



HAL
open science

Les troubles du sommeil dans l'enfance : état des connaissances chez les enfants présentant un trouble du spectre autistique et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge

Eloïse Charbonnot

► To cite this version:

Eloïse Charbonnot. Les troubles du sommeil dans l'enfance : état des connaissances chez les enfants présentant un trouble du spectre autistique et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03321903

HAL Id: dumas-03321903

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03321903>

Submitted on 18 Aug 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 D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par
Eloïse Charbonnot

**Les troubles du sommeil
dans l'enfance _ Etat
des connaissances chez
les enfants présentant
un trouble du spectre
autistique et rôle du
pharmacien d'officine
dans la prise en charge.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 3 novembre 2020**

devant le jury composé de :

Sophie TOMASI

Professeur, HDR, Université de Rennes 1
Présidente du jury

Bastien LANGREE

Pharmacien hospitalier, Centre Hospitalier
Guillaume Régnier, Rennes
Directeur de thèse

Laurent TOUILLER

Pharmacien d'officine, Pharmacie du Colombier,
Planguenoual
Examineur

Liste des enseignants de la Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques

ANNEE 2019-2020

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BOUSTIE	Joël	X	HDR	
DONNIO	Pierre Yves	X	HDR	X
FAILI	Ahmad		HDR	
FARDEL	Olivier	X	HDR	X
FELDEN	Brice	X	HDR	
GAMBAROTA	Giulio		HDR	
GOUGEON	Anne	X	HDR	
LAGENTE	Vincent	X	HDR	
LE CORRE	Pascal	X	HDR	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR	
MOREL	Isabelle	X	HDR	X
PORÉE	François-Hugues	X	HDR	
SERGENT	Odile	X	HDR	
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	HDR	
TOMASI	Sophie	X	HDR	
VAN DE WEGHE	Pierre		HDR	
VERNHET	Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BUREAU	Loïc	X		
DAVOUST	Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
CILLARD	Josiane	X	HDR	
GUILLOUZO	André		HDR	
URIAC	Philippe	X	HDR	

MAITRES DE CONFERENCES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
ABASQ-PAOFI	Marie-Laurence			
ANINAT	Caroline	X	HDR	
AUGAGNEUR	Yaann		HDR	
BEGRICHE	Karima			
BOUSARGHIN	Latifa		HDR	
BRANDHONNEUR	Nolwenn			
BRUYERE	Arnaud	X		
BUNETEL	Laurence	X		
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
COLLIN	Xavier	X		
CORBEL	Jean-Charles	X	HDR	

DELALANDE	Olivier			
DELMAIL	David		HDF	
DION	Sarah	X		
DOLLO	Gilles	X	HDR	X
GIOQUEL	Thomas	X		X
GILOT	David		HDF	
GOJAULT	Nicolas		HDR	
HITTI	Eric			
JEAN	Mickaël	X		
JOANNES	Audrey			
LEUREUR	Valérie		HDF	
LE FERREC	Eric	X		
LE GALL-DAVID	Sandrine			
LE PARIC	Hélène			
LEGOUIN- GARGADENNEC	Béatrice			
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	HDF	
MARTIN-CHOULY	Corinne		HDF	
NOURY	Fanny			
PINEL - MARIE	Marie-Laure			
PODECHARD	Normand			
POTIN	Sophie	X		X
RENAULT	Jacques	X	HDF	
ROUILLON	Astrid			

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmaden	HDR	Hospitalo-J
AUTIER	Brice	X		X
BALE	Astrid	X		X
BOUVRY	Christelle	X		X
MENARD	Guillaume	X		X

ATER

		Pharmacien	HDF	Hospitalo-J
KOWOLVI	Koffi	X		

LRU

		Pharmaden	HDR	Hospitalo-J
AFONSO	Damien			
BELLANRI	Nessrine	X		
GUELLORY	Xavier			

Remerciements

Au Professeur Sophie Tomasi, merci d'avoir assuré la présidence de cette thèse et de nous avoir transmis vos connaissances avec sympathie tout au long de notre cursus universitaire.

Au Docteur Bastien Langree, merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Je salue vos connaissances et votre sens critique qui m'ont donné envie de collaborer avec vous. Vos conseils, votre disponibilité et votre réactivité m'ont été d'une grande aide.

Au Docteur Laurent Touiller, merci de m'avoir partagé ta passion pour notre beau métier, et ce toujours avec rigueur, générosité et jovialité. C'était pour moi une évidence que tu fasses partie de mon jury, cher confrère.

A Mr Billon, Mme Ligier, Mme Gautier, Mr Shreiner et leurs formidables équipes qui ont participé à ma formation avec application, dévouement et sympathie.

A Maman et Dominique, grâce à qui j'ai pu réaliser mes études dans la sérénité. Je vous en suis très reconnaissante, vous qui avez toujours cru en moi. Merci de m'avoir fait réciter, éteint la télé, presque cessé de parler pendant deux semaines, deux fois par an, et six années durant.

A Papa et Maryline, merci de m'épauler et de m'encourager dans ce que j'entreprends et pour les agréables moments passés ensemble.

A Mamie, merci de toujours veiller sur moi et de me couvrir de tes charmantes attentions.

A Germain, merci de ta présence et de ton amour qui m'apportent tant. Je ne peux que souhaiter que notre chemin se poursuive et s'égayé de nombreux projets. A moi maintenant de te voir devenir docteur, brillant sans nul doute.

A ma belle famille, merci de m'avoir accueillie parmi vous avec chaleur et bienveillance.

A la famille Camus, merci de m'avoir fait une place dans votre famille et de m'inonder de votre amour inconditionnel. Loin des yeux mais toujours si près du cœur. A mon Tonton adoré dont le doux souvenir m'accompagnera toujours.

A Enora, merci de ton éternelle positivité qui réchauffe tant le cœur. Entre fou rires, chansons, fou rires en chanson, nos années de colocation ont grandement contribué à faire de mes années d'étudiantes Ma préférence.

A Eugénie, au-delà de la relecture de ma thèse, je tiens à te remercier pour l'amitié et la confiance que tu m'accordes depuis toujours. Quelle que soit la voie vers laquelle nous nous dirigerons, Chouchou et Poupou n'ont assurément pas fini d'être là l'une pour l'autre.

A Estelle, quelle chance de t'avoir rencontrée le jour de la rentrée, d'avoir formé ce binôme de choc et d'être devenue ton amie.

A mes colocs d'amour avec qui j'ai partagé une très belle année, pleine de rires et d'adaptations multiples (pensée particulière au retour du fromager du vendredi...).

A mes amis du lycée et de la faculté, merci pour tous ces chouettes moments passés et à venir. Ils me sont si précieux.

Serment de Galien

« En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité envers le malade et sa dignité humaine

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

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

Table des matières

Table des matières.....	7
Liste des figures.....	11
Liste des tableaux.....	12
Liste des annexes.....	13
Liste des abréviations.....	14
INTRODUCTION.....	15
1. Le sommeil dans l'enfance.....	17
1.1. Physiologie du sommeil dans l'enfance.....	17
1.1.1. Durée et répartition des temps de sommeil.....	17
1.1.2. Etude des cycles du sommeil.....	18
1.1.3. Rythmicité des cycles veille-sommeil.....	20
1.2. Notions générales sur les troubles du sommeil dans l'enfance.....	21
1.2.1. Méthodes d'évaluation.....	21
1.2.2. Etiologies et classification.....	23
1.2.3. Préambule à la prise en charge des troubles du sommeil.....	24
1.2.3.1. Hygiène du sommeil.....	25
1.2.3.2. Approches psychologique, éducationnelle et comportementale.....	26
1.2.3.3. Quid des traitements pharmacologiques ?.....	27
1.3. Troubles du sommeil intrinsèques les plus représentés dans l'enfance et leurs traitements.....	28
1.3.1. Insomnie comportementale de l'enfance.....	28
1.3.1.1. Présentation.....	28
1.3.1.2. Prise en charge.....	29
1.3.2. Parasomnies.....	30
1.3.2.1. Présentation.....	30
1.3.2.2. Prise en charge.....	32

1.3.3.	Troubles du rythme circadien	32
1.3.3.1.	Présentation.....	32
1.3.3.2.	Influence des écrans	33
1.3.3.3.	Prise en charge	34
1.4.	Troubles du sommeil extrinsèques les plus représentés dans l'enfance et leurs traitements.....	40
1.4.1.	Syndrome de l'apnée obstructive du sommeil	40
1.4.1.1.	Présentation.....	40
1.4.1.2.	Prise en charge	40
1.4.2.	Syndrome des jambes sans repos	41
1.4.2.1.	Présentation.....	41
1.4.2.2.	Prise en charge	42
2.	Le sommeil dans une population spécifique : les enfants atteints de troubles du spectre autistique (TSA).....	43
2.1.	Généralités sur les TSA	43
2.2.	Troubles du sommeil.....	45
2.2.1.	Problématique.....	45
2.2.2.	Diagnostic	45
2.2.3.	Typologie des troubles du sommeil rencontrés.....	47
2.3.	Etiologies des troubles du sommeil	48
2.3.1.	Origines neurobiologiques et génétiques.....	49
2.3.1.3.	Anomalies de la voie GABAergique.....	49
2.3.1.4.	Anomalies de la voie sérotoninergique.....	50
2.3.1.5.	Anomalies de la voie de synthèse de la mélatonine	51
2.3.1.5.1.	Physiologie de la mélatonine.....	51
2.3.1.5.2.	Anomalies de la voie de synthèse de la mélatonine	53
2.3.2.	Appartenance au phénotype clinique des TSA.....	56
2.3.3.	Comorbidités médicales et psychiatriques.....	57
2.3.3.3.	Comorbidités médicales.....	57

2.3.3.4.	Comorbidités psychiatriques	57
2.4.	Prise en charge	59
2.4.1.	Hygiène du sommeil.....	59
2.4.2.	Thérapie comportementale.....	60
2.4.3.	Thérapie cognitivo-comportementale	62
2.4.4.	Mélatonine	62
2.4.4.1.	Présentation et réglementation.....	63
2.4.4.2.	Circadin®.....	65
2.4.4.2.1.	Circadin® dans le cadre de l'AMM	65
2.4.4.2.2.	Circadin® dans le cadre de la RTU	66
2.4.4.3.	Slenyto®	67
2.4.4.3.1.	Mélatonine à court terme	67
2.4.4.3.2.	Mélatonine à long terme.....	69
2.4.4.3.3.	Slenyto® en pratique	72
2.4.4.4.	Comparatif Circadin® <i>versus</i> Slenyto®.....	75
2.4.4.5.	La mélatonine au service indirect des troubles du sommeil.....	77
2.4.5.	Agonistes α 2-adrénergiques	78
2.4.6.	Antipsychotiques	78
2.4.7.	Antidépresseurs	78
2.4.8.	Anticonvulsivants	79
2.4.9.	Antihistaminiques	79
2.4.10.	Benzodiazépines et apparentés	79
2.4.11.	Synthèse et conduite à tenir	80
3.	Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des troubles du sommeil dans l'enfance.....	84
3.1.	Le pharmacien face aux troubles du sommeil dans l'enfance.....	84
3.2.	Implication du pharmacien.....	85
3.2.1.	L'enfant présentant un développement typique	86
3.2.2.	L'enfant présentant un TSA.....	86

