TSA n'est pas encore fondée sur des preuves. Malow et al (2012) ont donc entrepris une étude afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique de la mélatonine dans cette population et afin d'étudier les paramètres liés à cette efficacité.

Les points forts de cette étude sont les suivants :

- mesure plus complète des résultats « subjectifs ». A cet effet ils ont utilisé quatre questionnaires à remplir par les parents : le CSHQ (annexe 2), le CBCL (liste de contrôle du comportement des enfants) (annexe 3), la RBS-R (l'échelle révisée des comportements répétitifs) et le PSI-SF (le formulaire abrégé sur l'indice du stress parental).

- mesure objective grâce à l'actigraphie sur 17 semaines

- il n'y a eu qu'un seul cas d'effets indésirables (selles molles) ; les autres enfants ont toléré la mélatonine sans difficulté. D'ailleurs il n'y a eu aucune modification des valeurs biologiques analysées par les laboratoires.

En revanche, les points faibles sont les suivants :

- absence de groupe placebo,

- pas de généralisation possible aux enfants sous traitements car l'étude n'incluait que des enfants indemnes de substances psychotropes.

- petit échantillon ayant terminé l'étude (24 enfants).

Concernant les résultats de cette étude, les mesures de l'actigraphe ont indiqué une latence de sommeil significativement diminuée entre la phase de base et après le début du traitement à la mélatonine ; la réponse satisfaisante a été atteinte au cours de la première semaine de traitement et

l'amélioration de la latence du sommeil s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude (Malow et al., 2012). En revanche, les mesures d'actigraphie n'ont pas permis de conclure à un effet sur la durée du sommeil, ni sur les réveils nocturnes, ni sur l'efficacité du sommeil. A contrario, les mesures parentales ont déterminé une amélioration significative des difficultés de sommeil et de la durée du sommeil. En outre, elles ont indiqué une tendance à la diminution du délai d'apparition du sommeil (même si cette diminution n'était pas statistiquement significative), mais n'ont pas permis de conclure sur les réveils nocturnes. En ce qui concerne les paramètres évalués par les parents, les comportements de retrait, les problèmes affectifs et l'hyperactivité se sont significativement améliorés après le traitement à la mélatonine ; les parents ont aussi noté une nette diminution des comportements compulsifs tandis qu'ils considéraient moins leur enfant comme un enfant difficile. A propos de la relation dose-effet, les enfants ayant terminé l'étude ont obtenu les résultats cités ci-dessus grâce à des doses de mélatonine comprises entre 1mg et 6mg ; la majorité ayant reçu 1 à 3 mg de mélatonine une demi-heure avant le coucher.

Cette étude amène à penser qu'il serait judicieux de réaliser de grands essais contrôlés et randomisés en utilisant des mesures objectives du sommeil pour bien établir l'impact que pourrait avoir la mélatonine sur la durée du sommeil et sur les réveils nocturnes.

Malow et al mettent également en avant l'importance du rôle du médecin prescripteur car tous les enfants atteints de TSA ne sont pas forcément répondeurs à la mélatonine. En effet, s'il y a des comorbidités ou d'autres facteurs neurologiques ou psychologiques associés, les enfants ne seront pas spécialement sensibles au traitement à la mélatonine ; c'est ce qui est illustré dans cette étude par l'enfant non répondeur qui a été, par la suite, diagnostiqué avec un trouble bipolaire. Il est donc très important que le médecin identifie la population cible, cela éviterait des délivrances inutiles de mélatonine à des enfants non répondeurs.

Jusqu'à présent, la plus grande étude randomisée et contrôlée par placebo, dans le domaine de la mélatonine utilisée dans les troubles du sommeil chez les enfants atteints d'un TSA, compare l'efficacité de la mélatonine et celle des thérapies comportementales seules ou associées (Cortesi et al., 2012). Les 134 participants ayant terminé l'étude avaient entre 4 et 10 ans. Ceux ayant eu un traitement à la mélatonine ont reçu une dose de 3mg de mélatonine (contenant 1mg de mélatonine à libération immédiate et 2mg de mélatonine à libération contrôlée) tous les soirs durant la durée de traitement. Nous reviendrons plus tard sur l'intérêt de la formulation galénique de la mélatonine. Pour ce qui est de la thérapie cognitivo-comportementale, il s'agissait de quatre échanges de cinquante minutes avec la famille, dirigés par des psychologues ayant une expérience clinique.

Cette thérapie se base sur trois composantes :

- la composante cognitive : aider à reconnaître un sommeil déformé et amener à changer les mauvaises habitudes et comportements à propos du sommeil,
- la composante comportementale,
- la composante éducative.

Ces deux dernières composantes étaient représentées par un ensemble d'instructions orales sur la gestion du sommeil de l'enfant, l'identification des conditions inadaptées au sommeil spécifique du patient et la mise en œuvre de méthodes pour remplacer les mauvaises habitudes de sommeil avec plus de comportements appropriés. La thérapie cognitivo-comportementale a pour but de caler le rythme intrinsèque circadien sur l'environnement et le cycle jour/nuit de 24 heures, de diminuer les stimulations extérieures et de diminuer l'anxiété.

Les résultats de cette étude montrent que la mélatonine seule est plus efficace que la thérapie cognitivo-comportementale seule pour :

- améliorer la résistance au coucher,
- améliorer les retards d'endormissement,
- diminuer les réveils nocturnes,
- augmenter la durée du sommeil.

En revanche, la thérapie cognitivo-comportementale seule semble être légèrement plus efficace que la mélatonine seule pour diminuer l'anxiété liée au sommeil. Mais c'est finalement la combinaison des deux méthodes qui a montré les meilleurs résultats ; elle était plus efficace pour diminuer la latence du sommeil, pour augmenter l'efficacité du sommeil et la durée totale de sommeil, et pour maintenir le sommeil. Cette étude souligne l'importance des interventions comportementales puisque la combinaison de ces dernières avec le traitement à la mélatonine est la thérapie la plus efficace.

Il est également important de souligner que des recherches supplémentaires sur les problèmes de sommeil chez les enfants atteints de TSA sont nécessaires pour élucider le mécanisme d'action de la supplémentation en mélatonine et pour identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un tel traitement. En effet, des anomalies génétiques pouvant perturber la production de mélatonine ont été rapportées dans des sous-groupes d'enfants atteints de TSA ; une étude chez des filles atteintes du syndrome de Rett a conclu que le traitement à la mélatonine avait diminué la latence du sommeil et la durée totale du sommeil (McArthur and Budden, 1998), mais d'autres études réalisées sur des enfants atteints de sclérose tubéreuse ont indiqué que le traitement à la mélatonine ne diminuait pas la latence du sommeil mais qu'il augmentait la durée totale du sommeil

(O'Callaghan et al., 1999). Il serait souhaitable de réaliser davantage d'études de ce genre mais on peut dès maintenant envisager que l'étiologie des TSA et un déficit en N-acétyl-sérotonine-méthyltransférase peuvent affecter l'efficacité de la mélatonine chez certains sujets autistes. D'où, encore une fois, l'importance d'évaluer chaque cas précisément avant d'initier un traitement à la mélatonine, afin de prédire la meilleure efficacité.

L'une des dernières études à double insu, randomisée et contrôlée par placebo est celle menée par Schroder et son équipe, en France. Elle a été réalisée chez 125 enfants âgés de 2 à 17 ans et demi atteints de TSA et de perturbations chroniques du sommeil (période de 3 mois minimum avec un sommeil perturbé, défini comme étant inférieur ou égal à 6 heures de sommeil continu et/ou ayant une latence de sommeil supérieure ou égale à 30 minutes dans 3 nuits sur 5) (Schroder et al., 2019). Au moment du dépistage, les enfants n'ayant jamais suivi d'interventions d'hygiène du sommeil ont subi pendant 4 semaines des interventions comportementales de base. Ceci a permis d'éviter d'inclure dans l'étude des enfants dont les troubles du sommeil pouvaient être traités par une simple intervention non pharmacologique.

La formulation des préparations de mélatonine utilisées dans cette étude est un point important à aborder. En effet, nous avons vu précédemment que les préparations à libération immédiate de mélatonine étaient efficaces pour faciliter l'apparition du sommeil (en diminuant la latence de sommeil) mais qu'elles étaient moins efficaces pour prolonger la durée totale du sommeil. La mélatonine ayant une demi-vie très courte, il faudrait une formulation permettant d'imiter le profil endogène de la mélatonine, c'est-à-dire libérant de la mélatonine toute la nuit. Ceci permettrait ainsi d'agir sur le maintien du sommeil. C'est ce qui est utilisé dans cette étude : PedPRM (prolonged-release melatonin) est une forme posologique solide orale de mini-comprimés de mélatonine à libération prolongée ; cette formulation permet de produire des taux plasmatiques élevés de mélatonine pendant 8 à 10 heures.

Les premiers résultats de cette étude ont prouvé une amélioration cliniquement significative du temps de sommeil total (57,5 minutes de plus dans le groupe traité par PedPRM), de la durée de sommeil ininterrompu, défini comme étant le plus long épisode de sommeil, et de la latence de sommeil (diminution de 39,6 minutes dans le groupe PedPRM).

En plus du sommeil de l'enfant, les comportements des enfants et le bien-être des personnes en charge des enfants ont été évalués. Le SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire), qui est un outil de dépistage comportemental validé, a été utilisé pour évaluer les résultats du comportement des enfants (annexe 4). Les résultats de bien-être des aidants ont, quant à eux, été évalués grâce à

l'indice de bien-être de l'Organisation Mondiale de la Santé (annexe 5), l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI) (annexe 6) et l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) (annexe 7).

Le traitement utilisé dans cette étude a permis des améliorations statistiquement significatives du comportement d'extériorisation moyen évalué par le SDQ et une tendance à des améliorations du SDQ total. Le pourcentage de répondants après 13 semaines de traitement était de 53,7 % dans le groupe PedPRM contre 27,7 % dans le groupe placebo. L'effet le plus important concerne les scores d'hyperactivité/inattention. En revanche, il n'y a pas eu d'amélioration significative sur les comportements d'internalisation.

Il est à noter que l'amélioration du score total SDQ était en corrélation significative légère avec l'amélioration du temps de sommeil total ; ce qui pourrait être attribué à l'augmentation de la durée de sommeil ininterrompu mais pas à la diminution de la latence de sommeil, d'après les degrés de corrélation de l'étude. Ce résultat met donc en évidence l'importance de la libération prolongée de la mélatonine.

Enfin, une amélioration significative de la qualité de vie moyenne des aidants a été décrite. Cette amélioration semble liée davantage aux améliorations du comportement diurne des enfants et non directement par une modification du sommeil de l'enfant ou du parent. Ce qui nous amène au fait qu'une meilleure qualité de sommeil des enfants atteints de TSA améliore leurs comportements diurnes et c'est cette amélioration qui impacte le bien-être des parents. Il s'agit ici d'un cercle bénéfique pour l'enfant et pour les parents. Il serait donc intéressant de savoir quel est le meilleur paramètre permettant d'optimiser la qualité de sommeil des enfants (diminution de la latence du sommeil, augmentation de la durée de sommeil ininterrompu, ou une combinaison des deux) afin d'optimiser leurs comportements diurnes et optimiser l'ensemble des conditions de vie des enfants et de leurs parents.

e) Conclusion sur l'intérêt de l'usage de mélatonine chez les enfants atteints de TSA

La première approche vis à vis des problèmes de sommeil chez les enfants atteints de TSA doit être dirigée par les parents : ils doivent mener des interventions comportementales auprès de leurs enfants, y compris des mesures concernant l'hygiène du sommeil, puisque cette population a montré un taux de réponse de 25 % (Gringras et al., 2012). Avant d'initier une thérapie à base de mélatonine chez un enfant atteint de TSA, il est essentiel d'étudier l'étiologie du TSA, l'étiologie du trouble du sommeil, les comorbidités associées et son profil de synthèse endogène de la

mélatonine. **La formulation galénique de la mélatonine conditionne son efficacité ; il est indispensable qu'elle soit libérée de façon prolongée sur toute la nuit. Nous avons vu que les études s'accordent à dire qu'il y a une diminution de la latence du sommeil, une augmentation de la durée de sommeil ininterrompu et une amélioration des comportements d'extériorisation grâce à un traitement à la mélatonine.** En revanche, les conclusions sur l'efficacité vis à vis des réveils nocturnes sont plus controversées. Deux études ont montré une diminution des réveils nocturnes et trois autres n'ont montré aucune réduction significative sur ce point. Il serait intéressant de réaliser d'autres études afin d'établir, de façon précise, l'action de la mélatonine à libération prolongée sur les réveils nocturnes. **Enfin, l'intervention comportementale doit être maintenue durant le traitement à la mélatonine, y compris lorsqu'elle a été un échec en première intention.**

3) Chez les enfants souffrant de TDAH

a) Caractéristiques et perturbations du sommeil

Le trouble déficitaire de l'attention, avec ou sans hyperactivité, est une affection relativement courante, apparaissant dès l'enfance, qui constitue un problème de santé publique important. Entre 1980 et 2000, 19 études communautaires ont été réalisées et ont estimé des taux de prévalence de la maladie allant de 2 % à 17 %. Scahill et al. ont examiné ces 19 études et ont déterminé la meilleure estimation de la prévalence chez les enfants d'âge scolaire à 5 % à 10 % (Scahill and Schwab-Stone, 2000).

La relation entre les troubles du sommeil et le TDAH n'est pas évidente et elle peut se présenter cliniquement sous différentes formes ; premièrement, se pose le problème des médicaments psychotropes qui sont utilisés pour traiter les symptômes du TDAH mais qui sont susceptibles d'entraîner des troubles du sommeil. Nous reviendrons sur ce point un peu plus bas. Ensuite, le TDAH est lié à un dysfonctionnement du système nerveux central qui peut, lui-même, être associé à une dysrégulation « intrinsèque » du sommeil et de l'état de veille.

Enfin, les manifestations diurnes de certains troubles du sommeil (nous allons en présenter quelques-unes) peuvent être identiques aux symptômes du TDAH, ce qui engendre des difficultés à déceler les troubles du sommeil dans cette population ainsi que des difficultés à établir le diagnostic de TDAH. En effet, les troubles primaires du sommeil chez l'enfant tels que l'apnée obstructive du sommeil, le trouble du stade de sommeil retardé, le syndrome des jambes sans repos ou encore ceux

liés à des facteurs comportementaux ou environnementaux comme la réduction volontaire du sommeil ou l'insomnie comportementale de l'enfance, peuvent entraîner une somnolence diurne et des symptômes neuro-comportementaux semblables aux symptômes cardinaux du TDAH. Prenons l'exemple des troubles de la respiration pendant le sommeil : ils engendrent des déficits neuro-comportementaux et neuro-cognitifs analogues à l'inattention, aux troubles de la mémoire et des fonctions exécutives, aux problèmes de comportements extériorisant et internalisant, aux difficultés scolaires et aux troubles de l'humeur (Owens, 2009).