3.3.	Conseils officinaux en pratique.....	88
3.3.1.	Hygiène du sommeil.....	88
3.3.1.1.	Activité physique	88
3.3.1.2.	Ecrans.....	89
3.3.2.	Médecines traditionnelles.....	92
3.3.2.1.	Aromathérapie	92
3.3.2.1.1.	Lavande officinale	93
3.3.2.1.2.	Petit grain bigarade.....	96
3.3.2.1.3.	Mandarine rouge.....	97
3.3.2.1.4.	Propositions de conseils officinaux.....	98
3.3.2.2.	Hydrolathérapie.....	99
3.3.2.2.1.	Camomille noble	99
3.3.2.2.2.	Fleur d'oranger.....	99
3.3.2.2.3.	Propositions de conseils officinaux.....	100
3.3.2.3.	Phytothérapie	100
3.3.2.3.1.	Valériane.....	100
3.3.2.3.2.	Passiflore	101
3.3.2.3.4.	Eschscholtzia	103
3.3.2.4.	Gemmothérapie	104
3.3.2.5.	Homéopathie.....	104
3.3.3.	Suivi des traitements pharmacologiques	106
3.3.4.	Accompagnement global de l'enfant et de son entourage	108
3.3.4.1.	Intervention au sein de l'officine	108
3.3.4.2.	Réorientation et sources d'informations externes	109
	CONCLUSION	111
	Bibliographie	113

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des cycles de sommeil sur 24 heures du nouveau-né à l'adulte.....	18
Figure 2 : Evolution des cycles du sommeil du nouveau-né à l'adulte.....	19
Figure 3 : Régulation des rythmes veille-sommeil.....	20
Figure 4 : Distribution des parasomnies au cours de la nuit.....	31
Figure 5 : Comparaison du cycle circadien normal et du syndrome de retard de phase avant et après traitement	36
Figure 6 : Etiologies des troubles du sommeil dans les troubles du spectre autistique (TSA)	48
Figure 7 : Biosynthèse de la mélatonine	52
Figure 8 : Comparaison de l'excrétion urinaire nocturne de 6-sulfatoxymélatonine (6-SM) chez des enfants et adolescents contrôles et atteints de TSA ($\mu\text{g/h}$).....	53
Figure 9 : Exploration de la voie sérotonine-N-acétylsérotinine-mélatonine	54
Figure 10 : Programme visuel de la routine avant le coucher.....	61
Figure 11 : Déroulement des deux études successives portant sur l'utilisation d'une nouvelle forme de mélatonine à libération prolongée (PedPRM) chez des enfants atteints de troubles du spectre autistique.	70
Figure 12 : Effets du traitement continu (52 semaines) par PedPRM sur le temps total de sommeil (TTS), la durée maximale de sommeil ininterrompu (DMSI) et la latence d'endormissement (LE) chez les enfants avec un TSA.....	71
Figure 13 : Arbre décisionnel de l'intervention du pharmacien d'officine dans les troubles du sommeil de l'enfance.....	87
Figure 14 : Recommandations de l'OMS sur l'usage des écrans chez les jeunes enfants ...	91
Figure 15 : Règle 3-6-9-12.....	91

Liste des tableaux

Tableau I : Classification des troubles du sommeil de l' <i>International classification of sleep disorders</i> (ICSD-3)	24
Tableau II : Comparatif d'études portant sur l'utilisation de la mélatonine et/ou de la luminothérapie dans le syndrome de retard de phase	38
Tableau III : Tableau comparatif des spécialités Circadin® et Slentyto® dans la prise en charge des troubles du sommeil chez la population pédiatrique avec des TSA	75
Tableau IV : Efficacité de différents traitements pharmacologiques en réponse à divers troubles du sommeil chez des enfants présentant un TSA	83
Tableau V : Consommation et taux d'équipement en écrans chez les enfants et adolescents en 2017	90
Tableau VI : Comparatif d'études employant de l'huile essentielle de lavande officinale (<i>Lavandula angustifolia</i>) et effet sur le sommeil	94
Tableau VII : Liste non exhaustive de souches et spécialités homéopathiques indiquées dans les troubles du sommeil de l'enfant	106

Liste des annexes

Annexe 1 : Agenda du sommeil	122
Annexe 2 : Echelle pédiatrique de somnolence diurne (<i>PDSS</i>).....	123

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence nationale de sécurité alimentaire, de l'environnement et du travail

ASD : *Autism spectrum disorders*

ASMR : Amélioration du service médical rendu

BIC : *Behavioral insomnias in childhood*

CIM : Classification internationale des maladies

DSM-V : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition*

DLMO : *Dim light melatonin onset*

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

EMA : *European Medicines Agency*

FDA : *Federal drug administration*

GABA : acide gamma-aminobutyrique

HA : hydrolat

HE : huile essentielle

HMPC : *Committee on Herbal Medicinal Products*

ICSD : *International classification of sleep disorders*

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

LED : diode électroluminescente

LI : Libération immédiate

LP : Libération prolongée

MAOA : Monoamine oxydase de type A

MSLT : *Multiple sleep latency test*

NREM : *Non-rapid eye movement*

NSC : Noyau suprachiasmatique

p : *p value*

PedPRM : *Pediatric-appropriate, prolonged-release melatonin mini-tablets*

REM : *Rapid eye movement*

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

SAO : Syndrome de l'apnée du sommeil

SMR : Service médical rendu

SNC : Système nerveux central

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

TED : Trouble envahissant du développement

TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TGI : Troubles gastro-intestinaux

TSA : Troubles du spectre autistique

5-HTTLPR : région 5' de régulation du transporteur de la sérotonine

6-SM : 6-sulfatoxymélatonine

INTRODUCTION

L'être humain dort pendant le tiers de sa vie. Par opposition à l'état de veille, le sommeil correspond à une suspension transitoire de la vigilance, une diminution du tonus musculaire et une conservation partielle de la perception sensitive. S'il n'a pas encore dévoilé tous ses secrets, il est admis qu'il joue un rôle capital dans le maintien de notre équilibre physiologique. Processus dynamique, il assure de nombreuses fonctions que sont la croissance, le développement cérébral, la régénération cellulaire, la régulation du métabolisme par le biais d'hormones, le maintien de la température corporelle, la stimulation des défenses immunitaires, la régulation de l'humeur,... Il prépare l'organisme à la phase d'éveil à venir. Ainsi, le sommeil figurant parmi nos besoins vitaux, son altération n'est pas sans conséquence sur notre santé. Lorsque la privation de sommeil se chronicise, elle entraîne maladies cardiovasculaires, diabète, obésité, cancers, troubles psychiatriques, accidents,... (1)

Dès la naissance, le respect du sommeil, composante fondamentale de la vie de l'individu, est primordial. De ce fait, lorsque des troubles du sommeil surgissent, ils constituent une préoccupation majeure des parents. Selon un sondage réalisé en janvier 2020, 53% des français interrogés considèrent que le sommeil est une thématique de santé plus importante qu'il y a vingt ans. Toujours d'après ce sondage, **48% des français pensent que le sommeil des enfants est un sujet qui prendra de l'importance dans les vingt prochaines années**. Ces réponses sont sans doute dictées par la prise de conscience de l'évolution de notre mode de vie qui modifie nos habitudes de sommeil.

Entre 1974 et 1986, le temps total de sommeil des enfants a diminué de deux heures.

Cette observation s'explique par un coucher de plus en plus tardif. L'heure de coucher des enfants varie d'ailleurs très souvent entre la semaine et le week-end. (2) Il semblerait même que ce rythme irrégulier soit corrélé avec un plus faible volume de matière grise et de moins bonnes performances scolaires chez les adolescents. (3) Ce décalage entre rythme biologique et rythme imposé par les contraintes sociales, gagne activement du terrain chez les jeunes. Il répond au nom de *jetlag* social.

Suite à ces premiers faits, force est de constater que le sommeil est précieux et mérite d'être préservé dès le plus jeune âge. Les parents l'ayant compris sont nombreux à franchir la porte de nos officines, désespérés car leur enfant ne dort pas bien. Si les troubles du sommeil sont majoritairement transitoires et facilement résolutifs, d'autres sont pathologiques, chroniques voire inhérents à une maladie comme c'est le cas pour les troubles du spectre autistique (TSA).

La formation du pharmacien vis-à-vis des TSA est souvent ressentie comme insuffisante. La présente thèse vise donc à lui apporter les connaissances élémentaires utiles à son exercice tout en abordant la problématique des troubles du sommeil. Il s'agit dans un premier temps de déterminer la frontière entre le sommeil normal et le sommeil pathologique dans la population pédiatrique. Dans un second temps seront explorés les troubles du sommeil dans le cadre de la pathologie autistique. Enfin, il sera question de spécifier de manière concrète comment le pharmacien doit prendre en charge les troubles du sommeil des enfants présentant un développement typique et de ceux atteints de TSA. Dans ce dernier cas de figure, là où le pharmacien aurait rapidement tendance à réorienter son patient, l'objectif est de lui donner confiance et de lui faire prendre conscience que, sans entraver le travail des autres professionnels de santé, il a un véritable rôle à jouer pour le bien être de son patient et de son entourage.

La population étudiée rassemble aussi bien les enfants que les adolescents. Pour simplifier l'écriture, le terme enfants regroupent en réalité, sauf spécifications, les enfants et les adolescents.

1. Le sommeil dans l'enfance

1.1. Physiologie du sommeil dans l'enfance

1.1.1. Durée et répartition des temps de sommeil

La physiologie du sommeil présente des évolutions de la naissance à l'âge adulte (4). Le sommeil est constitué d'une succession de cycles plus ou moins longs selon l'âge de l'individu (Figure 1 : Répartition des cycles de sommeil sur 24 heures du nouveau-né à l'adulte. D'après (5))

Le nouveau-né dort en moyenne seize heures par jour. Chaque cycle dure environ cinquante-soixante minutes. Son sommeil est fragmenté. Le rythme circadien, c'est-à-dire l'alternance jour/nuit sur une période de vingt-quatre heures, s'acquiert progressivement à partir d'un mois. Une journée se compose alors d'un temps de sommeil important la nuit plus ou moins entrecoupé d'éveils et de siestes diurnes. Au fur et à mesure de la croissance, l'architecture du sommeil de l'enfant se rapproche de celle de l'adulte. La durée des cycles s'allonge. Le temps de sommeil total diminue et devient majoritairement nocturne. A trois ans, un enfant dort en moyenne douze heures par jour, onze heures à six ans et huit heures à l'adolescence avec bien sûr des variations interindividuelles. A la puberté, les composantes scolaires, sociales et aussi certainement biologiques contraignent l'adolescent à se coucher plus tard. Les plannings scolaires ne permettant pas un lever plus tardif, une dette de sommeil peut s'installer. Chez l'adulte, les trois à six cycles se succédant atteignent environ quatre-vingt-dix minutes et le temps de sommeil est de sept-huit heures.

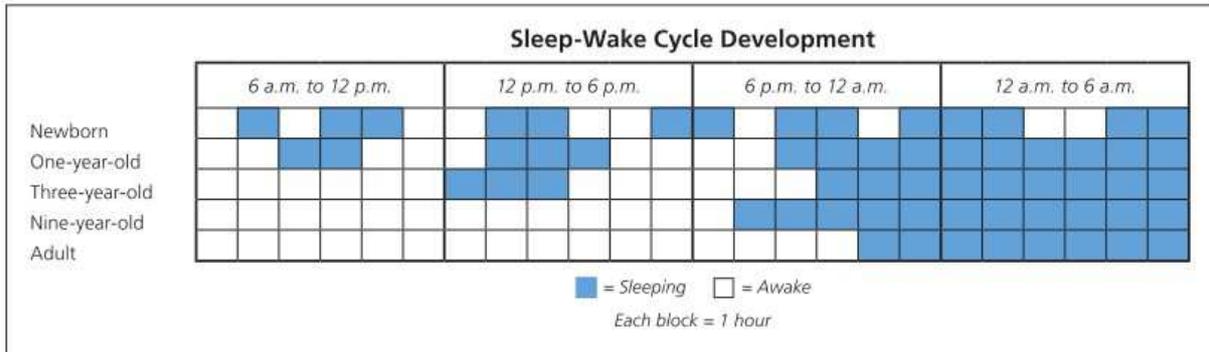


Figure 1 : Répartition des cycles de sommeil sur 24 heures du nouveau-né à l'adulte.
Les nouveau-nés ont un sommeil fragmenté. Au fil du temps, le temps de sommeil diminue et se concentre durant la nuit. D'après (5)

1.1.2. Etude des cycles du sommeil

La polysomnographie est l'examen de référence permettant l'étude approfondie de l'organisation structurale du sommeil. Plusieurs paramètres physiologiques décrits en 1.2.1 sont mesurés.

Prenons le sommeil de l'adulte comme modèle. Dans un cycle sont retrouvés le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Le sommeil lent constitue la transition entre l'éveil et le sommeil. Il peut se décomposer en sommeil lent léger puis en sommeil lent profond. Plus nous avançons dans cette phase, plus l'activité cérébrale est faible. Le tonus musculaire est conservé. L'absence de mouvement oculaire donne le nom au sommeil lent de *Non-Rapid Eye Movement Sleep (NREM)*. En revanche, lors du sommeil paradoxal, l'activité cérébrale est proche de celle de l'éveil. Le tonus musculaire, lui, est nul. De rapides mouvements oculaires sont détectés d'où la dénomination de cette phase *Rapid Eye Movement Sleep (REM)*. Il s'agit du sommeil propice aux rêves. Des variations de la durée de chaque stade s'opèrent au cours de la nuit. Si le sommeil lent profond prédomine durant la première moitié de la nuit, la durée du sommeil paradoxal s'allonge progressivement en deuxième partie de nuit.

Le sommeil du nouveau-né se compose de deux phases. La première correspond au sommeil agité. Cette désignation fait écho aux fréquents mouvements corporels qui ponctuent le tonus musculaire très diminué du nouveau-né. La respiration irrégulière et les mouvements oculaires sont rapides. Elle s'apparente au sommeil paradoxal de l'adulte. Vient

ensuite le sommeil calme. Ici, le nouveau-né est immobile mais reste tonique. La respiration régulière et l'absence de mouvements oculaires témoignent de la grande stabilité de cette phase. Cet état de sommeil correspond au sommeil lent profond de l'adulte. A la différence du sommeil de l'adulte qui débute par le sommeil lent, le nouveau-né s'endort en sommeil agité.

A partir de trois mois, les caractéristiques du sommeil de l'adulte se profilent. La proportion du sommeil agité, qui deviendra le sommeil paradoxal plus stable, diminue. Le sommeil calme devient le sommeil lent qui s'individualisera en sommeil lent léger et lent profond. A partir de six mois, l'enfant s'endort en sommeil lent (Figure 2 : Evolution des cycles du sommeil du nouveau-né à l'adulte).

Chez l'enfant, la diminution puis la disparition des siestes entraîne une réorganisation des cycles du sommeil. Le sommeil lent profond, très stable, s'installe largement en première partie de nuit. Il est alors difficile de le réveiller, notamment lorsqu'il donne lieu à des comportements anormaux du type terreurs nocturnes, somnambulisme,... L'apparition du sommeil paradoxal se fait plutôt sur les derniers cycles de la nuit.

Âge	Cycle de sommeil	Durée du cycle	Temps de sommeil/24h
Nouveau-né		50-60 minutes	16 heures
6 mois		70 minutes	14-15 heures
Adulte		80-90 minutes	7-8 heures

E : éveil
SA : sommeil agité
SC : sommeil calme
SL : sommeil lent
SP : sommeil paradoxal

Figure 2 : Evolution des cycles du sommeil du nouveau-né à l'adulte

1.1.3. Rythmicité des cycles veille-sommeil

La régulation de l'alternance des états de veille et de sommeil est illustrée selon le modèle engageant deux processus indépendants mais en continuelle interaction (6) (Figure 3 : Régulation des rythmes veilles-sommeil) :

- le processus homéostatique : il implique que le besoin de sommeil s'accroît au fur et à mesure que la période de veille se prolonge.
- le processus circadien : il est le gardien du rythme biologique de vingt-quatre heures selon l'alternance jour/nuit.

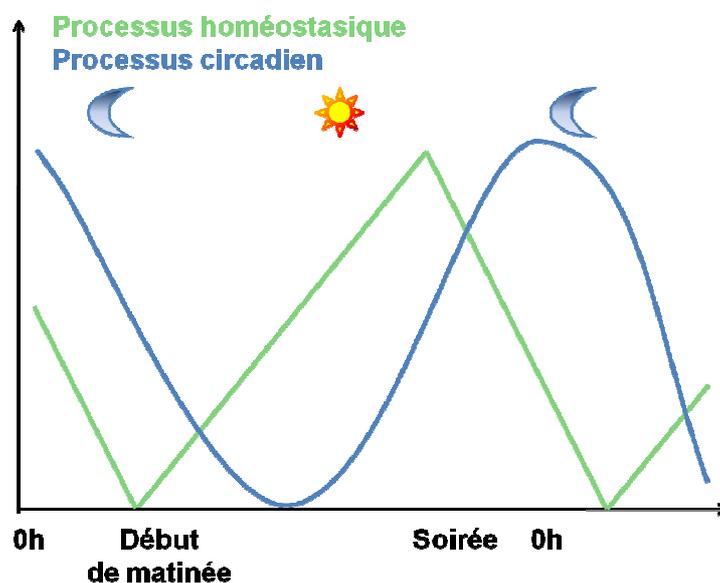


Figure 3 : Régulation des rythmes veille-sommeil. Les processus homéostatique et circadien œuvrent conjointement à l'endormissement et à l'éveil.

Le rythme circadien s'acquiert progressivement. A la naissance, les nouveau-nés suivent généralement un rythme ultradien de quatre heures, influencé par la sensation de faim. Le rythme circadien, ayant une période de vingt-quatre heures, s'installe à quatre semaines pour la majorité d'entre eux.

Le rythme circadien est sous l'influence de l'horloge interne ou centrale : le noyau suprachiasmatique (NSC), situé dans l'hypothalamus antérieur. Il existe des horloges secondaires au niveau cérébral et périphérique. Pour instaurer puis conserver un rythme régulier, l'horloge biologique a besoin de paramétrages fréquents, permis par « les

synchroniseurs », sans lesquels, la période de vingt-quatre heures s'allongerait un peu chaque jour pour atteindre environ vingt-cinq heures selon les individus.

L'un des premiers synchroniseurs est la relation mère-enfant, les interactions diurnes étant plus importantes. D'autres donneurs de temps détiennent un rôle essentiel : la régularité de la prise alimentaire, l'alternance lumière/obscurité, la sécrétion de mélatonine, la température corporelle, ...La lumière est certainement le synchroniseur le plus puissant de tous. S'y exposer quotidiennement permet de maintenir la régularité du cycle circadien. Les cellules ganglionnaires à mélanopsine figurent parmi les cellules photosensibles de la rétine. Dénuées de fonctions visuelles contrairement aux cônes et aux bâtonnets, elles sont connectées à l'horloge biologique et lui transmettent l'information lumineuse. Ces cellules sont particulièrement sensibles à la lumière bleue, cette dernière étant très active sur l'horloge biologique. Nous y reviendrons ultérieurement dans l'exposé. Plus tard, l'activité physique, les activités scolaires contribuent à préserver un rythme circadien régulier. Se donner à certaines activités (telles que regarder la télévision, surfer sur internet, sortir tard le soir,...) de manière inappropriée peut perturber le rythme circadien et induire des troubles du sommeil. (7) (8)

En conclusion, le sommeil est un processus complexe se mettant progressivement en place depuis le nouveau-né jusqu'à l'adulte. Il s'agit de bien maîtriser la physiologie du sommeil au fil de l'évolution de l'enfant afin de cerner la différence entre un sommeil normal et un sommeil relevant d'un caractère pathologique.

1.2. Notions générales sur les troubles du sommeil dans l'enfance

1.2.1. Méthodes d'évaluation

Il existe plusieurs méthodes d'exploration du sommeil et de ses troubles. Le choix de l'examen est guidé selon l'interrogatoire préalablement établi par le médecin et le profil du patient. Nous présentons ici ceux étant le plus classiquement employés.

La polysomnographie est l'examen de référence. Des électrodes et autres dispositifs sont placés sur la tête et le corps et mesurent plusieurs paramètres physiologiques :

- l'activité cérébrale (électro-encéphalogramme)
- les mouvements oculaires (électro-oculogramme)
- le tonus musculaire (électro-myogramme)
- les mouvements moteurs et les paramètres cardiorespiratoires. (9)

La polysomnographie est réalisée en service hospitalier ou dans les centres spécialisés de sommeil. Bien que très informatif, cet examen compliqué et inconfortable n'est réservé qu'à certaines pathologies, notamment en raison du coût engagé.

L'actimétrie est un examen très peu invasif. Le dispositif, ressemblant à une montre, est placé au poignet non dominant, au bras ou à la cheville. Il détecte les mouvements corporels du patient. Réalisé au domicile, l'actimétrie peut être réalisée sur plusieurs jours ou semaines.

La tenue d'un agenda du sommeil est très instructive. (Annexe 1) Les parents et/ou leur enfant y répertorient la latence d'endormissement, les réveils nocturnes, le temps total du sommeil, les siestes durant la journée, la réponse à l'éventuel traitement,... Il est une interface intéressante à présenter au médecin.

Divers questionnaires peuvent également être soumis aux parents et/ou au patient. Ils ne constituent pas des outils diagnostics suffisants mais donnent de précieuses informations sur la durée et la qualité de sommeil, la somnolence diurne, ainsi que sur l'implication des facteurs environnementaux. A titre d'exemple, l'Echelle de somnolence d'Epworth et l'Echelle pédiatrique de somnolence diurne (*Pediatric Daytime Sleepiness Scale, PDSS*) (Annexe 2) permettent d'évaluer la somnolence diurne, tandis que l'Echelle de matinalité-veespéralité (*Morningness-Eveningness Questionnaire, MEQ*) permet de déterminer le chronotype du patient, à savoir est-ce qu'il préfère se donner à ses activités le matin ou le soir et ainsi se lever ou se coucher tôt ou tard.

Des dosages hormonaux sont possibles, le plus fréquent étant celui de la mélatonine. L'hormone du sommeil est en effet un marqueur puissant du cycle circadien. Le recueil peut se faire à partir du plasma, de la salive ou des urines. La 6-sulfatoxymélatonine (6-SM) est

un marqueur urinaire de la mélatonine, obtenu après métabolisation. Ces dosages permettent de mettre en évidence le profil et le pic de sécrétion des hormones. (7)

1.2.2. Etiologies et classification

Les troubles du sommeil concernent 9 à 50% des enfants présentant un développement typique. (10)

Les troubles du sommeil de l'enfant sont généralement multifactoriels. Parmi les facteurs impliqués sont retrouvées les causes :

- environnementales : éducatives, psychoaffectives, psychologiques
- iatrogènes : psychostimulants, corticoïdes,...
- alimentaires : reflux gastro-œsophagien, erreur diététique,...
- organiques : dermatite atopique, diabète insipide et insulinodépendant (du fait de la pollakiurie), syndrome d'apnée obstructive, syndrome des jambes sans repos,...
- neurologiques ou psychiatriques : syndrome de Rett, Willi-Prader, d'Angelman, de Smith-Magenis, troubles du spectre autistique,... (7)

L'un des guides de référence dans la classification des troubles du sommeil est l'*International classification of sleep disorders* (ICSD). La troisième et dernière édition à ce jour date de 2014. Elle est élaborée par l'*American Academy of Sleep Medicine*, en collaboration avec les sociétés internationales spécialisées sur la question du sommeil. Les troubles du sommeil sont répertoriés parmi sept catégories (Tableau I : Classification des troubles du sommeil de l'*International classification of sleep disorders* (ICSD-3)). Cette classification rassemble les troubles observés chez les adultes et les enfants confondus.