On peut donc dire que dès lors qu'un enfant présente des symptômes de TDAH, il est impératif de rechercher des troubles du sommeil primaires ou comorbides (tels que les troubles de la respiration pendant le sommeil, le syndrome des jambes sans repos, l'insomnie comportementale de l'enfance, etc) avant de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de TDAH. Après avoir écarté les différents biais de diagnostic, nous pouvons parler des différentes origines des troubles du sommeil chez les enfants atteints de TDAH.

Premièrement, il y a un chevauchement entre les centres du système nerveux central qui régulent le sommeil et ceux qui régulent l'attention et l'excitation. Ceci suggère le fait que si l'un des systèmes est perturbé, il peut avoir des effets négatifs sur l'autre système. Deuxièmement, il existe des perturbations communes aux troubles du TDAH et aux troubles du sommeil en ce qui concerne les voies des neurotransmetteurs, principalement ceux des voies noradrénergiques et dopaminergiques. Troisièmement, l'hypothèse d'une perturbation circadienne primaire dans le TDAH a été évoquée. Elle aurait pour conséquences une modification du rythme et du schéma normal de la sécrétion de mélatonine (apparition retardée de la sécrétion nocturne de mélatonine) et/ou une modification de la réactivité aux signaux environnementaux tels que la lumière.

En ce qui concerne la prévalence, environ 25 % à 50 % des enfants et adolescents souffrant de TDAH ont des problèmes de sommeil (Mohammadi et al., 2012). Une étude de Sung et ses collaborateurs (Sung et al., 2008) a permis une estimation plus précise de la prévalence des problèmes de sommeil dans cette population. En effet, ils ont réalisé une étude sur 239 familles d'enfants atteints de TDAH âgés de 5 à 18 ans, et se sont basés sur les rapports du principal responsable de l'enfant. Les problèmes de sommeil étaient extrêmement fréquents, affectant 73,3 % des participants. La prévalence des problèmes de sommeil légers était de 28,5 % et les problèmes de sommeil modérés à sévères étaient de 44,8 %. Une précision a été apportée concernant la prévalence de la difficulté à s'endormir : elle était de 71 % dans le groupe ayant des problèmes de sommeil légers et de 84 % dans le groupe ayant des problèmes de sommeil modérés à sévères.

Nous devons insister sur le fait que le sommeil des enfants atteints de TDAH est très difficile à caractériser. En effet, si l'on se base sur les rapports parentaux, qui sont des outils subjectifs, de nombreux troubles du sommeil sont décrits : troubles excessifs du sommeil avec des latences de sommeil très longues, une mauvaise qualité du sommeil, une somnolence diurne, des cauchemars (O'Brien et al., 2003), une durée de sommeil diminuée, des réveils nocturnes et une fatigue au réveil. D'autres troubles ont été rapportés comme des comportements problématiques au cours de la période précédant le coucher avec notamment une résistance au coucher (Owens et al., 2009), un refus de dormir et un besoin de présence parentale, pouvant être expliqués par des troubles anxieux. En effet, on estime que 30 % des enfants atteints de TDAH souffrent d'anxiété comorbide. Dans ce trouble, l'enfant développe une anxiété conditionnelle liée à la difficulté à s'endormir ou à rester endormi, ce qui entraîne une excitation émotionnelle et physiologique intense et qui compromet en outre la capacité à dormir.

Mais si l'on se base sur des outils objectifs, moins nombreux, nous sommes amenés à nuancer nos propos. D'autant plus qu'il existe des idées variables concernant l'architecture du sommeil, la qualité et la quantité de sommeil chez les enfants atteints de TDAH : certaines études ne font état d'aucune différence significative et constante dans l'architecture et les habitudes de sommeil dans cette population par rapport aux témoins (Sadeh et al., 2006), notamment à propos du début, de la durée et de l'efficacité du sommeil et à propos des réveils nocturnes. Tandis que d'autres études mettent en évidence des niveaux d'activité supérieurs durant le sommeil chez les enfants atteints de TDAH par rapport aux enfants sains (Gruber et al., 2000) (Cohen-Zion and Ancoli-Israel, 2004) (comme par exemple : un plus grand nombre de mouvements des membres inférieurs et supérieurs, un plus grand nombre de mouvements associés à l'éveil comportemental comme le frottement des yeux ou l'étirement du corps, et une durée significativement plus élevée des mouvements totaux des membres supérieurs (Konofal et al., 2001)), une latence de sommeil plus longue, ainsi qu'une diminution du sommeil REM (Bullock and Schall, 2005). Une variation accrue des habitudes de sommeil de nuit en nuit a de même été mise en évidence, et amène donc à réaliser des études sur de plus longues périodes pour évaluer au mieux les caractéristiques du sommeil de cette population.

Waldon et ses collaborateurs ont réalisé une étude visant à comparer deux méthodes d'évaluation de variables de sommeil : l'actigraphie et la polysomnographie (examen qui permet une étude approfondie de la structure et de l'organisation interne du sommeil ; elle comporte un électroencéphalogramme, un électro-oculogramme, un électromyogramme des muscles du menton et des muscles des membres inférieurs, un électrocardiogramme, des mesures de respiration nasale

et buccale ainsi que des mesures d'oxygénation) (Waldon et al., 2016). L'étude incluait des enfants atteints de TDAH, mais naïfs de tout traitement médicamenteux, et des enfants témoins, naïfs également. Chacun a été suivi pendant une semaine par actigraphe et un journal des parents concernant les heures de coucher et de réveil a été fourni, puis chacun a passé une nuit au laboratoire afin de réaliser une polysomnographie et une actigraphie. Il a été mis en évidence, au sein des enfants atteints de TDAH naïfs de toute médication, une très grande variabilité interindividuelle concernant la durée du sommeil, l'efficacité du sommeil et la latence de sommeil. Il apparaît ainsi que certains enfants atteints de TDAH ont des troubles du sommeil et d'autres non ; il est donc complexe de définir une architecture de sommeil propre à cette population et il faudrait peut-être considérer que dans cette population d'enfants, il existe deux sous-groupes : les enfants atteints de TDAH avec troubles du sommeil et les enfants atteints de TDAH sans troubles du sommeil.

C'est d'ailleurs ce qu'a fait Kristiaan B. van der Heijden et son équipe : ils ont comparé les caractéristiques du sommeil d'enfants atteints de TDAH présentant des troubles chroniques du sommeil à type d'insomnie d'endormissement et celles d'enfants atteints de TDAH n'en présentant pas (Heijden et al., 2006). Ils avaient auparavant montré qu'un TDAH associé à un trouble du sommeil chronique type trouble d'endormissement était associé à un dérèglement du rythme veille/sommeil et à une libération retardée de la mélatonine endogène, alors que le maintien du sommeil était normal. Ces particularités sont typiques d'un trouble de retard de phase, trouble du sommeil du rythme circadien dont l'origine pourrait être une perturbation du gène clock. Pour procéder à l'étude, ils ont recensé un groupe de 74 enfants atteints de TDAH présentant les troubles du sommeil cités précédemment et un groupe de 23 enfants atteints de TDAH mais ne présentant aucun trouble du sommeil. Ils ont utilisé une méthode objective : l'actigraphie, pendant 7 jours, 24 heures sur 24. Ils ont également utilisé l'échelle CSHS pour évaluer l'hygiène du sommeil de ces enfants. Voici les différents paramètres qui ont été mesurés lors de l'actigraphie :

- SO : période d'au moins 10 minutes de données immobiles enregistrées consécutivement après l'extinction des feux,
- SL : temps entre l'extinction des feux et SO
- TSD : durée totale de sommeil (entre SO et le réveil)
- AST : durée réelle de sommeil (TSD – réveils nocturnes).

Les résultats de l'actigraphie sont les suivants : le SO moyen dans le groupe avec troubles du sommeil était à 21h49 pour une extinction des feux à 20h57, et le SO moyen dans le groupe sans trouble du sommeil était à 20h41 pour une extinction des feux à 20h21. Au sein de la population

TDAH, la SL (latence de sommeil) est donc significativement plus longue chez les enfants ayant des troubles du sommeil que ceux n'en ayant pas. Ces données soutiennent le syndrome de retard de phase du sommeil. En revanche, la durée totale de sommeil et la durée réelle de sommeil n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes. Les résultats concernant l'hygiène du sommeil ont montré un score moyen qui ne différait pas significativement entre les deux groupes. Par contre, il y avait une différence significative concernant un point de l'échelle : le groupe ayant des troubles du sommeil avait une moins bonne hygiène sur le fait d'aller au lit à la même heure tous les jours, par rapport au groupe sans trouble du sommeil. Une relation entre le score total d'hygiène du sommeil et l'heure d'extinction des feux a été mise en évidence en regroupant les deux échantillons.

Cette étude nous permet d'établir que les enfants atteints de TDAH et de trouble de retard de phase du sommeil ont une latence de sommeil significativement plus longue que les autres enfants atteints de TDAH, ce qui peut être un support d'orientation de traitement pour les praticiens. En outre, cette étude n'a pas montré de différence significative concernant la durée totale de sommeil, la durée réelle de sommeil, l'efficacité du sommeil ou encore l'hygiène du sommeil ; il faudrait donc de nouvelles investigations à ce sujet afin de déterminer si l'architecture du sommeil des enfants atteints de TDAH est différente à ces niveaux.

Il faudrait également soumettre les enfants à des conditions « strictes » d'hygiène du sommeil, comme une heure de réveil fixe ; ce qui, si l'on se base sur un retard d'endormissement par rapport à la population témoin, engendrerait une durée de sommeil plus courte que celle des témoins. Il faudrait ainsi étudier l'impact d'une durée de sommeil plus courte sur les comportements diurnes de ces enfants. La durée totale de sommeil est-elle une caractéristique fondamentale d'un « bon » sommeil et impacte-t-elle réellement les comportements diurnes chez les enfants hyperactifs ? Si ce n'est pas le cas, y a-t-il une réelle nécessité à avancer l'heure d'endormissement ?

Enfin, les médicaments psychotropes utilisés dans les troubles déficitaires de l'attention peuvent eux-mêmes provoquer des troubles du sommeil. Nous allons prendre l'exemple du méthylphénidate, qui a été étudié par Galland et son équipe (Galland et al., 2010). Le méthylphénidate est un stimulant du système nerveux central qui bloque le transporteur neuronal de la dopamine, et avec une moindre affinité le transporteur neuronal de la noradrénaline dans le neurone pré-synaptique. Ceci a pour effet une augmentation des quantités synaptiques de dopamine et de noradrénaline ; s'en suit des effets sympathomimétiques, c'est-à-dire une vigilance accrue, un besoin de sommeil diminué et une prise de conscience de la fatigue diminuée. Le méthylphénidate

peut donc engendrer des perturbations des habitudes de sommeil avec une résistance au coucher, des troubles du sommeil, des réveils nocturnes, une somnolence secondaire diurne et des difficultés à s'endormir (Masi et al., 2019). Cela peut être un effet transitoire ou un effet persistant. S'il s'avère que ces effets sont persistants, le traitement au méthylphénidate devra être arrêté.

Galland et ses collaborateurs (Galland et al., 2010), ont évalué les effets de l'utilisation régulière de méthylphénidate chez des enfants, ayant été diagnostiqués avec un TDAH, sur le moment, la durée et l'architecture du sommeil. Pour être le plus juste possible, ils ont cherché à dissocier les problèmes de sommeil véritablement liés au TDAH de ceux liés au traitement. Pour interpréter l'étude, ils se sont basés sur des questionnaires subjectifs et sur une méthode objective ; la polysomnographie de nuit (PSG). Concernant les questionnaires, il s'agissait d'un questionnaire de sommeil rempli par les parents et comportant 28 questions, ainsi que d'un questionnaire sur le comportement (une échelle d'évaluation du comportement des enfants et une échelle d'évaluation des troubles de comportement perturbateur). Les réponses issues de ces questionnaires ont conduit à différentes conclusions : chez les enfants atteints de TDAH et traités par méthylphénidate, la latence de sommeil est plus longue, c'est-à-dire que la période entre l'heure du coucher et le sommeil estimé était plus longue que dans le groupe témoin (enfants non atteints de TDAH et non traités par un psychostimulant). Ensuite, la durée estimée du sommeil semble être plus courte dans le groupe TDAH traités par méthylphénidate, mais cette donnée est à prendre avec précautions car la différence ne s'est pas montrée statistiquement significative. Les heures de réveil sont identiques dans les deux groupes. Enfin, davantage de parents d'enfants atteints de TDAH traités par méthylphénidate rapportent un sommeil agité fréquent ou constant et des difficultés à se réveiller, par rapport aux parents d'enfants témoins.

L'étude de la PSG, méthode objective, n'a pas montré de différences significatives au sein du groupe témoin, ni entre témoins et enfants atteints de TDAH la nuit où ils ne recevaient pas de méthylphénidate (arrêt du traitement 48 heures avant la nuit d'étude ; cette période a été jugée suffisante pour atteindre des niveaux de méthylphénidate urinaire non détectables en utilisant un niveau analytique avec une limite de 5ng/mL). En revanche, dans une sous-analyse statistique au sein du groupe TDAH seul, la comparaison du groupe avec méthylphénidate et celui sans méthylphénidate a montré une heure du coucher 24 minutes plus tardive et une heure de réveil 25 minutes plus précoce dans le groupe avec médication. Cependant, cette différence n'est plus significative dès lors que nous tenons compte des données de contrôle.

Par contre, des différences significatives, pour lesquelles en tenant compte des contrôles les effets se maintiennent, ont été mises en évidence : dans le groupe d'enfants atteints de TDAH la nuit où ils étaient traités par méthylphénidate, la latence du sommeil est plus longue et l'heure de réveil est

plus précoce. Ceci suggère également une durée de sommeil plus courte avec un temps passé au lit (temps écoulé entre l'extinction des lumières et le réveil du matin) plus court. L'efficacité du sommeil a aussi été réduite.

Ces données objectives sont donc en accord avec les rapports parentaux : les enfants atteints de TDAH et traités par méthylphénidate ont des caractéristiques de sommeil perturbées. Il aurait été intéressant d'interrompre le traitement par méthylphénidate au domicile et de demander de nouveaux rapports parentaux. Cela aurait permis une comparaison plus complète entre le groupe témoin et les enfants atteints de TDAH sans médication, et donc de caractériser le sommeil des enfants atteints de TDAH sans facteur perturbateur extérieur. En revanche, le méthylphénidate n'a pas montré d'incidence sur la qualité du sommeil des enfants atteints de TDAH car l'architecture de leur sommeil est préservée et les indices d'excitation étaient inchangés.

Cette étude nous permet d'avoir des données subjectives via les parents, résultats qui engendrent des difficultés d'interprétation, mais aussi des données objectives via le PSG. Néanmoins, la PSG n'a été évaluée que sur deux nuits ; il serait donc intéressant d'analyser les résultats de la PSG sur davantage de nuits, avec davantage d'enfants et de témoins.