Tableau I : Classification des troubles du sommeil de l'*International classification of sleep disorders (ICSD-3)*

Catégories
Insomnies
Troubles en relation avec la respiration
Hypersomnies d'origine centrale
Troubles circadiens du rythme veille-sommeil
Parasomnies
Troubles en relation avec le mouvement
Autres troubles du sommeil

Dans la société, les troubles du sommeil sont majoritairement assimilés à l'insomnie. Celle-ci ne représente en réalité qu'un type de trouble du sommeil. Elle incarne une notion subjective. Son diagnostic est essentiellement clinique et repose sur l'interrogatoire du patient lui-même et de son entourage proche. Elle se caractérise par un sommeil insuffisant en qualité et en quantité. Elle se manifeste par des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes souvent multiples ou bien encore par un réveil précoce. Le médecin n'omettra pas de rechercher les retentissements diurnes. L'insomnie, qualifiée de chronique, survient au moins trois fois par semaine pendant au moins trois mois. Chez les enfants, la plainte du mauvais sommeil émane davantage des parents que de l'enfant lui-même.

Les troubles du sommeil, présentant un caractère multifactoriel, nécessitent une prise en charge globale.

1.2.3. Préambule à la prise en charge des troubles du sommeil

Le traitement des troubles du sommeil repose sur deux volets dont le deuxième, selon l'étiologie du trouble, n'est pas indispensable. Le premier volet regroupe les traitements non

pharmacologiques. Ils sont toujours indiqués en première intention. Ils ont l'avantage de ne pas présenter les effets indésirables des traitements médicamenteux. Le deuxième volet, représenté par les traitements pharmacologiques est, chez l'enfant, à éviter autant que possible et à réserver dans les cas où les mesures non pharmacologiques seules ne se sont pas révélées efficaces. Ils restent néanmoins indissociables des approches non médicamenteuses.

1.2.3.1. Hygiène du sommeil

L'hygiène du sommeil est primordiale. Elle est applicable à tous les types de troubles du sommeil et adaptable selon l'âge de l'enfant. Les recommandations sont prodiguées au patient mais également à ses parents qui veilleront à optimiser leur application. Dans un premier temps, l'identification des facteurs liés au style de vie et pouvant nuire au sommeil permet de cibler les corrections à apporter. Différentes mesures pourront être adoptées selon le moment de la journée et répétées chaque jour, week-ends compris.

- En journée, l'exposition à la lumière de forte intensité est à favoriser. Les siestes longues sont à éviter, particulièrement en fin d'après-midi, car elles causent davantage de difficultés d'endormissement. L'activité physique est à privilégier au cours de la journée.
- Dans la soirée, l'enfant ne pratique ni activité physique, ni activité stimulante. L'usage des écrans (télévision, ordinateur, tablette, *smartphone*,...) est limité au maximum car ils sont pourvoyeurs de lumière bleue. Un bain ou des soins d'hygiène permettent de marquer la transition entre l'activité de la journée et le calme du soir. Le dîner n'est pas trop copieux, peu riche en graisses et exempt de produits excitants (caféine, théine, vitamines,...). Les effets de la caféine par exemple (retrouvée dans le café, le thé, le chocolat,...) peuvent perdurer pendant trois à cinq heures, voire jusqu'à douze heures. Un temps calme en famille, relaxant, peut être instauré : lecture, écouter de la musique,... Celui-ci peut se dérouler dans la chambre mais il est préférable de la quitter avant l'endormissement afin que l'enfant apprenne à s'endormir seul.
- L'heure de coucher est régulière et établie selon les besoins de l'enfant. L'intensité lumineuse est réduite, le volume sonore abaissé. L'ambiance de la chambre à coucher est calme, à l'abri de l'agitation familiale. La température se situe autour de 18°C. (9)

1.2.3.2. Approches psychologique, éducationnelle et comportementale

Même si les insomnies de l'enfant sont souvent bénignes, elles peuvent requérir l'intervention d'un médecin et/ou d'un psychologue. Ces consultations visent à dresser l'état des lieux global de la situation. Le thérapeute veille à dédramatiser le problème qui peut engendrer des répercussions sur le bien-être de l'ensemble de la famille.

L'abord comportemental est essentiel à la restitution d'un bon sommeil. Chez les jeunes enfants en particulier, les troubles du sommeil sont souvent la cause de mauvaises habitudes de sommeil et d'une attitude parentale trop souple. Si pour certains poser des limites ne pose pas de problème, pour d'autres cela se révèle plus compliqué. Ignorer les pleurs de l'enfant peut être difficile émotionnellement, source de culpabilité allant jusqu'à donner le sentiment d'être de mauvais parents. Il s'agit donc de rassurer les parents quant au fait qu'appliquer plus de fermeté est bénéfique pour l'enfant. Ce dernier doit impérativement apprendre à s'endormir seul, sans présence parentale.

A tout âge, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), figurant parmi les traitements de référence de l'insomnie chronique, est envisageable. Ses effets sont positifs sur le court-terme mais également maintenus sur le long-terme, ce qui n'est pas obtenu avec les hypnotiques. Elle nécessite l'engagement du patient qui se responsabilise dans sa prise en charge, mais également de sa famille. Elle consiste à modifier les comportements et cognitions relatifs au trouble à corriger. Elle repose sur l'idée que les troubles ne sont pas uniquement imputables aux événements extérieurs mais aussi aux pensées que l'on y associe.

La TCC s'organise en séances (par exemple cinq à huit, d'une durée de quarante-cinq à soixante minutes). Elle comprend une phase d'analyse fonctionnelle, l'élaboration d'une stratégie correctrice puis son évaluation et adaptation éventuelle. (11) Elle se décompose en trois volets, à adapter selon l'âge, que sont l'éducation à l'hygiène du sommeil, les mesures comportementales et la restructuration cognitive.

- L'hygiène du sommeil est conforme à ce qui a été évoqué en 1.2.3.1. L'enfant étant plus détendu, les effets sur le sommeil sont positifs.

- Des interventions visant à rectifier le comportement de l'enfant sont à mettre en place. L'enfant doit apprendre à s'écouter afin de détecter le signal physiologique indiquant que l'endormissement est proche. Cet endormissement doit être possible sans la présence parentale. Le sevrage doit s'effectuer progressivement, sans brutalité. La technique de restriction du temps passé au lit favorise un sommeil de qualité. Pour cela, l'heure du coucher peut être retardée. Lorsqu'il se couche, l'enfant est davantage fatigué et le temps d'endormissement est moindre. Il est souhaitable de saluer les progrès de l'enfant au fur et à mesure de la thérapie grâce aux méthodes de renforcement. Sur un calendrier, les parents proposent à leur enfant de cocher les nuits s'étant bien déroulées, afin qu'il visualise le résultat de ses efforts de manière plus concrète. Une récompense peut être attribuée si un nombre prédéterminé de bonnes nuits est atteint.
 - La restructuration cognitive vise à associer l'endormissement à une notion positive. Il s'agit de corriger les pensées dysfonctionnelles qui contribuent aux troubles du sommeil. La première étape consiste à identifier ces pensées. La seconde étape détermine si l'appréhension est réellement en lien avec les difficultés de sommeil.
- (12)

L'agenda du sommeil sert de support de suivi de l'évolution du sommeil de l'enfant au cours de cette thérapie. (Annexe 1) (9) (13)

1.2.3.3. Quid des traitements pharmacologiques ?

Les traitements pharmacologiques constituent le second volet de la prise en charges des troubles du sommeil chez les enfants.

Il n'existe pas de molécule à visée hypnotique idéale. Le choix se fait par extrapolation des résultats obtenus chez l'adulte. En raison des nombreux effets indésirables, des possibles phénomènes de tolérance et de sevrage et de l'insuffisance d'études sur les conséquences sur le développement cérébral de l'enfant, le traitement se veut le plus court possible. Il se fait sous encadrement médical strict.

Comme évoqué précédemment, chez l'enfant en bonne santé, le recours aux médicaments hypnotiques doit impérativement rester exceptionnel. Ils ne sont à réserver que dans les cas où les alternatives thérapeutiques plus douces ne se sont pas montrées suffisamment

efficaces. Soulignons également qu'ils ne sont que symptomatiques. Ils ne résolvent pas la cause de l'insomnie.

En résumé, instaurer des règles d'hygiène du sommeil, écouter les plaintes des uns et des autres et poser les mots justes sur leur souffrance suffit dans la majorité de cas à résoudre les troubles du sommeil. Les médecines alternatives telles que l'aromathérapie, l'hydrolathérapie, la phytothérapie et la gemmothérapie sont également intéressantes du fait de leur bonne tolérance. Elles seront développées dans la partie 3.3.2. Lorsque ces propositions sont insuffisantes, une autre cause est certainement sous-jacente. Il revient alors à l'équipe soignante de mettre en place une approche thérapeutique plus spécifique. (7) Nous décrirons ci-après les principaux troubles du sommeil de l'enfance ne répondant pas aux seules prises en charge conventionnelles.

1.3.Troubles du sommeil intrinsèques les plus représentés dans l'enfance et leurs traitements

1.3.1. Insomnie comportementale de l'enfance

1.3.1.1. Présentation

L'insomnie comportementale figure parmi les insomnies chroniques décrites dans la troisième édition de la Classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-3). (14)

Les difficultés d'endormissement et les réveils nocturnes sont retrouvés. En revanche, le réveil précoce est plus rare. Comme pour d'autres troubles du sommeil, le retentissement diurne peut affecter les performances cognitives et notamment scolaires de l'enfant. (9)

La prévalence de l'insomnie comportementale (BIC pour *Behavioral insomnias in childhood*) s'étend de 10 à 30%. (5) Elle est liée au mode de vie de l'individu. Elle résulte de la défaillance de l'éducation au sommeil conduite par les parents. Des difficultés sont

rencontrées dans l'application des limites fixées par les parents. Leur réponse inadaptée face au trouble de leur enfant perpétue l'incapacité à s'endormir et à maintenir ce sommeil. Plusieurs facteurs sont responsables de ces insomnies. Certains enfants dépendent d'un objet ou d'une habitude pour s'endormir ou se réendormir après un réveil. Si la condition est absente, le sommeil est retardé. Ces insomnies comportementales sont qualifiées d'insomnies associées à l'endormissement et touchent principalement les nourrissons jusqu'à trois-quatre ans (*BIC sleep-onset association*). D'autres BIC viennent plutôt de la non-application des règles établies par les parents qui se retrouvent débordés par les nombreuses réclamations de l'enfant. Celui-ci se montre résistant et refuse d'aller au lit. Le délai d'endormissement est long mais les réveils nocturnes quasi-inexistants. Il s'agit des difficultés d'endormissement par insuffisance de limites (*BIC limit-setting*). Cela concerne plutôt les enfants à l'école maternelle ou primaire. (15) Dans la majorité des cas, les BIC combinent les deux problèmes (*BIC mixed type*). (16) De plus, dans certains cas, les parents redoutant le manque de sommeil de leur enfant, le laissent dormir tard le matin et lui laissent faire des siestes en journée. Ceci peut être la source de l'installation d'un trouble du rythme circadien. (7)

1.3.1.2. Prise en charge

Le traitement repose sur la révision de l'approche éducationnelle. Les médicaments n'ont pas leur place dans la stratégie thérapeutique. Les parents et les enfants doivent assimiler ce que signifie une bonne hygiène du sommeil et être conscients des réels bénéfices apportés.

Le premier travail consiste en l'apprentissage efficace des règles d'hygiène du sommeil. Installer une routine du sommeil permet à l'enfant de développer ses propres stratégies pour s'endormir de lui-même. Ce nouveau planning ne prend pas uniquement effet le soir mais c'est bien l'ensemble de la journée de l'enfant qui doit être repensé. Ce rythme doit être reproductible d'un jour à l'autre, week-ends compris.

La seconde ligne de traitement est la thérapie comportementale. Plusieurs techniques ont été mises au point et il reviendra au médecin et aux parents de convenir de la méthode la plus adaptée à l'enfant. Nous décrivons ici les techniques les plus fréquemment employées :

- L'extinction non modifiée (*unmodified extinction*) consiste à placer l'enfant dans sa chambre et à ignorer ses appels, cris et colères jusqu'au lendemain matin. Ceci pouvant être difficile émotionnellement pour les parents, une autre version autorise l'un des deux parents à rester dans la chambre mais toujours en ne prêtant pas attention aux caprices de l'enfant. Les interactions verbales et tactiles ne sont pas permises.
- L'extinction graduelle (*graduated extinction*) est une variante. Ici aussi, le parent ignore les appels de l'enfant mais pendant un laps de temps défini, par exemple cinq minutes. Au fur et à mesure de la nuit, les visites se font avec un intervalle de temps de plus en plus grand. Leurs interactions sont calmes et brèves.
- Le principe de la routine positive (*positive bedtime routines*) est de proposer des activités calmes, relaxantes et appréciées de l'enfant afin qu'il se déleste du stress associé au coucher.
- Une autre méthode (*bedtime fading*) préconise de retirer l'enfant du lit s'il ne s'est pas endormi au bout d'un temps prédéfini (quinze-trente minutes par exemple). L'enfant peut s'occuper calmement puis est replacé au lit soit quand il se sent fatigué, soit à l'heure à laquelle il s'endort spontanément. Progressivement, les parents le couchent un peu plus tôt chaque soir jusqu'à l'heure appropriée pour un sommeil d'une durée suffisante. (5)

1.3.2. Parasomnies

1.3.2.1. Présentation

Les parasomnies font partie intégrantes des insomnies chroniques de l'ICSD-3. Elles concernent 50% des enfants. (5)

Elles sont définies comme des manifestations indésirables survenant pendant le sommeil et plus précisément au moment des transitions veille/sommeil. Certaines parasomnies se produisent pendant les premières heures de sommeil, c'est-à-dire pendant le sommeil lent profond. Elles sont associées à une amnésie partielle ou complète du trouble. Parmi ces parasomnies sont retrouvées :

- Le somnambulisme : déambulation lente pendant le sommeil, confusion, agitation. L'enfant a les yeux ouverts mais le regard vide. Il est difficile de le réveiller. Il retrouve

ensuite le sommeil. Le somnambulisme peut donner lieu à des comportements dangereux.

- Les éveils confusionnels se traduisent par un ralentissement psychomoteur. L'enfant est désorienté, confus, peu réactif, marmonne,...
 - Les terreurs nocturnes se manifestent par une peur intense, née d'une situation vécue comme effrayante, avec cris et hurlements et des difficultés pour se réveiller.
- (5) L'enfant retrouve le sommeil sans souvenir de ce qui l'a terrorisé.

Chez certains enfants, le somnambulisme et les terreurs nocturnes sont associés au syndrome de l'apnée du sommeil dont la prise en charge met souvent fin aux troubles en question.

Contrairement aux parasomnies évoquées précédemment, les cauchemars surviennent pendant le sommeil paradoxal, en fin de nuit. Ces mauvais rêves laissent un souvenir au réveil. Ils peuvent ainsi être la cause d'une réticence/appréhension vis-à-vis du sommeil (Figure 4 : Distribution des parasomnies au cours de la nuit D'après (7))

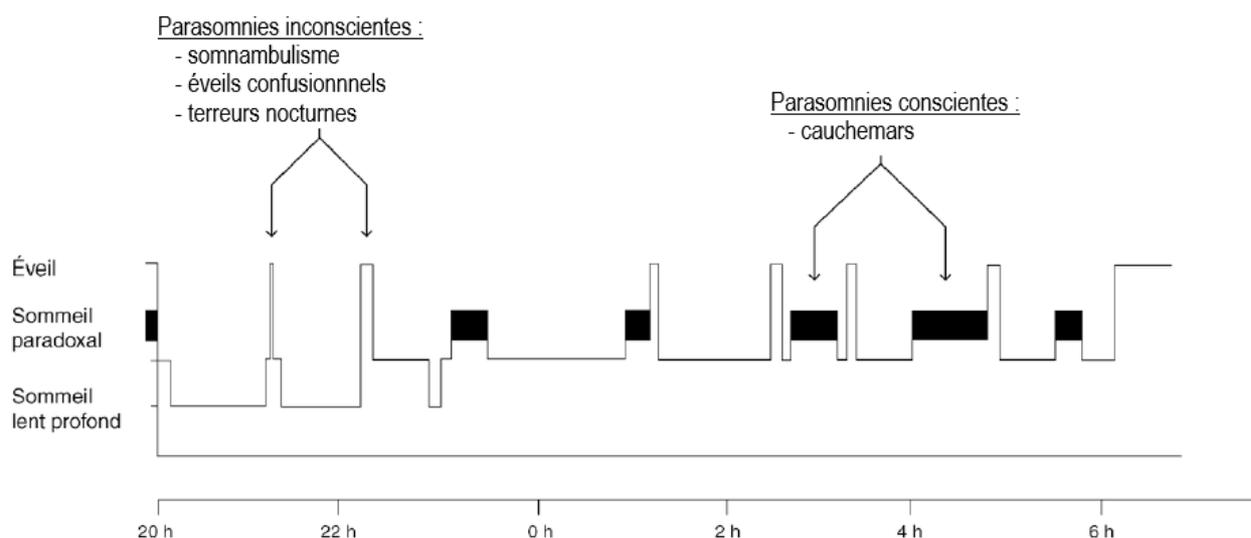


Figure 4 : Distribution des parasomnies au cours de la nuit. Les parasomnies de première partie de nuit surviennent pendant le sommeil lent profond. Les parasomnies de seconde partie de nuit surviennent au cours du sommeil paradoxal. D'après (7)

La survenue isolée d'un épisode de parasomnie n'est pas inquiétante. C'est en revanche la répétition qui nécessite une prise en charge.

1.3.2.2. Prise en charge

Classiquement, les parasomnies se résolvent spontanément à l'adolescence. Pour limiter leur survenue, les parents veilleront à rassurer l'enfant afin qu'il se sente en sécurité dans son environnement. Les parasomnies du sommeil lent profond peuvent nécessiter des mesures complémentaires. Elles trouvent parfois leur origine dans une situation vécue comme traumatisante chez l'enfant. Refoulée par celui-ci, elle est extériorisée par ces réactions nocturnes impressionnantes. Une prise en charge par un psychologue peut lever le voile sur cet événement et dissiper les pensées négatives y étant associées. Le résultat est habituellement très net avec une diminution voire un arrêt total des crises. Afin de limiter les situations dangereuses, des systèmes d'alerte et de verrouillage des portes et fenêtres peuvent être installés provisoirement afin d'avertir les parents d'une fuite de l'enfant hors de sa chambre ou de la maison. Il est également préconisé de protéger les escaliers par une barrière pour prévenir une chute. D'autre part, le temps total de sommeil peut être augmenté. Programmer un réveil de l'enfant quinze à trente minutes avant la survenue habituelle des parasomnies s'est montré efficace, à condition que ces dernières se déroulent quotidiennement à heures fixes. Cependant, dans d'autres cas, ceci ne fait que retarder l'arrivée de ces épisodes, limitant ainsi le bénéfice attendu. Une psychothérapie peut être engagée. Les médicaments n'interviennent éventuellement qu'en cas d'échec des mesures comportementales et lorsque les manifestations, fréquentes et sévères, exposent l'enfant à un risque de blessure imputable à son comportement inadapté ou violent. La molécule utilisée est souvent le clonazepam (Rivotril®) à faible posologie (0,25 à 1mg par jour). (9) (17)

1.3.3. Troubles du rythme circadien

1.3.3.1. Présentation

Comme évoqué précédemment, l'alternance veille/sommeil est soumise au rythme circadien. Dans certaines situations, ce dernier est perturbé et donne lieu aux troubles du rythme veille-sommeil de l'ICSD-3.

Les causes peuvent être exogènes : absence de synchroniseurs, horaires de coucher et de lever irréguliers, exposition à la lumière tard le soir,... Des facteurs endogènes sont

également mis en cause : prédisposition génétique, affections médicales ou psychiatriques dont le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et le TSA. (7) Le trouble le plus fréquemment rencontré chez les enfants, avec une prévalence de 7 à 16%, est le syndrome de retard de phase. Les adolescents sont davantage concernés. Il correspond à un sommeil décalé d'au moins deux heures dans le sens des aiguilles d'une montre. L'architecture du sommeil est conservée mais l'endormissement et le lever sont plus tardifs. Cependant, le lever étant conditionné par les obligations scolaires, les adolescents souffrent d'un manque de sommeil, dont il peut résulter une modification du comportement diurne, une altération des performances scolaires et cognitives et une désinsertion sociale. (5)

1.3.3.2. Influence des écrans

Entre télévisions, ordinateurs, consoles, *smartphones*, tablettes, etc, les nouvelles technologies multiplient au quotidien la consultation des écrans. Ceux-ci impactent triplement le sommeil. Le temps passé à dormir est substitué par celui passé sur les écrans. De par leur contenu, ils stimulent leurs usagers en les maintenant continuellement en état d'alerte jusqu'à faire naître un comportement addictif. Enfin, les caractéristiques de la lumière émise perturbent le rythme circadien et accroissent l'éveil. (8) (18)

Les écrans utilisant la technologie des diodes électroluminescentes (LED) se sont largement diffusés ces dernières années du fait de leur fort rendement et de leur faible coût énergétique. Ils émettent une lumière bleutée, dite froide (6500-7000 kelvins). Le spectre de la lumière bleue, caractérisé par de courtes longueurs d'onde (environ 450nm), est celui activant le plus les cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine, même à faible intensité. Associée à une exposition tardive, de longue durée et même à une intensité minimale, cette lumière bleue, en inhibant la sécrétion de mélatonine, prolonge la latence d'endormissement. La vigilance est augmentée. L'horloge biologique est retardée. (8)

Une *review* de 2014 réalisée chez des participants âgés de 5 à 17 ans a montré qu'il existait une corrélation négative entre le temps consacré devant différents écrans et le sommeil dans 90% des études analysées. (18) Cet effet était moins marqué avec la télévision (bien que retrouvé dans 76% des études) qu'avec l'ordinateur, laissant formuler l'hypothèse que l'ordinateur, consulté de manière active, est plus dommageable pour le sommeil que la télévision regardée passivement. Etant donné l'arrivée de plus en plus précoce des

nouveaux appareils électroniques (*smartphones*, tablettes,...) dans les mains des plus jeunes, il serait intéressant de mettre à jour cette étude.