De même, il faudrait approfondir les recherches afin de déterminer si les effets précédemment décrits sont imputables directement au méthylphénidate lui-même, ou s'ils sont dus à la diminution des concentrations du médicament dans l'organisme en fin de journée, diminution qui laisserait revenir les symptômes du TDAH. Il s'agirait peut-être d'un effet rebond, et dans ce cas il serait intéressant de discuter d'une supplémentation en fin de journée d'un stimulant à action brève.

b) Conséquences d'un manque de sommeil

Les troubles du sommeil chez les enfants atteints de TDAH ont un impact négatif direct sur la nature et la gravité des symptômes diurnes du TDAH et sur la qualité de vie de ces enfants. En effet, il a été démontré que les troubles du sommeil pouvaient entraîner une aggravation des symptômes du TDAH et des troubles émotionnels associés tels que des problèmes d'humeur, d'attention et de comportements (Kirov and Brand, 2014) (Masi et al., 2019). Les troubles du sommeil peuvent donc exacerber les symptômes du TDAH et améliorer le sommeil de ces enfants devient indispensable.

Un autre problème se pose, que nous avons évoqué dans la partie précédente : les perturbations du sommeil peuvent imiter les symptômes du TDAH, ce qui pourrait parasiter un diagnostic de TDAH,

mais également amener le médecin à sous-évaluer les problèmes de sommeil chez les enfants atteints de TDAH.

Dans l'étude de Sung (Sung et al., 2008), les enfants atteints de TDAH et ayant des problèmes de sommeil légers, modérés ou graves avaient des scores PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory 4.0, questionnaire validé de 23 éléments fournissant des scores de santé totale, physique et psychosociale) totaux et psychosociaux inférieurs à ceux sans problèmes de sommeil ; ce qui signifie une moins bonne qualité de vie liée à la santé. Ils ont également montré que la gravité des symptômes du TDAH, et donc de moins bons résultats cognitifs et comportementaux, était fortement corrélée aux problèmes de sommeil modérés et graves ainsi qu'à la qualité de vie physique.

Un manque ou une perturbation du sommeil peut être source de détresse pour l'enfant, mais aussi pour sa famille. En effet, les parents d'enfants atteints de TDAH ressentent plus de stress parental que les familles sans enfants atteints de TDAH (DuPaul et al., 2001). De plus, dans les familles d'enfants atteints de TDAH d'âge scolaire, les mères sont plus susceptibles de déclarer des symptômes d'anxiété et de dépression (Lesesne et al., 2003). Au sein des familles d'enfants atteints de TDAH, les principaux dispensateurs de soins aux enfants ayant des problèmes de sommeil modérés ou graves sont 2,7 fois plus susceptibles d'être cliniquement déprimés, stressés ou anxieux que ceux dispensant des soins aux enfants n'ayant pas de problème de sommeil (Sung et al., 2008).

Nous avons vu précédemment qu'il y avait certaines divergences entre les rapports parentaux et les mesures objectives et cliniques. Mais ces divergences peuvent refléter l'écart entre les perceptions quant à ce qui constitue un problème pour une famille par rapport à une définition clinique prédéfinie. L'intérêt de traiter ces problèmes de sommeil va donc au-delà du fait de résoudre un problème clinique prouvé ; il s'agit ici de solutionner une souffrance exprimée par les enfants et leurs familles. Il faut donc considérer les troubles du sommeil comme une cible d'intervention de choix chez ces enfants.

c) Résultats des études menées

- **Intérêt d'une bonne hygiène du sommeil** : nous avons vu précédemment que les enfants atteints de TDAH présentaient, dans de nombreux cas, une résistance au coucher ou un retard de sommeil. Ces enfants qui ont du mal à s'endormir présentent souvent un comportement de prostration (appeler les parents, sortir du lit, pleurer) au moment du coucher. Il est donc intéressant de comprendre ces réactions et d'essayer d'évaluer si une action thérapeutique est possible à ce niveau. En effet, il a été démontré que certaines familles d'enfants atteints de TDAH n'ont jamais développé ou ont abandonné de bonnes habitudes de sommeil. Pourtant de nombreuses études ont montré que d'entreprendre et maintenir une bonne hygiène de sommeil pouvait suffire à traiter les problèmes d'initiation du sommeil chez ces enfants. Nous allons évoquer quelques thérapies comportementales qui ont prouvé leur efficacité sur notre population (Mindell et al., 2006) :

- l'extinction : élimination de l'attention parentale en tant que renforcement des comportements indésirables,
- routines positives : activités calmes, activité préférée avant le coucher ; il faut, bien entendu, qu'il s'agisse d'une routine régulière et cohérente avec l'heure du coucher, pas d'activités exténuantes,
- retarder temporairement l'heure du coucher pour assurer un démarrage rapide du sommeil ; en effet, il est plus judicieux d'attendre quelques temps que l'enfant ressente les effets de la fatigue avant de le coucher, puis sur les jours suivants d'avancer progressivement l'heure du coucher,
- avoir des heures de réveil régulières,
- faire en sorte que les enfants ne fassent rien d'autre que dormir quand ils sont dans leur lit ; il faut qu'ils associent leur lit au fait de dormir et non à d'autres activités ; il s'agit de la restriction de sommeil,
- contrôler les stimuli : il est très important d'associer le coucher et l'heure du coucher avec le sommeil plutôt que l'éveil ; par exemple utiliser le lit uniquement pour dormir et non pour faire des activités, ne se coucher qu'en cas de somnolence, éviter les siestes, ou encore, si l'endormissement dure plus de 30 minutes, sortir du lit et faire une activité non stimulante, comme la lecture, jusqu'à atteindre un niveau de somnolence,
- aller au lit dans une chambre sombre et calme,
- pratiquer une activité physique régulière dans la journée.

De plus, les enfants atteints de TDAH sont susceptibles de présenter une anxiété comorbide qui engendre des craintes au coucher et donc un problème d'apparition du sommeil. Il a été prouvé qu'une relaxation musculaire progressive associée à des agents anti-anxiété et à une psychothérapie

pouvait agir sur les symptômes d'anxiété et donc améliorer les troubles du sommeil (notamment la résistance au coucher) liés à l'anxiété.

Cet ensemble de données suggère que l'association d'interventions comportementales, comme le contrôle des stimuli, la psychoéducation sur les principes d'hygiène du sommeil, les techniques de relaxation pour diminuer l'anxiété ou encore la restructuration cognitive des pensées mésadaptées concernant le sommeil, peut faciliter l'apparition du sommeil dans cette population. Ainsi, la première approche thérapeutique doit passer par cet ensemble d'actions.

- **Intérêt de l'utilisation de mélatonine chez les enfants atteints de TDAH** : certaines études ont évalué l'intérêt de l'utilisation de mélatonine dans les troubles du sommeil chez les enfants atteints de TDAH. C'est, par exemple, le cas de Weiss et son équipe qui ont évalué l'efficacité de l'hygiène du sommeil et du traitement à la mélatonine pour l'insomnie initiale chez 28 enfants âgés de 6 à 14 ans atteints de TDAH, traités par psychostimulants (méthylphénidate ou dextroamphétamine) et souffrant de troubles du sommeil (Weiss et al., 2006). Leur première action était de soumettre les enfants à une hygiène du sommeil pendant 10 jours avec des réveils programmés et des routines du coucher, accompagnée d'une thérapie comportementale comme nous avons pu le voir dans l'étude précédente. A l'issue de ces 10 jours, 5 enfants ont été considérés comme répondants aux mesures d'hygiène du sommeil : la latence de sommeil initialement supérieure à 60 minutes a été réduite à moins de 60 minutes grâce aux interventions psycho-comportementales relatives à une bonne hygiène de sommeil. Ils ont donc arrêté l'étude à ce stade. Les autres enfants (pour lesquels la latence de sommeil n'était pas descendue en-dessous de 60 minutes, ou pour lesquels au moins 30 % des nuits comportaient une latence d'endormissement supérieure à 60 minutes) ont continué l'étude avec la randomisation : 10 jours de traitement placebo ou mélatonine (dose de 5mg, 20 minutes avant l'heure de coucher), puis 5 jours de wash-out avec un placebo identique aux autres comprimés, puis 10 jours de traitement inverse à leur première phase, pour terminer par une période de wash-out. Sur les 19 enfants qui sont allés au bout de l'étude (4 avaient été retirés de l'étude ; 3 pour violation de protocole pendant la randomisation et 1 pour retrait de consentement), 17 enfants ont montré une diminution moyenne de l'insomnie initiale de 60 minutes (mesurée par actigraphie et grâce aux mesures de sommeil des parents) avec les 10 jours de traitement à la mélatonine couplés aux mesures d'hygiène du sommeil. De plus, il a été indiqué que la mélatonine avait permis une diminution significative de l'initiation du sommeil de 16 minutes par rapport au placebo ; avec des effets indésirables bénins (maux de tête, troubles intestinaux, somnolence diurne et incontinence nocturne) et un cas sévère de migraine.

En conclusion de cette étude, nous pouvons dire que l'hygiène du sommeil a eu un impact significatif sur la latence moyenne du sommeil, ce qui suggère que les aspects comportementaux du TDAH jouent un rôle dans l'insomnie initiale. **La combinaison de mesures d'hygiène du sommeil et d'un traitement à la mélatonine semble être un traitement sûr et efficace indiqué dans l'insomnie initiale. En revanche, l'amélioration du sommeil n'a eu aucun effet démontré sur les symptômes du TDAH.**

- **Intérêt de l'utilisation de mélatonine sur les symptômes de TDAH** : des effets liés à l'amélioration du sommeil sur le comportement problématique, les performances cognitives ou la qualité de vie, n'ont pas non plus été démontrés dans l'étude de Van der Heijden et son équipe (Van der Heijden et al., 2007). En réalité, ils ont effectué un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, utilisant 3 ou 6 mg de mélatonine (selon le poids corporel) ou un placebo pendant 4 semaines, et qui incluait 105 enfants, âgés de 6 à 12 ans, atteints de TDAH mais ne recevant aucune thérapeutique stimulante, et ayant des troubles chroniques du sommeil. À l'issue de cet essai, ils ont montré que, dans le groupe traité par la mélatonine, les rythmes circadiens de mélatonine endogène avaient été avancés ainsi que le cycle veille/sommeil, la latence de sommeil avait été réduite et le temps total de sommeil avait été allongé. Par contre, ils n'ont pas constaté, de façon objective, d'effets sur les symptômes du TDAH.

Hoebert et ses collaborateurs ont suivi, 3,7 ans en moyenne, les patients ayant participé à l'étude de Van der Heijden après la fin de celle-ci (Hoebert et al., 2009). Leur but était d'évaluer le déroulement, la sécurité et l'efficacité à long terme du traitement à la mélatonine chez ces enfants atteints de TDAH et d'insomnie chronique. D'après leurs observations, 65 % des parents utilisaient toujours la mélatonine quotidiennement pour leurs enfants, 12 % l'utilisaient encore de façon occasionnelle, et 25 % des enfants avaient arrêté le traitement pour diverses raisons (amélioration du sommeil, initiative du médecin, effets indésirables, changement de traitement et manque d'efficacité). L'arrêt du traitement a provoqué un retard de l'apparition du sommeil chez 92 % des enfants mais il n'a pas été démontré de symptômes de sevrage ou de dépendance à la mélatonine. Ceci suggère que l'amélioration des troubles du sommeil n'est pas maintenue dans tous les cas à l'arrêt du traitement et, par conséquent, que la mélatonine doit être un traitement sur le long terme. En outre, 20 % des enfants ont rapporté des effets indésirables au traitement (comme, par exemple, des douleurs abdominales, des maux de tête, de la somnolence) mais aucun n'a été évalué comme étant un effet indésirable grave et aucune co-morbidité liée au traitement n'a été signalée.

Suite à un essai clinique à double aveugle randomisé chez des enfants atteints de TDAH, traités par méthylphénidate, Mohammadi et son équipe sont parvenus à une conclusion similaire à l'étude réalisée par Van der heijen et ses collaborateurs : la mélatonine (à des doses comprises entre 3 et 6 mg par jour) a eu des effets positifs sur la latence de sommeil et les troubles du sommeil en général, mais sans effet sur les mesures du TDAH. **Ils ont conclu que la mélatonine utilisée chez les patients recevant du méthylphénidate peut partiellement améliorer les symptômes de perturbation du sommeil par modification du cycle circadien mais ne semble pas diminuer le déficit de l'attention ni l'hyperactivité** (Mohammadi et al., 2012).

Il serait intéressant d'étudier sur une plus longue période les effets bénéfiques que peut avoir une amélioration du sommeil chez ces enfants, car on sait qu'un manque de sommeil ou une mauvaise qualité de sommeil a un impact négatif sur les symptômes du TDAH ; une amélioration du sommeil devrait, réciproquement, avoir des conséquences positives pour les comportements diurnes des enfants. Une autre hypothèse peut être évoquée : améliorer le sommeil de ces enfants n'a pas de retentissement positif direct sur leur qualité de vie mais empêche peut-être une dégradation ou une aggravation de leurs symptômes ?

L'étude bibliographique la plus complète concernant l'utilisation et les effets de la mélatonine sur les troubles du sommeil chez les enfants atteints de TDAH est celle de Bendz et son équipe : ils ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la mélatonine, pour le traitement de l'insomnie chez les enfants atteints de TDAH, dans 20 articles publiés (Bendz and Scates, 2010). Leurs conclusions sont les suivantes : l'instauration d'une bonne hygiène de sommeil est une thérapeutique de première ligne ; ce que nous avons vu précédemment. La mélatonine régule les troubles du rythme circadien, comme l'insomnie d'initiation du sommeil. Quatre études chez des enfants atteints de TDAH et de troubles du sommeil (enfants âgés de 6 à 12 ans et recevant une dose de 3 à 6 mg de mélatonine) ont montré une amélioration de l'apparition du sommeil et de la latence du sommeil, avec des effets indésirables transitoires et légers. **La mélatonine semble donc être une option thérapeutique bien tolérée et efficace chez les patients pédiatriques atteints de troubles d'initiation du sommeil et de TDAH ; mais des essais plus vastes et bien conçus visant à établir des schémas posologiques optimaux et une sécurité à long terme sont nécessaires.**

L'étude la plus récente a été menée par Masi et al : la population cible était des patients ayant développé des troubles du sommeil après le début d'un traitement par méthylphénidate (Masi et al., 2019). Ils ont reçu entre 1 et 5 mg de mélatonine (augmentation posologique de 0,5mg par semaine) environ 1 à 2 heures avant le coucher, pendant 4 semaines à 1 an. L'efficacité, évaluée à l'aide de l'échelle de Likert en 7 points (conformément au score CGI-S, Clinical Global Impression Severity) basée sur le rapport des parents, était effective chez 60,8 % des patients, et aucun effet

indésirable n'a été mis en évidence. Une précision supplémentaire a été apportée par rapport aux autres études : les comorbidités n'affectaient pas l'efficacité de la mélatonine. Mais les différentes limites de cette étude sont les suivantes : absence de mesures et de données actigraphiques, absence d'utilisation de questionnaires validés, absence de journaux du sommeil et manque d'informations sur les habitudes de sommeil des patients avant le traitement au méthylphénidate.

Un essai clinique portant sur l'utilisation de mélatonine chez les enfants atteints de TDAH est en cours au Canada : il s'agit d'un essai multicentrique, randomisé, en triple aveugle, contrôlé par placebo, en groupes parallèles, dans lequel chaque participant se voit proposer un essai N-sur-1 (NCT02333149) (Punja et al., 2016). Le but de cette étude est de déterminer l'efficacité (définie par la proportion de temps passé endormi au lit) de la dose de mélatonine en fonction du poids pour traiter une insomnie initiale, ainsi que de déterminer si les essais à effectif unique permettent une estimation similaire des effets du traitement aux essais randomisés et contrôlés de groupes parallèles. Punja et son équipe sont partis de l'hypothèse que les enfants atteints de TDAH avaient un stimulateur circadien endogène retardé, une apparition du sommeil retardé ainsi qu'une sécrétion de mélatonine dans l'obscurité retardée.

Les participants à l'étude sont, notamment, âgés de 6 à 17 ans, ont eu un diagnostic de TDAH selon les critères du DSM-IV et ont une latence d'apparition du sommeil supérieure ou égale à 45 minutes, plus ou de 3 nuits par semaine et cela pendant au moins un mois. De nombreux critères d'exclusion ont également été respectés. Lors du recrutement, tous les participants ont reçu une fiche d'informations et une séance de conseils d'environ 15 minutes pour établir l'hygiène optimale du sommeil. Là encore, nous voyons la place importante des interventions comportementales de première ligne. La moitié des participants a été affectée au hasard au traitement par la mélatonine au cours de la première période (dose de 3mg en sublingual pour les enfants de moins de 40kg et dose de 6mg en sublingual pour les enfants de 40kg ou plus, 30 minutes avant le coucher) tandis que l'autre moitié a commencé par un placebo. Pour cet essai, chaque participant a subi 3 paires de périodes de traitement/placebo, chaque période étant d'une semaine.

Concernant les résultats, le principal est de mesurer la latence d'apparition du sommeil (SOL) de façon quotidienne par des journaux de sommeil remplis par les parents. Dans un sous-groupe d'enfants, la SOL, exprimée en minutes, est également mesurée par actigraphie. Les journaux de sommeil mesurent aussi le nombre d'éveils après le sommeil ainsi que la durée moyenne de veille la nuit et la durée moyenne de sommeil au lit (en complément des mesures d'actigraphie qui, elles, donnent l'efficacité du sommeil). Le comportement diurne est mesuré chaque semaine par la forme abrégée du Conners 3-parent.

Une étude pilote de faisabilité a été réalisée sur 8 enfants, âgés de 6 à 12 ans, atteints de TDAH et de troubles du sommeil (NCT00867451). Si les enfants recevaient un traitement stimulant, il devait être stabilisé depuis une semaine avant le début de l'étude et être maintenu aux doses identiques pendant toute la durée de l'étude. Avant de commencer les traitements, une base de référence d'une semaine a été obtenue par recueil de données sur le sommeil, le fonctionnement neuropsychologique et le comportement diurne via des mesures subjectives (rapports des parents) et des mesures objectives (actigraphie). Un premier groupe a eu un traitement immédiat : pendant 2 semaines un protocole structuré du sommeil a été enseigné aux parents. Si, à l'issue de ces 2 semaines, une amélioration du sommeil de 80 % par rapport à la ligne de base était observée alors les enfants ne recevaient pas de mélatonine. Dans le cas contraire, ils recevaient une dose de mélatonine en fonction de leur poids (3mg pour les moins de 40kg, et 6mg pour les plus de 40kg) une heure avant le coucher, pendant 2 semaines. Le deuxième groupe a eu un traitement différé : pendant les 4 premières semaines, ils ne recevaient que les interventions comportementales, puis ils ont reçu le traitement à la mélatonine de façon identique à celle dans le groupe de traitement immédiat. Les résultats ont été basés sur différentes mesures : la durée de sommeil, l'activité pendant la nuit (valeur moyenne nocturne en minutes des mouvements pendant le sommeil), la durée de l'éveil, le pourcentage de sommeil total (pourcentage moyen d'immobilité nocturne), les niveaux d'inattention pour les enseignants et les parents, et enfin les niveaux de comportements hyperactifs et impulsifs par les enseignants et les parents.

Cette étude est non valable statistiquement ; elle a été faite pour valider la méthode pour une étude future sur un plus grand échantillon. En effet, n=4 par groupe (et uniquement 2 groupes) et la taille des effets, diminution ou augmentation observée, est très faible ; aucune analyse statistique n'est donc possible. Nous pouvons cependant évoquer certaines de leurs observations : chez tous les participants, observation d'une moins grande activité pendant la nuit, observation d'une durée d'éveil moins longue et diminution de l'inattention, mais aucun des participants n'a amélioré son sommeil de 80 % par rapport à la ligne de base durant la phase d'interventions comportementales. Ces observations ne nous permettent pas d'apporter de conclusions définitives.

d) Conclusion sur l'intérêt de l'usage de mélatonine chez les enfants atteints de TDAH

En attendant les résultats de l'étude en cours (NCT02333149) et la réalisation d'une future étude (basée sur l'essai NCT00867451) sur un plus grand échantillon, nous pouvons dire que l'utilisation de médicaments sur ordonnance et en vente libre pour l'insomnie pédiatrique est une pratique relativement courante chez les pédiatres communautaires aux Etats-Unis et semble obéir à 2 schémas : une « utilisation situationnelle » à court terme (stress aigu, douleur aiguë, voyage) des médicaments en vente libre tels que les antihistaminiques, et une utilisation à plus long terme des médicaments sur ordonnance dans les populations à risque comme les enfants atteints de TDAH ou de troubles neurologiques (Owens et al., 2003).

Il est primordial de trouver l'étiologie spécifique du problème de sommeil pour chaque patient atteint de TDAH (après avoir établi le diagnostic de TDAH et écarter les autres maladies ayant les mêmes symptômes, comme nous avons vu plus haut), afin de choisir la meilleure thérapeutique, celle la plus adaptée au cas. Par exemple, la mélatonine peut être indiquée dans les troubles de phase de sommeil retardé/les troubles d'initiation du sommeil, tandis que les antidépresseurs sédatifs peuvent être utilisés chez les enfants souffrant de troubles de l'humeur co-morbides ou d'anxiété. En effet, les antidépresseurs, en particulier les antidépresseurs sédatifs, sont également fréquemment utilisés par les pédopsychiatres pour traiter l'insomnie (Owens et al., 2010). Pour chaque type d'antidépresseurs (tricycliques, antidépresseurs sédatifs et Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine), les pédopsychiatres étaient plus susceptibles d'utiliser cette classe de médicaments chez les enfants souffrant de troubles de l'humeur ou de troubles anxieux que chez les enfants souffrant de TDAH.

La mélatonine n'est pas toujours le traitement de choix pour un trouble du sommeil chez un enfant atteint de TDAH ; il est primordial de déterminer la cause du trouble avant d'instaurer une thérapeutique, sans oublier la place très importante des thérapies comportementales associées.

4) Conseils hygiéno-diététiques

a) Interventions comportementales et hygiène de vie

Nous avons vu précédemment que les mesures d'hygiène du sommeil étaient essentielles aux enfants pour maintenir un bon sommeil et en favoriser l'apparition. Les parents doivent faire en sorte que leurs enfants dorment selon leurs besoins, qui sont différents en fonction de l'âge, comme nous l'avons vu plus haut. Pour cela, une routine journalière du sommeil doit être mise en place et respectée, avec une heure de coucher et une heure de réveil régulières, un nombre d'heures de sommeil adapté à l'âge, une réorganisation des siestes, un rituel du coucher (par exemple, se brosser les dents, puis boire un petit verre d'eau, puis se mettre au lit, lire une histoire, puis une embrassade et un câlin et ensuite laisser l'enfant s'endormir seul), une chambre calme avec une faible luminosité, en privilégiant une activité calme avant de dormir. Il faut également éviter les expositions à la lumière artificielle la nuit et favoriser une exposition à la lumière du soleil au lever le matin et durant la journée.

Lorsque les mesures d'hygiène veille/sommeil (première étape de la thérapie comportementale) ne suffisent pas, un véritable changement de comportement sur plusieurs mois s'avère nécessaire. L'approche comportementale passe notamment par le contrôle des stimuli : renforcer le conditionnement « lit-sommeil » en réservant la chambre/le lit au sommeil ; aucune autre activité que dormir ne doit être autorisée au lit. Nous avons vu que chez les enfants sains, l'insomnie comportementale était fréquemment en cause lors de troubles du sommeil. Lorsqu'il existe un conditionnement à l'endormissement et que la présence des parents est nécessaire, il faudra supprimer les conditionnements (expliquer à l'enfant qu'il doit s'endormir seul, le coucher éveillé dans son lit et rester 5 à 10 minutes maximum auprès de son lit pour le rituel du coucher mais quitter la chambre avant qu'il ne soit endormi) ; lorsqu'il s'agit d'une insomnie comportementale de type de fixation de limites, il faudra conseiller aux parents d'instituer des limites en étant ferme et de ne pas se laisser déborder par de trop nombreuses demandes au moment du coucher. Enfin, si l'enfant vient dans le lit des parents, il faudra essayer d'évaluer son anxiété : s'il vient doucement, avec sa peluche et en ayant traversé un couloir dans le noir, il ne s'agit pas d'un enfant anxieux et il faudra conseiller aux parents de le ramener systématiquement dans son lit ; si en revanche, l'enfant arrive rapidement, seul et montrant de l'anxiété, il faudra essayer de comprendre ce qui le rend anxieux.

b) Utilisation des écrans et conséquences sur l'enfant

Les problèmes de santé liés aux écrans ont été mis en évidence dans les années 1990 avec la surconsommation télévisuelle et ses liens avec notamment l'obésité, mais aussi avec le sommeil et les performances scolaires (Hancox et al., 2005). S'ajoute aujourd'hui à la surconsommation télévisuelle, l'émission de lumière bleue émise par les diodes électroluminescentes (LED) provenant de l'ensemble des petits écrans tels que les tablettes, les smartphones et les ordinateurs, mais provenant aussi des télévisions sans tube cathodique. La lumière de courte longueur d'onde (pic de sensibilité à 460nm) est extrêmement efficace pour supprimer la sécrétion de mélatonine ; or, les écrans précédemment cités émettent de la lumière à courte longueur d'onde (lumière bleue) pour pouvoir produire la lumière blanche. Ce sont donc des sources potentielles pour supprimer la production de mélatonine nocturne ou pour retarder son apparition le soir. En effet, une étude américaine menée par Wood a montré qu'à partir d'une exposition de 2 heures à une tablette, réglée sur le maximum de la luminosité, la production de mélatonine était supprimée de manière significative (Wood et al., 2013). Cette suppression de mélatonine va donc engendrer des difficultés d'endormissement, des retards de sommeil et des durées de sommeil plus courtes, avec les différentes conséquences comportementales que nous avons vues précédemment.

Falbe et ses collaborateurs ont mené une étude sur 2048 enfants âgés de 8 à 13 ans sains et sans traitement afin de connaître l'impact des petits écrans et des télévisions sur la durée de sommeil et les heures de coucher (Falbe et al., 2015). Les enfants dormant près d'un petit écran ont présenté une heure de coucher plus tardive de 37 minutes et une durée de sommeil plus courte de 20,6 minutes par rapport aux enfants n'ayant jamais dormi près d'un petit écran. Ils ont également présenté une prévalence plus élevée de sensation de sommeil insuffisant (1,39 fois la prévalence du groupe témoin) ; un sommeil insuffisant perçu peut refléter non seulement la durée du sommeil mais aussi d'autres paramètres du sommeil comme une mauvaise qualité, des réveils nocturnes ou des parasomnies.

Les enfants ayant une télévision dans leur chambre dormaient 18 minutes de moins que ceux n'en possédant pas dans leur chambre et se couchaient 31 minutes plus tard. La présence d'une télévision dans une chambre d'enfant et son visionnement induisent une durée de sommeil plus courte et des heures de coucher plus tardives du fait du déplacement direct du temps de sommeil pour les écrans, de l'augmentation de l'excitation cognitive et émotionnelle et du retard dans le rythme circadien à cause de la lumière de l'écran. En effet, nous venons de voir que les smartphones et autres petits appareils tenus près du visage peuvent retarder l'apparition de la mélatonine endogène.

Les résultats de l'étude de Dworak et ses collaborateurs suggèrent que l'exposition à la télévision ou aux écrans informatiques affecte le sommeil des enfants et détériore les performances cognitives verbales ; ils montrent également l'influence négative des écrans sur le sommeil, l'apprentissage et la mémoire des enfants (Dworak et al., 2007).

En plus d'avoir un impact sur le sommeil des enfants, les écrans affectent donc directement les fonctions cognitives comme la mémoire, le langage, l'attention, le raisonnement et la perception et leurs apprentissages.

c) Outils à l'officine

Avant d'avoir accès aux outils de dépistage tels que la polysomnographie, la polygraphie ventilatoire (qui sert à dépister les apnées du sommeil au cours de la nuit) et l'actigraphie (qui permet de quantifier de façon objective la durée des périodes de veille et de sommeil sur un temps donné et qui permet de déterminer plusieurs paramètres comme la latence d'endormissement, le temps de sommeil, etc), nous pouvons fournir aux familles quelques outils de dépistage des troubles du sommeil, qu'ils pourront utiliser avec leur enfant. Par exemple, l'Agenda du sommeil et les échelles et questionnaires du sommeil peuvent être utilisés pour détecter des troubles du sommeil et pour mieux en apprécier l'origine et l'importance. L'agenda du sommeil (annexe 8), que nous pouvons fournir aux parents s'interrogeant sur le sommeil de leur enfant au comptoir, est un tableau qui se remplit le matin et le soir avant le coucher, pendant une dizaine jours consécutifs afin de donner une réelle vision des rythmes veille-sommeil à la fois pendant la semaine et pendant le week-end. Cet agenda peut très facilement être rempli par les parents ou même par les enfants d'âge scolaire. Il permet aussi d'évaluer la durée de sommeil et l'organisation jour/nuit, de repérer les horaires d'endormissement le soir et de réveil le matin ainsi que leur régularité, d'évaluer le délai d'endormissement après le coucher, la durée et l'heure des éveils nocturnes et des siestes, et enfin, si des manifestations anormales et/ou des éveils nocturnes surviennent au cours du sommeil. Si une consultation médicale a lieu, cet agenda permettra au médecin de reconnaître si les heures d'endormissement et de réveil et le rythme des siestes sont normaux pour l'âge de l'enfant concerné, il pourra reconnaître l'importance du trouble, sa régularité ou son irrégularité et les moyens de compensation mis en place par l'enfant.