Une étude randomisée réalisée chez de jeunes adultes âgés de 25 ans en moyenne a trouvé une diminution de la fatigue le soir, un allongement du temps d'endormissement, une réduction de la sécrétion de mélatonine ainsi qu'une diminution de la vigilance le lendemain matin suite à la lecture d'un livre électronique pendant les quatre heures précédant le coucher, comparé à la lecture d'un livre imprimé, en condition de faible éclairage. Ce livre électronique émettait de la lumière bleue de courtes longueurs d'onde. (19)

Les enfants et adolescents sont particulièrement vulnérables à la lumière bleue pour plusieurs motifs. Le diamètre de la pupille, diaphragme par lequel transitent les rayons lumineux, est plus grand à leur âge qu'à l'âge adulte. Le signal lumineux transmis est donc plus important. (20) Quant au cristallin, il se développe jusqu'à vingt ans. Plus clair, il est plus sujet à la phototoxicité. (21) D'autre part, l'horloge biologique des adolescents est naturellement lente, d'où leur tendance à se coucher et se lever tard. S'ils regardent des écrans tard le soir, ils cumulent deux facteurs susceptibles de provoquer un retard d'endormissement, pouvant laisser place à un retard de phase. (8)

Les écrans sous toutes leurs formes s'immiscent de plus en plus dans notre quotidien, sans pour autant être dénués de danger pour notre santé. De très nombreuses études attestent de l'altération du sommeil et du rythme circadien en cas d'exposition aux écrans le soir. Si toutes les tranches d'âge sont concernées, certaines populations sensibles sont identifiées dont les enfants et adolescents.

1.3.3.3. Prise en charge

L'objectif est d'aligner le rythme circadien du patient sur le rythme standard admis dans la société. L'instauration d'une bonne hygiène du sommeil constitue le fondement du traitement. Maintenir un cycle veille/sommeil reproductible d'un jour sur l'autre est essentiel. Chez le nourrisson qui a tendance à inverser le rythme jour/nuit, il conviendra de stimuler l'enfant en journée, notamment en ouvrant les volets le matin pour faire entrer la lumière et en lui parlant à voix haute. A l'approche de la nuit, les parents veilleront à placer le nourrisson dans une ambiance plus sombre et à avoir des échanges beaucoup plus calmes

voire à les limiter. (7) La chronothérapie consiste à adopter des heures de coucher et de lever régulières, compatibles avec les obligations scolaires et sociales, afin de resynchroniser l'horloge biologique. Sa mise en place est plus facile pendant les vacances scolaires. Bien qu'ayant un bénéfice certain, aucun essai clinique n'a à ce jour montré l'efficacité de cette méthode. (22) L'éviction des écrans avant le coucher, retardant la sécrétion de mélatonine, prend ici tout son sens.

En cas d'efficacité insuffisante de ces mesures seules, il est intéressant de les accompagner de mélatonine. Plusieurs études randomisées recourant à la mélatonine révèlent des résultats encourageants dans le réajustement du rythme circadien dans le syndrome de retard de phase. L'hormone du sommeil semble avancer le cycle du sommeil en diminuant la latence d'endormissement. (23) Il a été montré dans une étude un endormissement avancé de trente minutes, compensant une augmentation de temps de sommeil de seulement cinq minutes. (24) Cet effet serait dépendant de son horaire de prise. Administrée le matin, la mélatonine induit un retard de phase alors que l'avance de phase souhaitée est obtenue en prenant la mélatonine dans l'après-midi ou au cours de soirée. Le profil de sécrétion de la mélatonine est souvent apprécié par le *Dim light melatonin onset* (DLMO). Ce paramètre correspond à l'atteinte d'un seuil de concentration défini de mélatonine, habituellement mesurée dans la salive, dans un environnement peu lumineux. Dans son étude, Munday *et al.* a administré de la mélatonine entre 1,5 et 6,5 heures avant le DLMO. Il a établi une corrélation entre l'heure d'administration de la mélatonine et l'importance de l'avancée du DLMO. Plus la mélatonine était prise tôt, plus l'avance de phase était conséquente. En revanche, la dose de mélatonine n'influçait pas le cycle circadien. (25) Ce résultat pourrait être imputable à l'effectif restreint de la population étudiée. En effet, des études plus récentes, recommandent de démarrer le traitement à une dose intermédiaire faible de 1mg. La réponse attendue pourrait être perdue avec des doses trop importantes, ceci pouvant s'expliquer par le métabolisme lent de la mélatonine par les cytochromes 1A2. D'ailleurs, les réveils après l'endormissement isolément observés dans l'étude de Van Maanen pourraient être attribués à la dose trop élevée de mélatonine et ainsi évités en diminuant la dose. (24)

Les effets indésirables de la mélatonine sont considérés minimes. Il s'agit de maux de tête, d'étourdissement, de nausées, de somnolence, de diminution de la vigilance et de perturbation de l'humeur au lendemain de son administration. Sans qu'aucun cas n'ait été rapporté, il semblerait qu'une altération de la tolérance au glucose apparaisse à partir de 5mg de mélatonine. (23) (26) De la même façon, certains auteurs appellent à la prudence

quant à l'utilisation de la mélatonine chez les enfants en raison d'un supposé retard de la puberté, non démontré à ce jour. (27)

Outre la mélatonine, la lumière figure parmi les principaux synchroniseurs de notre horloge biologique. A ce propos, les patients atteints de syndrome de retard de phase, en se levant tard, ne bénéficient que d'une exposition réduite à la lumière matinale. Il est ainsi suggéré qu'une faible exposition à la lumière le matin contribue au développement du syndrome de retard de phase. A contrario, une forte exposition à la lumière le soir pourrait exacerber le syndrome de retard de phase. (22) L'idée est donc d'exposer le patient à une lumière de forte intensité le matin (technique de la luminothérapie) et de le placer dans un environnement peu lumineux le soir. (Figure 5 : Comparaison du cycle circadien normal et du syndrome de retard de phase avant et après traitement D'après (5))

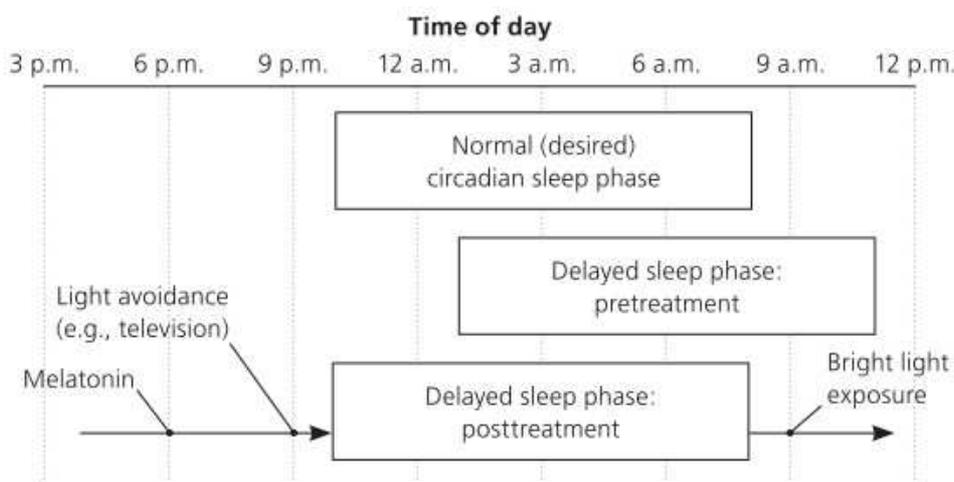


Figure 5 : Comparaison du cycle circadien normal et du syndrome de retard de phase avant et après traitement. La mélatonine, l'éviction de la lumière avant le coucher et la luminothérapie après le réveil avancent la période de sommeil à l'heure souhaitée. D'après (5)

La luminothérapie conduit à la diminution de la latence d'endormissement et à un horaire d'endormissement plus précoce. Cependant, les effets obtenus par la mélatonine sur ces mêmes paramètres sont plus forts et plus nombreux. La mélatonine augmente, de plus, le temps de sommeil total. Les effets non rapportés avec la luminothérapie sont-ils dus au fait que trente minutes d'exposition ne sont pas suffisantes ? Cette étude n'a pas trouvé d'effet une fois la période de traitement achevée. Sans doute était-elle trop courte. (24) Les effets

de la mélatonine et de la lumbinothérapie étant directs, il semblerait qu'une période prolongée de traitement soit nécessaire pour réduire les symptômes chroniques. (28)

Lorsque les mesures non pharmacologiques ne suffisent pas à rétablir le rythme circadien, la mélatonine et la lumbinothérapie sont bel et bien des traitements efficaces. Généralement bien tolérés, ils apparaissent comme une alternative intéressante aux hypnotiques dont l'usage plus délicat n'a fait preuve ni d'efficacité, ni d'une tolérance acceptable. Toutefois, des incertitudes subsistent sur les paramètres optimaux d'utilisation : dosage, intensité lumineuse, durée de traitement,... De nombreuses études paraissent afin d'établir un consensus sur leurs modalités d'utilisation. Il est à souligner que la lumbinothérapie se heurte à une faible observance car elle est chronophage et peut ainsi être source de découragement.

Tableau II : Comparatif d'études portant sur l'utilisation de la mélatonine et/ou de la lumphothérapie dans le syndrome de retard de phase

Etudes	(25)	(28)	(24)
Objectifs	Etude de l'efficacité de la mélatonine administrée à différents temps et dosages dans le syndrome de retard de phase	Etude à court et long termes des effets de la mélatonine et de la lumphothérapie sur des mesures subjectives et objectives du sommeil et les fonctions cognitives	Comparaison des effets de la mélatonine, de la lumphothérapie et d'un placebo de la mélatonine sur le syndrome de retard de phase
Population	Adultes : 22 à 42 ans, âge moyen : 28,15 ans. N=13	Adolescents et jeunes adultes : 16 à 25 ans. N=40	Enfants : 7 à 12 ans, âge moyen : 10 ans N=84
Méthodes	Traitement de 4 semaines : mélatonine contre placebo	Traitement de 2 semaines : lumière placebo + médicament placebo ou lumière placebo + mélatonine ou lumphothérapie + médicament placebo ou lumphothérapie + mélatonine Traitement de 3 mois : pas de traitement ou lumphothérapie + mélatonine	Traitement de 3 ou 4 semaines : mélatonine ou son placebo ou lumphothérapie
	Etude randomisée en double aveugle	Traitement de 2 semaines : randomisé en double aveugle. Traitement de 3 mois : randomisé, pas en double aveugle	Etude randomisée. Randomisée en double aveugle pour mélatonine/placebo
Mélatonine	0,3mg ou 3mg. Prise entre 1,5 à 6,5 heures avant le DLMO déterminé pour le patient (entre 15h et 19h30).	3mg LI. Prise 12h après l'initiation de la lumphothérapie mais avant 20h.	3mg LI. Prise à 19h.