Actuellement, les outils disponibles sont plutôt destinés à l'adolescent et à l'adulte : on compte ainsi 1) l'échelle d'Epworth (annexe 7) ; elle est composée de 8 questions et permet d'apprécier la

tendance à somnoler dans la journée, II) Le questionnaire de sommeil de Spiegel (annexe 10) est aussi un outil permettant d'obtenir des renseignements sur le sommeil du patient, le délai d'endormissement, la qualité du sommeil et les réveils nocturnes, entre autres, mais n'est pas applicable chez le jeune enfant car il fait appel à des jugements de situations trop complexes pour l'enfant, III) L'Index de qualité du sommeil de Pittsburgh (annexe 6), composé d'une série de 11 questions, permet d'établir un score de qualité du sommeil, de comparer les effets d'une intervention ou d'un traitement et d'en évaluer l'efficacité de façon quantitative. Mais là encore, il concerne plutôt les adultes et les adolescents puisqu'il demande une évaluation sur le mois précédent le test, fait ainsi appel à la mémoire, et demande une qualité de jugement et d'évaluation précise ; il est donc difficile à mettre en place auprès des jeunes enfants. IV) Le questionnaire de Vis-Morgen (annexe 9) est, quant à lui, une étude qualitative permettant de savoir si le patient a passé une bonne nuit, en renseignant : les heures de coucher, de lever, si le patient a fait des cauchemars dans la nuit, le nombre de fois où le patient s'est réveillé, etc. Il est également difficile à mettre en place chez les enfants en bas âge, mais peut être utilisé chez l'adolescent.

Il existe cependant bien une échelle de somnolence adaptée à l'enfant de 7 à 13 ans (annexe 11), composée de 11 questions et évaluant la somnolence diurne. Si le total des points excède 15, il y a une somnolence diurne excessive.

Enfin, il existe une échelle de dépistage des troubles du sommeil pédiatrique permettant de tester le sommeil des enfants âgés de 2 à 18 ans ; il s'agit du test « HIBOU » (annexe 12). Les parents doivent répondre à 9 questions sur le sommeil de leur enfant et son comportement associé au sommeil ; chaque réponse apporte un certain nombre de points qui doivent être additionnés à la fin du test. Si le score obtenu est situé entre 16 et 24 points, l'enfant doit rencontrer un médecin, s'il est situé entre 10 et 15 points, l'enfant est à surveiller (surtout si les parents ont obtenus des scores de 3 aux questions sur l'insomnie et l'ultra vigilance), et s'il est inférieur à 9 points, il n'y a pas nécessité de consulter, mais il faut mettre en place des mesures d'hygiène du sommeil. Ce test « HIBOU » peut facilement être donné au comptoir, dès lors qu'un parent s'interroge sur la qualité de sommeil de son enfant. En fonction des résultats, le pharmacien peut orienter les parents et les conseiller.

En ce qui concerne les écrans, nous pouvons également remettre aux parents une documentation leur permettant d'identifier les dangers et les risques des écrans en fonction de l'âge des enfants mais aussi des conseils quant à leur utilisation (annexe 13).

Conclusion

Un déficit de sommeil chez les enfants peut donc avoir de graves conséquences sur leur qualité de vie ainsi que sur celle de leur famille. Cela peut également avoir un impact sur le développement cognitif et l'apprentissage scolaire et peut aggraver des symptômes déjà présents dans des pathologies telles qu'un trouble du spectre autistique ou un trouble de l'attention ; il est donc essentiel de prendre en charge les troubles du sommeil chez les enfants. Pour cela, nous avons vu que la pose de diagnostic et l'identification des patients cibles (notamment les patients avec des troubles de retard de phase ou des troubles d'initiation du sommeil) étaient la première ligne et qu'elle était indispensable. De plus, avant l'instauration d'un traitement à la mélatonine, des interventions comportementales et une bonne hygiène du sommeil doivent impérativement être mises en place et doivent être poursuivies lors du traitement. Dans les trois sous-populations que nous avons étudiées, la mélatonine a montré son efficacité en diminuant la latence du sommeil et en avançant le rythme veille/sommeil. **La mélatonine semble donc être une option thérapeutique bien tolérée et efficace dans les trois sous-populations d'enfants atteints de troubles d'initiation du sommeil.** Une supplémentation en mélatonine permet une amélioration des comportements d'extériorisation chez les enfants atteints de TSA, mais n'a, a priori, pas montré d'effet sur les symptômes du TDAH. Cependant, ainsi que dit plus haut, les troubles du sommeil peuvent exacerber les symptômes du TDAH et dans ce cas, la mélatonine présente un intérêt pour améliorer le sommeil de ces enfants.

Une formulation à libération prolongée de la mélatonine donne lieu à une meilleure imitation du profil de sécrétion endogène de la mélatonine et donc à une meilleure efficacité. En outre, le moment de l'administration conditionne l'efficacité du traitement ; déterminer la DMLO de chaque patient est essentiel pour être le plus juste et le plus efficace lors de l'administration. Le dosage salivaire pourrait être développé en France afin de faciliter la détermination de la DMLO.

Concernant l'innocuité de la mélatonine, de nombreuses études ont montré qu'elle ne provoquait que peu d'effets indésirables bénins à court terme. Davantage d'études, sur une plus grande population et sur de plus longues périodes, doivent être réalisées afin d'évaluer l'impact qu'une supplémentation en mélatonine pourrait avoir sur les autres paramètres du sommeil. Enfin, la divergence entre les mesures objectives et les mesures subjectives peut parfois amener à s'interroger sur le réel intérêt de la mélatonine, mais il est essentiel de prendre en considération les mesures parentales car une amélioration du sommeil perçue par la famille peut permettre une amélioration de la qualité de vie au sein du foyer et ainsi une meilleure réponse aux interventions comportementales.

Références bibliographiques

- Adams, L.A., Rickert, V.I., 1989. Reducing bedtime tantrums: comparison between positive routines and graduated extinction. *Pediatrics* 84, 756–761.
- Amaral, F.G. do, Cipolla-Neto, J., Amaral, F.G. do, Cipolla-Neto, J., 2018. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 62, 472–479. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066>
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Auger, R.R., Burgess, H.J., Emens, J.S., Deriy, L.V., Thomas, S.M., Sharkey, K.M., 2015. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 11, 1199–1236. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5100>
- Banach, M., Gurdziel, E., Jędrych, M., Borowicz, K.K., 2011. Melatonin in experimental seizures and epilepsy. *Pharmacological Reports* 63, 1–11. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70393-0](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70393-0)
- Bendz, L.M., Scates, A.C., 2010. Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother* 44, 185–191. <https://doi.org/10.1345/aph.1M365>
- Bonnefont-Rousselot, D., Collin, F., 2010. Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology* 278, 55–67. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.04.008>
- Borbély, A.A., Daan, S., Wirz-Justice, A., Deboer, T., 2016. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res* 25, 131–143. <https://doi.org/10.1111/jsr.12371>
- Bourgeron, T., 2007. The Possible Interplay of Synaptic and Clock Genes in Autism Spectrum Disorders. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 72, 645–654. <https://doi.org/10.1101/sqb.2007.72.020>
- Braam, W., Smits, M.G., Didden, R., Korzilius, H., Van Geijlswijk, I.M., Curfs, L.M.G., 2009. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 51, 340–349. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03244.x>
- Braconnier, A., Pailhous, E., Martin, M., Benoit, O., 1980. [Research into dreaming in the child. Action of a tracer (author's transl)]. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 28, 167–173.
- Brzezinski, A., Vangel, M.G., Wurtman, R.J., Norrie, G., Zhdanova, I., Ben-Shushan, A., Ford, I., 2005. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 9, 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.06.004>
- Bubenik, G.A., 2002. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig. Dis. Sci.* 47, 2336–2348. <https://doi.org/10.1023/a:1020107915919>
- Bullock, G.L., Schall, U., 2005. Dyssomnia in children diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder: a critical review. *Aust N Z J Psychiatry* 39, 373–377. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01584.x>
- CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [WWW Document], n.d. URL <https://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/CIRCADIN-2-mg-comprime-a-liberation-prolongee> (accessed 3.31.20).
- Cirelli, C., Tononi, G., 2008. Is Sleep Essential? *PLoS Biol* 6. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060216>
- Claustrat, B., Brun, J., Chazot, G., 2005. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 9, 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.08.001>
- Cohen-Zion, M., Ancoli-Israel, S., 2004. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review of naturalistic and stimulant intervention studies. *Sleep Med Rev* 8, 379–402. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.06.002>
- Comai, S., Gobbi, G., 2014. CCNP Award Paper: Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology. *J Psychiatry Neurosci* 39, 6–21. <https://doi.org/10.1503/jpn.130009>
- Commentz, J.C., Uhlig, H., Henke, A., Hellwege, H.H., Willig, R.P., 1997. Melatonin and 6-Hydroxymelatonin Sulfate Excretion Is Inversely Correlated with Gonadal Development in Children. *HRP* 47, 97–101. <https://doi.org/10.1159/000185442>
- Cortesi, F., Giannotti, F., Sebastiani, T., Panunzi, S., Valente, D., 2012. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 21, 700–709. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2012.01021.x>

- Cummings, C., 2012. Melatonin for the management of sleep disorders in children and adolescents. *Paediatr Child Health* 17, 331–333.
- Dewald, J.F., Meijer, A.M., Oort, F.J., Kerkhof, G.A., Bögels, S.M., 2010. The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. *Sleep Med Rev* 14, 179–189. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2009.10.004>
- DiCicco-Bloom, E., Lord, C., Zwaigenbaum, L., Courchesne, E., Dager, S.R., Schmitz, C., Schultz, R.T., Crawley, J., Young, L.J., 2006. The Developmental Neurobiology of Autism Spectrum Disorder. *J Neurosci* 26, 6897–6906. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1712-06.2006>
- Do Sleep and Circadian Rhythm Disturbances Impact the Cognitive and Behavioural Development of Children With Autism? - Full Text View - ClinicalTrials.gov [WWW Document], n.d. URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02878499> (accessed 10.29.19).
- DuPaul, G.J., McGoey, K.E., Eckert, T.L., VanBrakle, J., 2001. Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40, 508–515. <https://doi.org/10.1097/00004583-200105000-00009>
- Dworak, M., Schierl, T., Bruns, T., Strüder, H.K., 2007. Impact of singular excessive computer game and television exposure on sleep patterns and memory performance of school-aged children. *Pediatrics* 120, 978–985. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0476>
- Ekmekcioglu, C., 2006. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed. Pharmacother.* 60, 97–108. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.01.002>
- Elia, M., Ferri, R., Musumeci, S.A., Del Gracco, S., Bottitta, M., Scuderi, C., Miano, G., Panerai, S., Bertrand, T., Grubar, J.C., 2000. Sleep in subjects with autistic disorder: a neurophysiological and psychological study. *Brain Dev.* 22, 88–92. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(99\)00119-9](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(99)00119-9)
- Elrod, M.G., Hood, B.S., 2015. Sleep differences among children with autism spectrum disorders and typically developing peers: a meta-analysis. *J Dev Behav Pediatr* 36, 166–177. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000140>
- Falbe, J., Davison, K.K., Franckle, R.L., Ganter, C., Gortmaker, S.L., Smith, L., Land, T., Taveras, E.M., 2015. Sleep Duration, Restfulness, and Screens in the Sleep Environment. *Pediatrics* 135, e367–e375. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2306>
- Foulkes, N.S., Whitmore, D., Sassone-Corsi, P., 1997. Rhythmic transcription: The molecular basis of circadian melatonin synthesis. *Biology of the Cell* 89, 487–494. [https://doi.org/10.1016/S0248-4900\(98\)80004-X](https://doi.org/10.1016/S0248-4900(98)80004-X)
- Galland, B.C., Tripp, E.G., Taylor, B.J., 2010. The sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder on and off methylphenidate: a matched case–control study. *Journal of Sleep Research* 19, 366–373. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00795.x>
- Gitto, E., Karbownik, M., Reiter, R.J., Tan, D.X., Cuzzocrea, S., Chiurazzi, P., Cordaro, S., Corona, G., Trimarchi, G., Barberi, I., 2001. Effects of Melatonin Treatment in Septic Newborns. *Pediatr Res* 50, 756–760. <https://doi.org/10.1203/00006450-200112000-00021>
- Gitto, E., Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Barberi, I., Salpietro, C., Reiter, R.J., 2013. Protective Role of Melatonin in Neonatal Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/980374>
- Goetting, M.G., Reijonen, J., 2007. Pediatric insomnia: a behavioral approach. *Prim. Care* 34, 427–435; abstract x. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2007.04.005>
- Gregory, A.M., Rijdsdijk, F.V., Lau, J.Y.F., Dahl, R.E., Eley, T.C., 2009. The Direction of Longitudinal Associations Between Sleep Problems and Depression Symptoms: A Study of Twins Aged 8 and 10 Years. *Sleep* 32, 189–199.
- Griefahn, B., Bröde, P., Blaszkewicz, M., Remer, T., 2003. Melatonin production during childhood and adolescence: a longitudinal study on the excretion of urinary 6-hydroxymelatonin sulfate. *J. Pineal Res.* 34, 26–31. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2003.02931.x>
- Gringras, P., Gamble, C., Jones, A.P., Wiggs, L., Williamson, P.R., Sutcliffe, A., Montgomery, P., Whitehouse, W.P., Choonara, I., Allport, T., Edmond, A., Appleton, R., 2012. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* 345. <https://doi.org/10.1136/bmj.e6664>
- Gruber, R., Sadeh, A., Raviv, A., 2000. Instability of sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39, 495–501. <https://doi.org/10.1097/00004583-200004000-00019>
- Hancox, R.J., Milne, B.J., Poulton, R., 2005. Association of television viewing during childhood with poor educational achievement. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159, 614–618. <https://doi.org/10.1001/archpedi.159.7.614>
- Haspel, J.A., Anafi, R., Brown, M.K., Cermakian, N., Depner, C., Desplats, P., Gelman, A.E., Haack, M., Jelic, S., Kim, B.S., Laposky, A.D., Lee, Y.C., Mongodin, E., Prather, A.A., Prendergast, B.J., Reardon, C., Shaw, A.C.,

- Sengupta, S., Szentirmai, É., Thakkar, M., Walker, W.E., Solt, L.A., 2020. Perfect timing: circadian rhythms, sleep, and immunity — an NIH workshop summary. *JCI Insight* 5. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131487>
- Heijden, K.B.V.D., Smits, M.G., Gunning, W.B., 2006. Sleep hygiene and actigraphically evaluated sleep characteristics in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *Journal of Sleep Research* 15, 55–62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2006.00491.x>
- Heijden, K.B.V.D., Smits, M.G., Someren, E.J.W.V., Gunning, W.B., 2005. Prediction of melatonin efficacy by pretreatment dim light melatonin onset in children with idiopathic chronic sleep onset insomnia. *Journal of Sleep Research* 14, 187–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2005.00451.x>
- Hermida, R.C., Ayala, D.E., Mojón, A., Fernández, J.R., 2010. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol. Int.* 27, 1629–1651. <https://doi.org/10.3109/07420528.2010.510230>
- Hoebert, M., Heijden, K.B.V.D., Geijlswijk, I.M.V., Smits, M.G., 2009. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *Journal of Pineal Research* 47, 1–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00681.x>
- Huang, H., Liu, X., Chen, D., Lu, Y., Li, J., Du, F., Zhang, C., Lu, L., 2020. Melatonin prevents endothelial dysfunction in SLE by activating the nuclear receptor retinoic acid-related orphan receptor- α . *Int. Immunopharmacol.* 83, 106365. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106365>
- Iglowstein, I., Hajnal, B.L., Molinari, L., Largo, R.H., Jenni, O.G., 2006. Sleep behaviour in preterm children from birth to age 10 years: A longitudinal study. *Acta Paediatrica* 95, 1691–1693. <https://doi.org/10.1080/08035250600686938>
- Janjua, I., Goldman, R.D., 2016. Sleep-related melatonin use in healthy children. *Can Fam Physician* 62, 315–317.
- Johnson, K., Page, A., Williams, H., Wassemer, E., Whitehouse, W., 2002. The Use of Melatonin as an Alternative to Sedation in Uncooperative Children Undergoing an MRI Examination. *Clinical Radiology* 57, 502–506. <https://doi.org/10.1053/crad.2001.0923>
- Jouvet, M., 1980. Paradoxical Sleep and the Nature-Nurture Controversy, in: McConnell, P.S., Boer, G.J., Romijn, H.J., Van De Poll, N.E., Corner, M.A. (Eds.), *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 331–346. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60073-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60073-4)
- Julius, A.A., Yin, J., Wen, J.T., 2019. Time optimal entrainment control for circadian rhythm. *PLoS ONE* 14, e0225988. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225988>
- Karasek, M., Winczyk, K., 2006. Melatonin in humans. *J. Physiol. Pharmacol.* 57 Suppl 5, 19–39.
- Katzer, D., Pauli, L., Mueller, A., Reutter, H., Reinsberg, J., Fimmers, R., Bartmann, P., Bagci, S., 2016. Melatonin Concentrations and Antioxidative Capacity of Human Breast Milk According to Gestational Age and the Time of Day. *J Hum Lact* 32, NP105–NP110. <https://doi.org/10.1177/0890334415625217>
- Keijzer, H., Smits, M.G., Duffy, J.F., Curfs, L.M.G., 2014. Why the dim light melatonin onset (DLMO) should be measured before treatment of patients with circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev* 18, 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2013.12.001>
- Keijzer, H., Smits, M.G., Peeters, T., Looman, C.W.N., Endenburg, S.C., Gunnewiek, J.M.T.K., 2011. Evaluation of salivary melatonin measurements for Dim Light Melatonin Onset calculations in patients with possible sleep-wake rhythm disorders. *Clin. Chim. Acta* 412, 1616–1620. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.05.014>
- Kirov, R., Brand, S., 2014. Sleep problems and their effect in ADHD. *Expert Rev Neurother* 14, 287–299. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.885382>
- Konofal, E., Lecendreux, M., Bouvard, M.P., Mouren-Simeoni, M.C., 2001. High levels of nocturnal activity in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a video analysis. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 55, 97–103. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2001.00808.x>
- Leger, D., Beck, F., Richard, J.-B., Godeau, E., 2012. Total Sleep Time Severely Drops during Adolescence. *PLoS One* 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045204>
- Lesesne, C.A., Visser, S.N., White, C.P., 2003. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in School-Aged Children: Association With Maternal Mental Health and Use of Health Care Resources. *Pediatrics* 111, 1232–1237.
- Leu, R.M., Beyderman, L., Botzolakis, E.J., Surdyka, K., Wang, L., Malow, B.A., 2011. Relation of melatonin to sleep architecture in children with autism. *J Autism Dev Disord* 41, 427–433. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1072-1>
- Li, D.Y., Smith, D.G., Hardeland, R., Yang, M.Y., Xu, H.L., Zhang, L., Yin, H.D., Zhu, Q., 2013. Melatonin Receptor Genes in Vertebrates. *Int J Mol Sci* 14, 11208–11223. <https://doi.org/10.3390/ijms140611208>
- Limoges, E., Mottron, L., Bolduc, C., Berthiaume, C., Godbout, R., 2005. Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain* 128, 1049–1061. <https://doi.org/10.1093/brain/awh425>
- Locard, E., Mamelle, N., Billette, A., Miginiac, M., Munoz, F., Rey, S., 1992. Risk factors of obesity in a five year old population. Parental versus environmental factors. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 16, 721–729.

- Malow, B.A., Adkins, K.W., McGrew, S.G., Wang, L., Goldman, S.E., Fawkes, D., Burnette, C., 2012. Melatonin for Sleep in Children with Autism: A Controlled Trial Examining Dose, Tolerability, and Outcomes. *J Autism Dev Disord* 42, 1729–1737. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1418-3>
- Marieb E.N. et Hoehn K. Anatomie et Physiologie Humaine. 8e Edition. Imprimé au Canada. Edition du Renouveau pédagogique, 2010. Copyright 2010 Pearson Education. ISBN 978-2-35745-080-6 ; page 518
- Masana, M.I., Dubocovich, M.L., 2001. Melatonin receptor signaling: finding the path through the dark. *Sci. STKE* 2001, pe39. <https://doi.org/10.1126/stke.2001.107.pe39>
- Masi, G., Fantozzi, P., Villafranca, A., Tacchi, A., Ricci, F., Ruglioni, L., Inguaggiato, E., Pfanner, C., Cortese, S., 2019. Effects of melatonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with sleep disorders after methylphenidate treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 15, 663. <https://doi.org/10.2147/NDT.S193891>
- McArthur, A.J., Budden, S.S., 1998. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Developmental Medicine & Child Neurology* 40, 186–192. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1998.tb15445.x>
- Melke, J., Goubran-Botros, H., Chaste, P., Betancur, C., Nygren, G., Anckarsäter, H., Rastam, M., Ståhlberg, O., Gillberg, I.C., Delorme, R., Chabane, N., Mouren-Simeoni, M.-C., Fauchereau, F., Durand, C.M., Chevalier, F., Drouot, X., Collet, C., Launay, J.-M., Leboyer, M., Gillberg, C., Bourgeron, T., 2008. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 13, 90–98. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002016>
- Mindell, J.A., Kuhn, B., Lewin, D.S., Meltzer, L.J., Sadeh, A., American Academy of Sleep Medicine, 2006. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep* 29, 1263–1276.
- Mohammadi, M.R., Mostafavi, S.A., Keshavarz, S.A., Eshraghian, M.R., Hosseinzadeh, P., Hosseinzadeh-Attar, M.J., Kooshesh, S.M.A., Chamari, M., Akhondzadeh, S., 2012. Melatonin Effects in Methylphenidate Treated Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Iran J Psychiatry* 7, 87–92.
- O'Brien, L.M., Ivanenko, A., Crabtree, V.M., Holbrook, C.R., Bruner, J.L., Klaus, C.J., Gozal, D., 2003. Sleep disturbances in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr. Res.* 54, 237–243. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000072333.11711.9A>
- O'Callaghan, F.J.K., Clarke, A.A., Hancock, E., Hunt, A., Osborne, J.P., 1999. Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis. *Developmental Medicine & Child Neurology* 41, 123–126. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1999.tb00564.x>
- Owens, J., Sangal, R.B., Sutton, V.K., Bakken, R., Allen, A.J., Kelsey, D., 2009. Subjective and objective measures of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Med.* 10, 446–456. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.03.013>
- Owens, J.A., 2009. A Clinical Overview of Sleep and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 18, 92–102.
- Owens, J.A., Palermo, T.M., Rosen, C.L., 2002. Overview of current management of sleep disturbances in children: II —Behavioral interventions. *Current Therapeutic Research* 63, B38–B52. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(02\)80102-3](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(02)80102-3)
- Owens, J.A., Rosen, C.L., Mindell, J.A., 2003. Medication Use in the Treatment of Pediatric Insomnia: Results of a Survey of Community-Based Pediatricians. *Pediatrics* 111, e628–e635. <https://doi.org/10.1542/peds.111.5.e628>
- Owens, J.A., Rosen, C.L., Mindell, J.A., Kirchner, H.L., 2010. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey. *Sleep Med.* 11, 692–700. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.11.015>
- Pandi-Perumal, S.R., Trakht, I., Srinivasan, V., Spence, D.W., Maestroni, G.J.M., Zisapel, N., Cardinali, D.P., 2008. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog. Neurobiol.* 85, 335–353. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.04.001>
- Patzold, L., Richdale, A., Tonge, B., 1998. An investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's Disorder. *Journal of Paediatrics and Child Health* 34, 528–533. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.1998.00291.x>
- Porfirio, M.-C., Gomes de Almeida, J.P., Stornelli, M., Giovinazzo, S., Purper-Ouakil, D., Masi, G., 2017. Can melatonin prevent or improve metabolic side effects during antipsychotic treatments? *Neuropsychiatr Dis Treat* 13, 2167–2174. <https://doi.org/10.2147/NDT.S127564>
- Prechtl, H.F.R., 1974. The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Research* 76, 185–212. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(74\)90454-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90454-5)
- (Prénom), 2004. THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS REVISED 1997, in: *Sleep Medicine Secrets*. Elsevier, pp. 213–215. <https://doi.org/10.1016/B978-1-56053-592-8.50031-2>
- Pritchard, A.-A., Appleton, P., 1988. Management of Sleep Problems in Pre-School Children: Effects of a Behavioural Programme on Sleep Routines, Maternal Depression and Perceived Control. *Early Child Development and Care* 34, 227–240. <https://doi.org/10.1080/0300443880340117>

- Punja, S., Nikles, C.J., Senior, H., Mitchell, G., Schmid, C.H., Heussler, H., Witmans, M., Vohra, S., 2016. Melatonin in Youth: N-of-1 trials in a stimulant-treated ADHD Population (MYNAP): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 17. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1499-6>
- Radogna, F., Diederich, M., Ghibelli, L., 2010. Melatonin: A pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochemical Pharmacology, Inflammation 2010 - Inflammatory Cell Signaling Mechanisms as Therapeutic Targets* 80, 1844–1852. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.041>
- Ramchandani, P., Wiggs, L., Webb, V., Stores, G., 2000. A systematic review of treatments for settling problems and night waking in young children. *BMJ* 320, 209–213.
- Randazzo, A.C., Muehlbach, M.J., Schweitzer, P.K., Walsh, J.K., 1998. Cognitive function following acute sleep restriction in children ages 10-14. *Sleep* 21, 861–868.
- Rapin, I., Tuchman, R.F., 2008. Autism: Definition, Neurobiology, Screening, Diagnosis. *Pediatric Clinics of North America, Developmental Disabilities, Part I* 55, 1129–1146. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2008.07.005>
- Reiter, R.J., Calvo, J.R., Karbownik, M., Qi, W., Tan, D.X., 2006. Melatonin and Its Relation to the Immune System and Inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 917, 376–386. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05402.x>
- Reiter, R.J., Tan, D., Burkhardt, S., 2002. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. *Mechanisms of Ageing and Development* 123, 1007–1019. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(01\)00384-0](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(01)00384-0)
- Rickert, V.I., Johnson, C.M., 1988. Reducing nocturnal awakening and crying episodes in infants and young children: a comparison between scheduled awakenings and systematic ignoring. *Pediatrics* 81, 203–212.
- Sadeh, A., Pergamin, L., Bar-Haim, Y., 2006. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev* 10, 381–398. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.03.004>
- Sainz, R.M., Mayo, J.C., Reiter, R.J., Antolin, I., Esteban, M.M., Rodriguez, C., 1999. Melatonin regulates glucocorticoid receptor: an answer to its antiapoptotic action in thymus. *FASEB J.* 13, 1547–1556. <https://doi.org/10.1096/fasebj.13.12.1547>
- Samarkandi, A., Naguib, M., Riad, W., Thalaj, A., Alotibi, W., Aldammas, F., Albassam, A., 2005. Melatonin vs. midazolam premedication in children: a double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Anaesthesiology* 22, 189–196. <https://doi.org/10.1017/S0265021505000335>
- Sánchez-Barceló, E.J., Mediavilla, M.D., Reiter, R.J., 2011. Clinical Uses of Melatonin in Pediatrics. *Int J Pediatr* 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/892624>
- Scahill, L., Schwab-Stone, M., 2000. Epidemiology of ADHD in school-age children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 9, 541–555, vii.
- Schroder, C.M., Malow, B.A., Maras, A., Melmed, R.D., Findling, R.L., Breddy, J., Nir, T., Shahmoon, S., Zisapel, N., Gringras, P., 2019. Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver’s Quality of Life. *J Autism Dev Disord* 49, 3218–3230. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04046-5>
- Scott, G., Richards, M.P., 1990. Night waking in infants: effects of providing advice and support for parents. *J Child Psychol Psychiatry* 31, 551–567. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1990.tb00797.x>
- Seymour, F.W., Brock, P., During, M., Poole, G., 1989. Reducing Sleep Disruptions in Young Children: Evaluation of Therapist-guided and Written Information Approaches: A Brief Report. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 30, 913–918. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1989.tb00293.x>
- Shanahan, T.L., Czeisler, C.A., 2000. Physiological effects of light on the human circadian pacemaker. *Semin. Perinatol.* 24, 299–320. <https://doi.org/10.1053/sper.2000.9123>
- Sheldon, S.H., 1998. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *The Lancet* 351, 1254. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79321-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79321-1)
- Slominski, A., Wortsman, J., Tobin, D.J., 2005. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. *FASEB J.* 19, 176–194. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2079rev>
- Smits, M.G., Nagtegaal, E.E., van der Heijden, J., Coenen, A.M., Kerkhof, G.A., 2001. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J. Child Neurol.* 16, 86–92. <https://doi.org/10.1177/088307380101600204>
- Smits, M.G., van Stel, H.F., van der Heijden, K., Meijer, A.M., Coenen, A.M.L., Kerkhof, G.A., 2003. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42, 1286–1293. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000085756.71002.86>
- Souders, M.C., Mason, T.B.A., Valladares, O., Bucan, M., Levy, S.E., Mandell, D.S., Weaver, T.E., Pinto-Martin, J., 2009. Sleep Behaviors and Sleep Quality in Children with Autism Spectrum Disorders. *Sleep* 32, 1566–1578.

- Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P., Cauter, E.V., 2004. Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels, and Increased Hunger and Appetite. *Ann Intern Med* 141, 846. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008>
- Stevens, D., ed. 2004. 'APPENDIX - THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS REVISED 1997'. In *Sleep Medicine Secrets*, 213–15. Hanley & Belfus. <https://doi.org/10.1016/B978-1-56053-592-8.50031-2>.
- Sung, V., Hiscock, H., Sciberras, E., Efron, D., 2008. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162, 336–342. <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.4.336>
- Tanguay, P.E., Ornitz, E.M., Forsythe, A.B., Ritvo, E.R., 1976. Rapid eye movement (REM) activity in normal and autistic children during REM sleep. *J Autism Child Schizophr* 6, 275–288.
- Tordjman, S., Anderson, G.M., Pichard, N., Charbuy, H., Touitou, Y., 2005. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol. Psychiatry* 57, 134–138. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.003>
- Touitou, Y., 2005. [Melatonin: what for?]. *Bull. Acad. Natl. Med.* 189, 879–889; discussion 889-891.
- Touitou, Y., Haus, E., 2000. Alterations with Aging of the Endocrine and Neuroendocrine Circadian System in Humans. *Chronobiology International* 17, 369–390. <https://doi.org/10.1081/CBI-100101052>
- Van der Heijden, K.B., Smits, M.G., Van Someren, E.J.W., Ridderinkhof, K.R., Gunning, W.B., 2007. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46, 233–241. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000246055.76167.0d>
- van Geijlswijk, I.M., Korzilius, H.P.L.M., Smits, M.G., 2010a. The Use of Exogenous Melatonin in Delayed Sleep Phase Disorder: A Meta-analysis. *Sleep* 33, 1605–1614.
- van Geijlswijk, I.M., Mol, R.H., Egberts, T.C.G., Smits, M.G., 2011. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology (Berl)* 216, 111–120. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2202-y>
- van Geijlswijk, I.M., van der Heijden, K.B., Egberts, A.C.G., Korzilius, H.P.L.M., Smits, M.G., 2010b. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl)* 212, 379–391. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1962-0>
- van Maanen, A., Meijer, A.M., Smits, M.G., van der Heijden, K.B., Oort, F.J., 2017. Effects of Melatonin and Bright Light Treatment in Childhood Chronic Sleep Onset Insomnia With Late Melatonin Onset: A Randomized Controlled Study. *Sleep* 40. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw038>
- Waldon, J., Begum, E., Gendron, M., Rusak, B., Andreou, P., Rajda, M., Corkum, P., 2016. Concordance of actigraphy with polysomnography in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Sleep Res* 25, 524–533. <https://doi.org/10.1111/jsr.12402>
- Weiss, M.D., Wasdell, M.B., Bomben, M.M., Rea, K.J., Freeman, R.D., 2006. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45, 512–519. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000205706.78818.ef>
- Wiggs, L., Stores, G., 2004. Sleep patterns and sleep disorders in children with autistic spectrum disorders: insights using parent report and actigraphy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 46, 372–380. <https://doi.org/10.1017/S0012162204000611>
- Witt-Enderby, P.A., Bennett, J., Jarzynka, M.J., Firestine, S., Melan, M.A., 2003. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms. *Life Sci.* 72, 2183–2198. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(03\)00098-5](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(03)00098-5)
- Wood, B., Rea, M.S., Plitnick, B., Figueiro, M.G., 2013. Light level and duration of exposure determine the impact of self-luminous tablets on melatonin suppression. *Appl Ergon* 44, 237–240. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2012.07.008>
- Zawilska, J.B., Skene, D.J., Arendt, J., 2009. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 61, 383–410. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(09\)70081-7](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(09)70081-7)
- Zeman, M., Dulková, K., Bada, V., Herichová, I., 2005. Plasma melatonin concentrations in hypertensive patients with the dipping and non-dipping blood pressure profile. *Life Sci.* 76, 1795–1803. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.08.034>
- Zwart, T.C., Smits, M.G., Egberts, T.C.G., Rademaker, C.M.A., van Geijlswijk, I.M., 2018. Long-Term Melatonin Therapy for Adolescents and Young Adults with Chronic Sleep Onset Insomnia and Late Melatonin Onset: Evaluation of Sleep Quality, Chronotype, and Lifestyle Factors Compared to Age-Related Randomly Selected Population Cohorts. *Healthcare (Basel)* 6. <https://doi.org/10.3390/healthcare6010023>

Annexe 1 : Classification de Tanner

- Pilosité pubienne (garçon et fille) selon Tanner
 - P1
 - Absence de pilosité.
 - P2
 - Quelques poils longs sur le pubis.
 - P3
 - Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse.
 - P4
 - Pilosité pubienne fournie.
 - P5
 - La pilosité s'étend à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic chez le garçon.
- Développement mammaire selon Tanner
 - S1
 - Absence de développement mammaire.
 - S2
 - Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole.
 - S3
 - La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole.
 - S4
 - Développement maximum du sein (apparition d'un sillon sous mammaire). Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande.
 - S5
 - Aspect adulte.
Disparition de la saillie de l'aréole.
- Développement des organes génitaux externes du garçon selon Tanner
 - G1
 - Testicules et verge de taille infantile.
 - G2
 - Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 mL.
 - G3
 - Continuation de l'accroissement testiculaire de 6 à 12 mL.
Accroissement de la verge
 - G4
 - Accroissement testiculaire de 12 à 16 mL et de la verge.
 - G5
 - Morphologie adulte.

Annexe 2 : questionnaire CSHQ

Child's Sleep Habits Questionnaire (pre-school and school-aged children)

The following statements are about your child's sleep habits and possible difficulties with sleep. Think about the past week in your child's life when answering the questions. If last week was unusual for a specific reason (such as your child had an ear infection and did not sleep well or the TV set was broken) choose the most recent typical week.

Answer **USUALLY** if something occurs **5 or more times** in a week.

Answer **SOMETIMES** if it occurs **2-4 times** in a week.

Answer **RARELY** if something occurs **never or 1 time** during a week.

Indicate whether or not the sleep habit is a problem by circling "Yes", "No," or "not applicable (N/A)".

Write in child's bedtime: _____ Write in child's usual wake time: _____

Child's usual amount of sleep each night (no naps): _____ hours and _____ minutes

Child's usual amount of sleep each day (naps): _____ hours and _____ minutes

	1 Usually (5-7)	2 Sometimes (2-4)	3 Rarely (0-1)	Problem?		
1. Child goes to bed at the same time at night	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
2. Child falls asleep alone in own bed	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
3. Child falls asleep within 20 minutes after going to bed	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
4. Child sleeps the right amount	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
5. Child sleeps about the same amount each day	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
6. Child wakes up by him/herself	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A

Child has appeared very sleepy or fallen asleep during the following (check all that apply):

	0 Not Sleepy	1 Very Sleepy	2 Falls Asleep
7. Watching TV	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Riding in a car	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	3 Usually (5-7)	2 Sometimes (2-4)	1 Rarely (0-1)	Problem?		
9. Child falls asleep in parent's or sibling's bed	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
10. Child struggles at bedtime (cries, refuses to stay in bed, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
11. Child needs parent in the room to fall asleep	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
12. Child is afraid of sleeping alone	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
13. Child sleeps too little	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
14. Child is afraid of sleeping in the dark	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
15. Child has trouble sleeping away from home (visiting relatives, vacation)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
16. Child moves to someone else's bed during the night (parent, sibling, etc.)						
17. Child awakens once during the night	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
18. Child awakens more than once during the night	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
Write the number of minutes a night waking usually lasts: _____						
19. Child talks during sleep	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
20. Child is restless and moves a lot during sleep	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
21. Child sleepwalks during the night	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
22. Child wets the bed at night	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
23. Child grind teeth during sleep (your dentist may have told you this)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
24. Child awakens alarmed by a frightening dream	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
25. Child awakens during night screaming, sweating, and inconsolable	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
26. Child snores loudly	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
27. Child seems to stop breathing during sleep	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
28. Child snorts and/or gasps during sleep	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
29. Child wakes up in a negative mood	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
30. Adults or siblings wake up child	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
31. Child has difficulty getting out of bed in the morning	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
32. Child takes a long time to become alert in the morning	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A
33. Child seems tired in the morning	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Yes	No	N/A

Annexe 3 : Echelle d'hétéro-évaluation par les parents CBCL

(Child Behaviour Check List, 6-18 ans)

Les parents répondent à une liste de questions sur le comportement de leur enfants, questions qui cernent les traits psychopathologiques comportementaux ou émotionnels (agressivité, hyperactivité, anxiété et dépression, non compliance). Voici une liste de descriptions qui concernent les enfants. Pour chaque item qui concerne votre enfant maintenant ou au cours des 2 dernières semaines, entourez le 2 si l'item est très vrai ou souvent vrai. Entourez le 1 si l'item est à peu près vrai ou parfois vrai pour l'enfant. Si l'item n'est pas vrai pour votre enfant, entourez le 0. Répondez à chaque question le mieux que vous pouvez même si certaines questions paraissent ne pas s'appliquer à votre enfant.

	Pas vrai	Parfois vrai	Très vrai
1. A des comportements trop jeunes pour son âge	0	1	2
2. A des allergies (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
3. Conteste ou contredit souvent	0	1	2
4. A de l'asthme	0	1	2
5. Se comporte comme un enfant du sexe opposé	0	1	2
6. Fait caca dans sa culotte	0	1	2
7. Se vante, est prétentieux (se)	0	1	2
8. Ne peut pas se concentrer ou maintenir son attention longtemps	0	1	2
9. Ne peut pas se débarrasser de certaines pensées, est obsédé(e) par certaines pensées (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
10. Ne peut pas rester assis(e) tranquille, remue beaucoup, toujours en train de bouger	0	1	2
11. S'accroche aux adultes, est trop dépendant(e)	0	1	2
12. Se plaint de se sentir seul(e)	0	1	2
13. Embrouillé(e), confus(e)	0	1	2
14. Pleure souvent	0	1	2
15. Cruel(le) avec les animaux	0	1	2
16. Cruel(le), dominateur(trice), méchant(e), envers les autres	0	1	2
17. Rêvasse ou semble perdu(e) dans ses pensées	0	1	2
18. Se fait mal délibérément ou a fait des tentatives de suicide	0	1	2

	Pas vrai	Parfois vrai	Très vrai
19. Demande beaucoup d'attention	0	1	2
20. Détruit ses affaires personnelles	0	1	2
21. Détruit des choses appartenant à sa famille ou à d'autres enfants	0	1	2
22. Désobéissant(e) à la maison	0	1	2
23. Désobéissant(e) à l'école	0	1	2
24. Ne mange pas bien	0	1	2
25. Ne s'entend pas bien avec les autres enfants	0	1	2
26. Ne semble pas se sentir coupable après s'être mal conduit(e)	0	1	2
27. Facilement jaloux(se)	0	1	2
28. Mange ou boit des choses non comestibles (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
29. A peur de certains animaux, de situations ou d'endroits autres que l'école (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
30. A peur d'aller à l'école	0	1	2
31. Craint de penser ou de faire quelque chose de mal	0	1	2
32. Pense qu'il (elle) devrait être parfait(e)	0	1	2
33. Pense ou se plaint que personne ne l'aime	0	1	2
34. Pense que les autres lui veulent du mal	0	1	2
35. Se trouve bon(ne) à rien ou inférieur(e)	0	1	2
36. Se fait souvent mal, a tendance à avoir des accidents	0	1	2

	Pas vrai	Parfois vrai	Très vrai
37. Se bagarre souvent	0	1	2
38. Se fait souvent taquiner, est l'objet de moqueries	0	1	2
39. A de mauvaises fréquentations	0	1	2
40. Entend des bruits ou des voix qui n'existent pas (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
41. Est impulsif(ve), ou agit sans réfléchir	0	1	2
42. Aime être seul(e)	0	1	2
43. Ment ou triche	0	1	2
44. Se ronge les ongles	0	1	2
45. Nerveux (se) ou tendu (e)	0	1	2
46. A des mouvements nerveux ou des tics (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
47. Fait des cauchemars	0	1	2
48. N'est pas aimé(e) par les autres enfants	0	1	2
49. Est constipé(e), ne va pas à la selle	0	1	2
50. Trop peureux (se) ou anxieux (se)	0	1	2
51. A des vertiges	0	1	2
52. Se sent facilement coupable	0	1	2
53. Mange trop	0	1	2
54. Surexcité(e) de fatigue	0	1	2

	Pas vrai	Parfois vrai	Très vrai
55. Est trop gros (se)	0	1	2
56. Problèmes physiques sans cause médicale connue			
a. Douleurs diverses	0	1	2
b. Maux de tête	0	1	2
c. Nausées, envie de vomir	0	1	2
d. Problèmes avec les yeux (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
e. Problèmes de peau	0	1	2
f. Mal au ventre, crampes	0	1	2
g. Vomissements	0	1	2
h. Autres (<i>décrivez</i>) :			
57. Frappe ou agresse physiquement les autres	0	1	2
58. Se met les doigts dans le nez, s'arrache les peaux ou se gratte d'autres parties du corps (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
59. Joue avec son sexe en public	0	1	2
60. Joue trop avec ses parties sexuelles	0	1	2
61. A de mauvais résultats scolaires	0	1	2
62. Est maladroit(e) ou a des gestes mal coordonnés	0	1	2
63. Préfère jouer avec des enfants plus âgés	0	1	2
64. Préfère jouer avec des enfants plus jeunes :	0	1	2
65. Refuse de parler	0	1	2
66. Ne peut pas s'empêcher de répéter certains actes ; a des « manies »	0	1	2
67. Fugue de la maison	0	1	2
68. Crie beaucoup	0	1	2
69. Secret(e), garde les choses pour soi	0	1	2
70. Voit des choses qui n'existent pas (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
71. Manque de naturel ou facilement mal à l'aise	0	1	2
72. Met le feu	0	1	2

	Pas vrai	Parfois vrai	Très vrai
73. Problèmes sexuels (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
74. Fait son intéressant (e), se donne en spectacle	0	1	2
75. Timide ou réservé (e)	0	1	2
76. Dort moins que la plupart des enfants	0	1	2
77. Dort plus que la plupart des autres enfants durant le jour et/ou la nuit (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
78. Se barbouille ou joue avec ses selles	0	1	2
79. Problèmes d'élocution ou de prononciation	0	1	2
80. A le regard vide, sans expression	0	1	2
81. Vole à la maison	0	1	2
82. Vole en dehors de la maison	0	1	2
83. Accumule des choses dont il (elle) n'a pas besoin (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
84. A un comportement étrange (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
85. A des idées bizarres (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
86. Trop peureux (se) ou anxieux (se)	0	1	2
87. Est buté (e), désagréable ou irritable	0	1	2
88. A des sautes d'humeur, est lunatique	0	1	2
89. Méfiant (e)	0	1	2
90. Dit des gros mots ou des obscénités	0	1	2

	Pas vrai	Parfois vrai	Très vrai
91. Parle de se tuer	0	1	2
92. Parle ou marche durant son sommeil	0	1	2
93. Parle trop	0	1	2
94. Asticote les autres, souvent en train de les agaçon	0	1	2
95. Fait des colères ou s'emporte facilement:	0	1	2
96. Pense trop aux questions sexuelles	0	1	2
97. Menace les gens	0	1	2
98. Suce son pouce ou ses doigts	0	1	2
99. Trop préoccupé (e) par l'ordre ou la propreté	0	1	2
100. Difficultés pour dormir (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
101. Fait l'école buissonnière, manque l'école:	0	1	2
102. Est lent (e), manque d'énergie ou de tonus	0	1	2
103. Malheureux (se), triste, ou déprimé (e)	0	1	2
104. Fait beaucoup de bruit	0	1	2
105. Prend de l'alcool ou des drogues (<i>décrivez</i>) :	0	1	2
106. Actes de vandalisme	0	1	2
107. Fait pipi dans sa culotte	0	1	2
108. Fait pipi au lit la nuit	0	1	2
109. Pleurnichard (e)	0	1	2
110. Voudrait être de l'autre sexe	0	1	2
111. Replié (e) sur soi, ne se mêle pas aux autres	0	1	2
112. S'inquiète, se fait du souci	0	1	2
113. Merci de préciser tout problème de votre enfant qui n'a pas été évoqué ci-dessus :			

Annexe 5 : l'indice de bien-être de l'Organisation Mondiale de la Santé

Veillez indiquer, pour chacune des cinq affirmations, laquelle se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti au cours des deux dernières semaines. Notez que le chiffre est proportionnel au bien-être.