Etudes	(25)	(28)	(24)
Luminothérapie	-	30 à 45 minutes, immédiatement après le réveil	Lumière bleue/verte, 500nm, 8000lux. 30 min entre 6h et 8h du matin
Résultats	<p>Corrélation entre l'heure d'administration de la mélatonine et l'ampleur de l'avance de phase. Plus la prise est précoce, plus l'avance de phase est importante.</p> <p>La mélatonine crée une avance de phase mais pas de différence significative entre l'ampleur de l'avance de phase et la dose de mélatonine administrée.</p>	<p>Après 2 semaines : amélioration des mesures subjectives du sommeil, de la fatigue et des performances cognitives quelque soit le groupe.</p> <p>Après 3 mois : effets positifs sur ces mêmes paramètres. Maintien dans le temps des effets positifs obtenus par luminothérapie + mélatonine.</p>	<p>Effets significatifs de la mélatonine sur le délai et l'heure d'endormissement, le temps total de sommeil et le DLMO. Cependant, présence de réveil(s).</p> <p>Effets significatifs de la luminothérapie sur l'heure d'endormissement. Même si des effets sur la latence et l'heure d'endormissement sont retrouvés, ils sont moins marqués qu'avec la mélatonine. Pas d'effet durable dans le temps pour la mélatonine et la luminothérapie. Leurs effets sont directs. Il faudrait sûrement une durée de traitement plus importante.</p>
Conclusion	Les faible et fort dosages de mélatonine avancent le rythme circadien. L'ampleur de l'avance de phase est dépendante de l'heure d'administration de la mélatonine.	A court terme : amélioration des mesures subjectives du sommeil, de la fatigue et des performances cognitives mais disparition des effets après l'arrêt du traitement. Un traitement prolongé permet de maintenir les effets positifs obtenus par luminothérapie + mélatonine plus durablement.	Effets positifs de la mélatonine et de la luminothérapie sur plusieurs paramètres du sommeil. Effets plus importants obtenus avec la mélatonine qui devrait être privilégiée.

DLMO : *Dim light melatonin onset* ; LI : libération immédiate ; LP : libération prolongée

1.4. Troubles du sommeil extrinsèques les plus représentés dans l'enfance et leurs traitements

1.4.1. Syndrome de l'apnée obstructive du sommeil

1.4.1.1. Présentation

Le syndrome de l'apnée obstructive (SAO) du sommeil est classé parmi les troubles en relation avec la respiration de l'ICSD-3.

Il s'agit d'une obstruction des voies respiratoires entraînant une perturbation de la ventilation et du sommeil, malgré les efforts respiratoires de l'enfant. La respiration est habituellement bruyante et marquée de pauses respiratoires. Pour optimiser cette dernière, l'enfant peut adopter des positions inhabituelles telles que le cou en hyperextension, assis la bouche ouverte,... Les ronflements sont fréquents et sans doute le symptôme le plus important. Des céphalées matinales et une somnolence diurne peuvent être observées. La prévalence est de 1 à 5%, avec une part non négligeable de sujets en surpoids ou obèses. Chez les enfants, le SAO est le plus souvent dû au volume excessif des amygdales et des adénoïdes qui interfère alors avec le passage de l'air. (5) Chez d'autres sujets, une anomalie de la morphologie cranofaciale est responsable. (29)

1.4.1.2. Prise en charge

En l'absence de traitement, l'enfant est plus sujet aux troubles du comportement et de l'apprentissage mais également aux retards du développement et aux pathologies cardiovasculaires (hypertension pulmonaire et hypertrophie du ventricule droit). Le traitement dépend de l'étiologie du SAO. En lien avec le gonflement des amygdales et des adénoïdes, l'amygdalectomie et/ou adénoïdectomie constitue, selon l'*American Academy of Pediatrics*, la première ligne de traitement. La plupart des patients y répond favorablement. En cas de symptômes résiduels, le médecin peut prescrire un appareil pour ventilation à pression positive continue. L'air est insufflé continuellement et permet de maintenir ouverte les voies respiratoires. Le port d'un masque toute la nuit peut représenter un facteur limitant la

compliance au traitement. Si le SAO est causé par l'étroitesse du visage, une expansion maxillaire orthodontique avec des appareils et prothèses peut être exécutée. La morphologie atypique du crâne peut être corrigée chirurgicalement. Pour les enfants souffrant de surpoids et/ou d'obésité le suivi des mesures hygiéno-diététiques est de mise afin de perdre du poids.
(30)

1.4.2. Syndrome des jambes sans repos

1.4.2.1. Présentation

Le syndrome des jambes sans repos entre dans la catégorie des troubles en relation avec le mouvement de l'ICSD-3. La prévalence est estimée à 2%.

Le syndrome des jambes sans repos est une sensation déplaisante due à l'envie irrésistible de bouger ses jambes. Les désagréments ressentis sont à type de fourmillements et de picotements. Il survient surtout en soirée (caractère vespéral). Le repos empire les symptômes alors que le mouvement les soulage. Contrairement aux adultes qui décrivent bien ces symptômes, les enfants n'expriment pas toujours bien ces signes. On retrouve plutôt chez eux de l'agitation, une résistance pour aller se coucher et des difficultés pour s'endormir. Chez ces enfants, le syndrome est associé aux troubles du comportement et de l'humeur. Les patients atteints de TDAH sont davantage concernés. L'estimation des enfants et adolescents présentant un syndrome des jambes sans repos et les critères diagnostiques d'un TDAH est de un pour cinq.
(7)

L'étiologie n'est pas toujours clairement définie mais certains facteurs sont rapportés de façon certaine. L'exploration génétique a permis de réparer des anomalies chromosomiques en lien avec la pathologie, avec une composante familiale importante. La carence martiale associée à un dysfonctionnement de la voie dopaminergique joue également un rôle dans la mise en place de la pathologie. L'exacerbation des symptômes est imputable à certains facteurs tels que l'activité physique insuffisante ou inadaptée, la caféine, la nicotine, les antihistaminiques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les antidépresseurs tricycliques.

1.4.2.2. Prise en charge

Communément à tous les troubles du sommeil, l'hygiène du sommeil est primordiale, le manque de sommeil aggravant la symptomatologie. La pratique d'une activité physique régulière est recommandée. L'éviction des facteurs aggravants (caféine, nicotine,...) est de mise.

S'il s'avère qu'il existe une carence martiale, diagnostiquée par un faible taux de ferritine, une supplémentation en fer est mise en place.

Les traitements médicamenteux sont peu décrits chez les enfants. (5) Les possibilités thérapeutiques admises chez les adultes (agonistes dopaminergiques, antiépileptiques, opioïdes,...) sont bien plus réduites en pédiatrie. L'usage d'un médicament est approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) et généralement bien toléré chez les enfants âgés d'au moins trois ans. Il s'agit de l'antiépileptique gabapentine. (31)

Cette première partie, outre enseigner les notions élémentaires de ce qui est attendu d'un bon sommeil, dresse de manière non exhaustive la liste des principaux troubles du sommeil retrouvés dans la population pédiatrique. Maîtrisant les caractéristiques de ces derniers, il est plus aisé de les appréhender lorsqu'ils sont en lien avec une pathologie annexe. Les troubles psychiatriques, dont font partie les TSA, sont particulièrement enclins à l'altération du sommeil. Si la nature de ces troubles du sommeil diffère peu de ceux retrouvés chez les individus sains, leur étiologie et leur prise en charge présentent des spécificités. Il sera question dans la partie suivante d'aborder les tenants et les aboutissants du sommeil chez les enfants souffrant de TSA.

2. Le sommeil dans une population spécifique : les enfants atteints de troubles du spectre autistique (TSA)

2.1. Généralités sur les TSA

Le terme autisme dérive du grec « *autos* », signifiant « soi-même ». Il fut employé en 1911 par le psychiatre Bleuler en référence à la rupture d'avec la réalité et le retrait sur le monde intérieur observés chez les patients adultes schizophrènes. En 1943, le psychiatre Kanner est le premier à décrire l'autisme comme une affection infantile précoce. L'autisme est un trouble neurodéveloppemental dont l'origine allie facteurs génétiques et environnementaux. Il se décline en différentes formes cliniques selon les individus. La Classification internationale des maladies (CIM-10) désigne l'autisme comme trouble envahissant du développement (TED). Dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V) (32), ce terme est remplacé par trouble du spectre autistique, faisant ainsi référence à la grande hétérogénéité clinique. Dans ce dernier, les TSA regroupent :

- le trouble autistique
- le syndrome d'Asperger
- le trouble désintégréatif de l'enfance
- les TED non spécifiques.

Dans cet exposé, le terme TSA répond à la définition du DSM-V qui est celle la plus utilisée en pratique.

La prévalence des TSA est de 1% avec environ 700 000 personnes atteintes en France. Le sex-ratio est de quatre garçons pour une fille. Le diagnostic repose sur la clinique. Les premiers signes apparaissent entre 18 et 36 mois et les troubles persistent à l'âge adulte.

Les TSA sont caractérisés par deux types de déficit :

- anomalie de la communication verbale et non verbale et des interactions sociales
- caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts et des activités. (9)

La diversité des formes cliniques résulte de la multitude et de la sévérité des troubles mais également des comorbidités associées. Parmi les anomalies cliniques accompagnant les TSA sont retrouvées :

- les pathologies génétiques : syndrome de Rett, syndrome de l’X fragile, sclérose tubéreuse de Bourneville. Bien que rares, elles sont plus fréquentes que dans la population générale.
- l’épilepsie
- la déficience intellectuelle : attention à ne pas faire un rapprochement systématique entre autisme et déficience intellectuelle. 30% des patients souffrant de TSA ne présentent pas ce type de déficit.
- les troubles de l’apprentissage : ils peuvent toucher différents domaines (la parole, l’écriture, la praxie, l’attention)
- les troubles psychiatriques : trouble anxieux, trouble obsessionnel compulsif, trouble de l’humeur, TDAH, trouble dépressif,...
- les troubles de sommeil. (33)

Face à la multitude et la complexité des symptômes des TSA dans la population pédiatrique, une prise en charge dans une structure dédiée s’impose. Elle doit être adaptée, multidisciplinaire et la plus précoce possible. Les approches comportementales et éducationnelles sont à privilégier en première intention. Elles ne sont cependant pas toujours suffisantes et requièrent ainsi un traitement médicamenteux. A ce jour, il n’existe pas de réponse pharmacologique curative aux symptômes centraux des TSA. En revanche, les médicaments peuvent s’avérer utiles et efficaces dans l’amélioration des comportements problématiques annexes tels que décrits ci-dessous :

- antipsychotiques atypiques : ils sont utilisés en cas d’hétéro et d’auto agressivité sévère. Seule la rispéridone a l’AMM dans les troubles du comportement en cas de syndrome autistique. Elle est également efficace sur les comportements répétitifs. L’aripiprazole et l’olanzapine ont fait l’objet de moins d’études. Malgré la sédation et la prise de poids notable, la tolérance des antipsychotiques atypiques semble acceptable dans cette population.
- inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : ils sont employés en cas d’épisode dépressif caractérisé mais aussi, avec une efficacité limitée, pour diminuer les comportements répétitifs. Ils peuvent être la cause d’insomnies.

- psychostimulants : le méthylphénidate améliore les TDAH. Il peut occasionner des troubles du sommeil.
- mélatonine : elle est prescrite dans les troubles du sommeil qui peuvent être de différents types (difficultés d'endormissement, réveils nocturnes,...). Elle est globalement bien tolérée.

Ces médicaments sont employés à la dose minimale efficace et sur un temps le plus court possible. Considérant le faible nombre d'études réalisées chez l'enfant et le peu d'AMM, le clinicien choisira autant que possible une molécule ayant déjà fait l'objet d'études de niveau de preuve suffisant dans l'indication recherchée. (9) (34)

Les troubles du sommeil figurent parmi les plaintes les plus fréquemment rapportées chez les individus autistes. Leurs répercussions sur de nombreux paramètres sont telles qu'il est essentiel de les appréhender et de proposer une prise en charge adaptée et individualisée.