Exemple : si vous vous êtes senti(e) **bien et de bonne humeur plus de la moitié du temps au cours des deux dernières semaines**, cochez la case 3.

Au cours des deux dernières semaines	Tout le Temps	La plupart du temps	Plus de la moitié du temps	Moins de la moitié du temps	De temps en temps	Jamais
1. Je me suis senti(e) bien et de bonne humeur	5	4	3	2	1	0
2. Je me suis senti(e) calme et tranquille	5	4	3	2	1	0
3. Je me suis senti(e) plein(e) d'énergie et vigoureux(se)	5	4	3	2	1	0
4. Je me suis réveillé(e) en me sentant frais(che) et dispos(e)	5	4	3	2	1	0
5. Ma vie quotidienne a été remplie de choses intéressantes	5	4	3	2	1	0

Calcul des points :

Pour calculer votre score, ajoutez les chiffres correspondant aux cases que vous avez cochées et multipliez la somme par quatre.

Vous obtiendrez alors un score compris entre 0 et 100. Un score élevé signifie un meilleur bien-être.

Annexe 6 : l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI)

Test effectué le :/...../..... (Jour/mois/année)

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

➤ Heure habituelle du coucher :

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

➤ Nombre de minutes :

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

➤ Heure habituelle du lever :

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?

(Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

➤ Heures de sommeil par nuit :

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine
a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn				
b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin				
c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes				
d) vous n'avez pas pu respirer correctement				
e) vous avez toussé ou				

ronflé bruyamment				
f) vous avez eu trop froid				
g) vous avez eu trop chaud				
h) vous avez eu de mauvais rêves				
i) vous avez eu des douleurs				
j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description :				
Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

- Très bonne Assez bonne Assez mauvaise Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

- Pas du tout un problème Seulement un tout petit problème Un certain problème Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

- Ni l'un, ni l'autre.
 Oui, mais dans une chambre différente.
 Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.
 Oui, dans le même lit.

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

	Pas au cours	Moins d'une	Une ou deux	Trois ou quatre
--	--------------	-------------	-------------	-----------------

	du dernier mois	fois par semaine	fois par semaine	fois par semaine
a) un ronflement fort				
b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil				
c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez				
d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil				
e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil				

Score global au PSQI :

Annexe 7 : l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS)

Prénom :	Nom :	Date de naissance:.....
Date du test :	Ronflement? oui Non.....	

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :

Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.

notez **0** : si *c'est exclu*. «Il ne m'arrive jamais de somnoler: **aucune** chance,
 notez **1** : si *ce n'est pas impossible*. «Il y a un petit risque»: **faible** chance,
 notez **2** : si *c'est probable*. «Il pourrait m'arriver de somnoler»: chance **moyenne**,
 notez **3** : si *c'est systématique*. «Je somnolerais à chaque fois»: **forte** chance.

- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| - Pendant que vous êtes occupé à lire un document | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Devant la télévision ou au cinéma | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès ...) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro ...) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage | 0 | 1 | 2 | 3 |

Total (de 0 à 24) :

- **En dessous de 8: vous n'avez pas de dette de sommeil.**
- **De 9 à 14: vous avez un déficit de sommeil, revoyez vos habitudes.**
- **Si le total est supérieur à 15: vous présentez des signes de somnolence diurne excessive. Consultez votre médecin pour déterminer si vous êtes atteint d'un trouble du sommeil. Si non, pensez à changer vos habitudes.**

NB. Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de somnolence, il n'établit pas un diagnostic. Apportez le à votre médecin pour discuter avec lui des causes et des conséquences de ce handicap dans votre vie.

Annexe 10 : Le questionnaire de sommeil de Spiegel

Nuit du au

Pour répondre, entourez le chiffre le plus approprié pour chaque situation :

1/ Délai d'endormissement : Combien de temps vous a-t-il fallu pour vous endormir la nuit dernière ?

- 5 Très peu de temps
- 4 Peu de temps
- 3 Moyennement de temps
- 2 Longtemps
- 1 Très longtemps (je suis resté éveillé très longtemps)
- 0 Ne sait pas

2/ Qualité du sommeil : Avez-vous bien dormi ?

- 5 Oui, de façon parfaite (d'un sommeil paisible, sans réveil nocturne)
- 4 Oui, bien
- 3 Moyennement bien
- 2 Non, mal
- 1 Non, très mal (sommeil agité, réveils fréquents)
- 0 Ne sait pas

3/ Durée du sommeil : Combien de temps avez-vous dormi ?

- 5 Très longtemps (je ne me suis pas réveillé spontanément)
- 4 Longtemps
- 3 Moyennement longtemps
- 2 Peu de temps
- 1 Très peu de temps (je me suis réveillé beaucoup trop tôt)
- 0 Ne sait pas

4/ Réveils nocturnes : Vous êtes-vous réveillé au cours de la nuit ?

- 5 Jamais (j'ai dormi d'une seule traite)
- 4 Rarement
- 3 Relativement souvent
- 2 Souvent
- 1 Très souvent (réveils répétés)
- 0 Ne sait pas

5/ Rêves : Avez-vous fait des rêves ?

- 5 Aucun
- 4 Quelques uns seulement
- 3 Modérément
- 2 Beaucoup
- 1 Enormément et des rêves particulièrement marquants
- 0 Ne sait pas

6/ Etat le matin : Comment vous sentez-vous actuellement ?

- 5 En excellente forme
- 4 En bonne forme
- 3 Moyennement en forme
- 2 En mauvaise forme
- 1 En très mauvaise forme : fatigué, abattu
- 0 Ne sait pas

Commentaires éventuels :

.....
.....
.....
.....

Score =

Annexe 11 : l'échelle de somnolence adaptée à l'enfant de 7 à 13 ans

NOM :

DATE DE PASSATION :/...../.....

PRENOM :

DATE DE NAISSANCE :/...../.....

Il se peut que tu aies **envie de dormir** dans la journée. Si tu as envie de dormir **dans la journée**, dans une des situations suivantes, entoure le chiffre qui correspond le mieux à ce que tu ressens.

0 = jamais envie de dormir

2 = souvent envie de dormir

1 = parfois envie de dormir

3 = toujours envie de dormir

SITUATION	0	1	2	3
	jamais	parfois	souvent	toujours
Assis au calme en lisant, dessinant ou en écrivant	0	1	2	3
En regardant la télévision	0	1	2	3
En jouant seul au jeu vidéo ou à l'ordinateur	0	1	2	3
En jouant dehors avec tes amis ou en faisant du sport	0	1	2	3
Dans une voiture ou dans un train qui roule depuis plus d'une heure	0	1	2	3
En classe le matin	0	1	2	3
En classe après le repas de midi	0	1	2	3
A la récréation	0	1	2	3
Le dimanche si tu t'allonges pour te reposer	0	1	2	3
Le matin au réveil	0	1	2	3
Le soir au coucher	0	1	2	3

Echelle de somnolence adaptée à l'enfant et à l'adolescent. Version Française. M. Lecendreau, E. Konofal. (Ed. Solar 2002).

SCORE FINAL =

Annexe 12: le test « HIBOU »

Le choix des réponses est le suivant : 1 : rarement ou jamais,
2 : trois ou quatre fois par semaine,
3 : cinq à sept fois par semaine.

Échelle de dépistage des troubles du sommeil pédiatrique (2-18 ans); Godbout, Martello, 2009.

Ce questionnaire permet de dépister des troubles du sommeil chez l'enfant.

PASSEZ LE TEST

H : HORAIRE IRRÉGULIER, SOMNOLENCE DIURNE EXCESSIVE

L'enfant est levé ou couché trop tôt/trop tard, il y a des écarts de plus de 2 heures dans les horaires de dodo en semaine ou en fin de semaine

L'enfant est somnolent le jour

I : INSOMNIE

L'enfant s'endort en plus de 30 minutes

L'enfant est incapable de s'endormir seul, la présence de ses parents est nécessaire

B : BOUGE DANS SON SOMMEIL

L'enfant a des comportements ou mouvements inhabituels la nuit>

O : OBSTRUCTION

L'enfant fait des ronflements, des bruits ou des pauses respiratoires pendant le sommeil

L'enfant respire par la bouche (respiration buccale)

U : ULTRA VIGILANCE

L'enfant fait des réveils nocturnes de plus de 20 minutes, plus de 2 fois par nuit

L'enfant rejoint les parents dans leur lit la nuit

Annexe 13 : fiche conseils pour maîtriser le temps d'écran en fonction de l'âge

Rassurer et comprendre (45 min)

Les enfants n'ont pas le recul nécessaire pour mesurer et maîtriser seuls leurs usages (qu'ont-ils réellement le droit de faire en ligne ? À quel moment mettent-ils en danger leur sécurité ? Etc.). Il est donc nécessaire de donner des repères permettant aux parents d'identifier les dangers et les risques.

On peut par exemple citer [le référentiel 3/6/9/12](#) développé par le psychiatre Serge Tisseron :

« **Avant l'âge de trois ans** : évitez au maximum les écrans. Le risque pour la santé et le développement de l'enfant peut être conséquent. C'est à ce moment que l'enfant construit ses repères spatio-temporels, principalement en utilisant ses sens. Privilégiez donc les jeux traditionnels.

• **Entre 3 et 6 ans** : vous pouvez commencer à introduire les écrans dans la vie de votre enfant, mais jamais sans accompagnement. Laissez-les regarder la télévision, avec modération et en respectant les âges indiqués pour les programmes. Ne placez pas d'écran de télévision dans la chambre de votre enfant. Ils peuvent utiliser les tablettes tactiles et interactives, mais pas sans votre surveillance ou accompagnement. Enfin, n'offrez pas de console personnelle à votre enfant et privilégiez les jeux en famille et à l'extérieur.

Entre 6 et 9 ans : vous pouvez laisser votre enfant passer plus de temps en autonomie devant les écrans mais fixez une limite et veillez à ce que ce temps ne se substitue pas à des activités en extérieur. N'offrez pas un ordinateur personnel à votre enfant et ne placez pas d'ordinateur dans sa chambre. Les jeux vidéo peuvent être introduits, mais évitez les jeux "solo", et profitez de ce support pour jouer avec votre enfant et passer du temps en famille.

A partir de 8 ans, votre enfant est capable d'identifier la publicité à la télévision. Mais sur Internet, c'est parfois beaucoup plus compliqué ! A ce sujet, consultez la vidéo du CLEMI « Comment repérer une publicité discrète sur YouTube ? ». Pour être au clair sur la réglementation, référez-vous aux ressources du CSA.

• **À partir de 9 ans** : vous pouvez initier votre enfant à Internet, mais aussi et surtout, aux notions essentielles telles que la protection des données, le respect de l'intimité et de la vie privée. Faites-leur prendre conscience que tout ce qu'ils publient sur Internet est public et laisse des traces. Enfin, rendez-les responsables de leur consommation. Fixez une limite, mais laissez-les répartir comme ils le souhaitent le temps passé devant les différents écrans. Proposez-leur par exemple d'inscrire dans un carnet le temps qu'ils passent devant les écrans et pourquoi.

• **À partir de 12 ans** : vous pouvez laisser votre enfant naviguer en autonomie, en fixant malgré tout des limites de connexion (veillez à limiter les connexions nocturnes) et informez-le des différents dangers auxquels il peut être exposé (les images violentes ou pornographiques, le cyberharcèlement, etc.) »

La psychologue Sabine Duflo préconise [la méthode pratique et facile à mettre en place des « 4 pas »](#) : pas d'écran le matin, pas d'écran durant les repas, pas d'écran avant de se coucher, pas d'écran dans la chambre de l'enfant. S'il faut éviter les écrans à ces moments précis de la journée, c'est pour permettre à l'enfant de garder une bonne hygiène de vie.



Manon LEROY

**UTILISATION DE LA MÉLATONINE DANS LES
TROUBLES DU SOMMEIL CHEZ LES ENFANTS SAINS,
LES ENFANTS ATTEINTS DE TROUBLES DU SPECTRE
AUTISTIQUE ET LES ENFANTS ATTEINTS DU
TROUBLE DÉFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC OU
SANS HYPERACTIVITE**

**Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie
Université de Picardie Jules Verne
Année 2020**

Mots clés : mélatonine, troubles du sommeil, retard de phase, enfants, autisme, hyperactivité

Résumé :

Les préparations à base de mélatonine sont de plus en plus prescrites chez les enfants ayant des troubles du sommeil. Au sein de la population pédiatrique, de nombreux troubles du sommeil sont rapportés dans la littérature scientifique, notamment chez les enfants atteints de troubles du spectre autistique (TSA) et chez les enfants atteints du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ; leur prise en charge est donc essentielle. Les interventions comportementales et d'hygiène du sommeil doivent être instaurées en première ligne. Dans ce travail, l'efficacité et l'innocuité d'une supplémentation en mélatonine chez les enfants sans pathologie avérée, chez les enfants atteints de TSA et chez les enfants atteints de TDAH ont été étudiées et validées, notamment dans le syndrome de retard de phase du sommeil.

Présidente du jury :

Catherine MULLIE-DEMAILLY, Professeur et Docteur en pharmacie

Membres du jury :

Catherine VILPOUX, Maître de conférence

Julie LECLERCQ, Docteur en pharmacie