2.2. Troubles du sommeil

2.2.1. Problématique

Les troubles du sommeil sont retrouvés chez 50 à 80% des enfants présentant un TSA, contre 9 à 50% dans la population générale. (10) Ils sont définis selon les critères renseignés dans les manuels référents tels que l'ICSD et le DSM-V. Ils ne sont pas à négliger car ils ont un retentissement important sur le quotidien non seulement de l'enfant, mais aussi de sa famille. Ils sont responsables de répercussions comportementales diurnes avec une agressivité exacerbée, des conséquences négatives sur l'apprentissage, le développement psychoaffectif et les relations sociales. Les parents déclarent ressentir plus de stress, de fatigue, un sommeil de moindre qualité.

2.2.2. Diagnostic

Les troubles du sommeil apparaissent généralement chez le nourrisson avant l'âge de 18 mois. Ils peuvent d'ailleurs être évocateurs d'un TSA lorsqu'ils sont associés à d'autres éléments cliniques tels que des symptômes moteurs et un retard de développement. (6)

Le diagnostic des troubles du sommeil repose sur de nombreux paramètres. Il est classiquement divisé selon deux catégories : les mesures subjectives et objectives.

L'interrogatoire et les questionnaires sont des méthodes subjectives d'évaluation du sommeil. Parmi ces questionnaires peut être cité le questionnaire des habitudes de sommeil de l'enfant (*Children's Sleep Habits Questionnaire*, CSHQ) qui est actuellement le plus largement utilisé. Celui-ci peut aussi bien s'appliquer aux enfants présentant un développement normal qu'aux enfants atteints de TSA. Il est adapté aux enfants âgés de 4 à 10 ans. Les items, complétés par les parents, traitent de la résistance pour aller au lit, du délai d'endormissement, de la durée du sommeil, de l'anxiété vis-à-vis du sommeil, des réveils nocturnes, des parasomnies, des troubles respiratoires pendant le sommeil et de la somnolence diurne. (35) Quant aux enfants âgés de 11 à 15 ans, ils peuvent eux-mêmes remplir l'échelle pédiatrique de somnolence diurne (*Pediatric Daytime Sleepiness Scale*, PDSS) (Annexe 2). Le score, calculé d'après la réponse aux huit questions, permet de déterminer s'il existe une somnolence anormale. (36) Les parents sont également fortement encouragés à se servir d'un agenda du sommeil. (Annexe 1) Bien qu'il n'y ait pas de recommandations claires sur la durée de la tenue de cet agenda, un minimum de quatorze jours serait requis pour son interprétation correcte. (35)

Les mesures objectives sont évaluées grâce à diverses technologies. La polysomnographie est l'examen de référence bien qu'elle reste peu indiquée dans les insomnies non compliquées. En plus de son coût, elle est difficilement tolérée par certains enfants souffrant de TSA, notamment chez ceux présentant une hypersensibilité tactile. De surcroît, sa réalisation dans un environnement inconnu peut représenter une source d'anxiété. Une désensibilisation préalable peut être envisagée. La vidéosomnographie, elle, se déroule au domicile du patient. L'enregistrement vidéo permet de recueillir des données sur les états de veille-sommeil, la fréquence et la durée des réveils nocturnes et les interactions parents-enfant au moment du coucher. Moins contraignante et moins anxiogène, l'actigraphie constitue l'alternative la plus couramment utilisée, même si elle n'est pas aussi informative sur la structure et l'organisation du sommeil.

L'établissement d'un diagnostic le plus précis possible nécessite la combinaison de plusieurs méthodes d'évaluation. Ce point est d'autant plus vrai que les troubles propres à l'autisme tels que les difficultés de communication peuvent parfois rendre le diagnostic plus ardu.

2.2.3. Typologie des troubles du sommeil rencontrés

L'insomnie est un trouble du sommeil très fréquemment retrouvé chez les enfants atteints de TSA. Il est relevé une augmentation de la latence d'endormissement, des réveils nocturnes, une diminution du temps de sommeil, de la résistance pour aller au lit et un sommeil de moins bonne qualité. En définir la cause exacte est complexe puisque, spécialement chez les enfants autistes, de nombreux facteurs peuvent simultanément contribuer à l'insomnie. Parmi ces facteurs sont retrouvés :

- l'insomnie comportementale dans ses deux volets : *sleep-onset association type* et *limit-setting type*. Ceci est à mettre en relation avec la plus grande difficulté pour ces enfants à contrôler leurs émotions et leur anxiété naissante face à la séparation. De plus, chez certains, la compréhension des directives de leurs parents peut être entravée par leurs troubles de la communication.
- les perturbations du rythme circadien avec le syndrome de retard de phase et l'irrégularité des cycles veille-sommeil. Les anomalies du métabolisme de la mélatonine sont fortement impliquées.
- les troubles du sommeil paradoxal. Durant le sommeil paradoxal, les enfants manifestent des cris, des mouvements brutaux des bras et des jambes. Quand ceux-ci ont la capacité de s'exprimer verbalement, ils relatent souvent un rêve terrible au cours duquel leur propre personne ou leurs proches sont poursuivis ou attaqués par un intrus. Un lien a été établi entre la survenue de ces troubles et la prise de psychotropes altérant le sommeil paradoxal, tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, fréquemment utilisés chez ces patients.

L'insomnie peut aussi résulter de la coexistence d'autres affections médicales. Dans ces conditions, selon les études, l'insomnie n'est pas toujours retrouvée avec une prévalence plus importante par rapport à la population générale mais il est essentiel de détecter ces comorbidités, même s'il est moins aisé pour ces enfants de communiquer sur leur douleur et leur inconfort. En effet, leur prise en charge contribue à améliorer le sommeil. Ces comorbidités modifiant la qualité et la quantité de sommeil sont :

- les troubles en relation avec la respiration dont le syndrome d'apnée obstructive.
- les troubles en relation avec le mouvement. Il peut être cité le syndrome des jambes sans repos et le trouble du mouvement des membres périodiques. Celui-ci

correspond à la répétition stéréotypée de mouvements des membres pendant le sommeil.

- les TDAH, l'anxiété ou la dépression, avec l'influence des médicaments prescrits pour traiter ces troubles et interférant avec le sommeil.
- le reflux gastro-œsophagien, l'eczéma,... (10) (36)

2.3. Etiologies des troubles du sommeil

L'étiologie des troubles du sommeil chez les enfants atteints de TSA n'est pas totalement élucidée, bien que de nombreuses pistes sérieuses soient déjà formulées. Ces troubles du sommeil sont le résultat d'interactions complexes, plus ou moins bidirectionnelles et loin d'être parfaitement comprises, de facteurs biologiques, génétiques, psychologiques, sociaux et environnementaux. Trois grandes explications sont discutées selon lesquelles les troubles du sommeil sont [1] la conséquence d'anomalies neurobiologiques et génétiques, [2] intrinsèques au phénotype clinique de la pathologie autistique et/ou [3] influencés par des comorbidités médicales psychiatriques. (37) (Figure 6 : Etiologies des troubles du sommeil dans les troubles du spectre autistique (TSA))

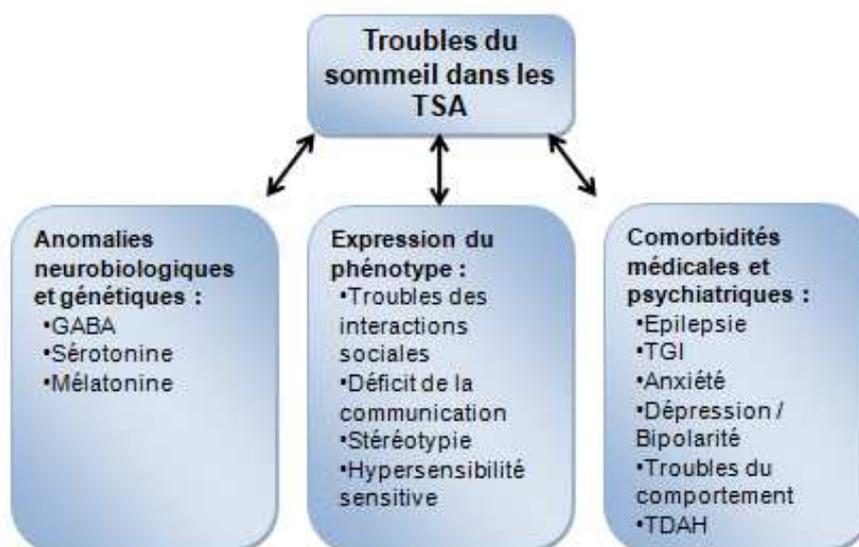


Figure 6 : Etiologies des troubles du sommeil dans les troubles du spectre autistique (TSA)

2.3.1. Origines neurobiologiques et génétiques

2.3.1.3. Anomalies de la voie GABAergique

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (SNC). Son expression anormale interfère avec sa fonction inhibitrice, ceci étant présumé perturber le sommeil.

3 à 4% des individus présentant un TSA ont une duplication chromosomique dans la région proximale du chromosome 15. Cette duplication représente l'anomalie chromosomique la plus représentée chez ces patients. Elle incite à proposer l'existence de facteurs de susceptibilité génétiques de l'autisme dans cette région 15q11-q13. Trois gènes y sont notamment retrouvés : GABRA5, GABRB3 et GABRG3, codant respectivement pour les sous-unités $\alpha 5$, $\beta 3$ et $\gamma 3$ du récepteur GABA-A.

Le récepteur GABA-A est un canal ionique inhibiteur. Pentamérique, il associe cinq sous-unités parmi les dix-huit unités polypeptidiques existantes chez les mammifères. Lorsque le GABA s'y fixe, l'entrée d'ions chlore entraîne l'hyperpolarisation de la membrane, diminuant ainsi l'excitabilité électrique du neurone postsynaptique.

Les altérations chromosomiques de la région 15q pourraient altérer la structure des récepteurs GABA-A, porteurs de certaines sous-unités. Il en résulterait une moindre sensibilité au GABA chez certains individus et une sensibilité augmentée par réponse compensatoire chez d'autres. (38)

Dans son étude, Buhr *et al.* a établi un possible lien entre la mutation R192H au niveau du gène codant pour la sous-unité $\beta 3$ du récepteur GABA-A et l'insomnie chez des individus chez qui l'insomnie présente un caractère familial héréditaire. La mutation pourrait modifier les propriétés d'expression du GABA. (39) D'autre part, de rares variants dans le gène qui code la sous-unité $\alpha 5$ du récepteur GABA-A ont été identifiés chez les patients atteints de TSA. La réduction de la fonction de ces récepteurs pourrait contribuer à la physiopathologie de l'autisme et être impliquée dans les troubles du cycle veille-sommeil. (40)

Le GABA influençant d'autres voies neuronales (glutaminoergique, sérotoninoergique,...), celles-ci peuvent à leur tour être altérées s'il existe des anomalies de la voie GABAergique. Des troubles du sommeil peuvent donc en découler.

2.3.1.4. Anomalies de la voie sérotoninoergique

La sérotonine est un neurotransmetteur dérivé de l'acide aminé essentiel tryptophane. Elle est retrouvée au niveau du SNC, des cellules entérochromaffines et des plaquettes sanguines. Bien connue en tant que modulateur de l'humeur, elle détient également d'autres propriétés dont celle de réguler le rythme circadien. Il semblerait notamment que la sérotonine favorise l'éveil et inhibe le sommeil paradoxal (*REM sleep*).

Plusieurs anomalies centrales et périphériques relatives à ce neurotransmetteur ont été rapportées chez les individus présentant un TSA. Elles interviennent à différentes étapes du système sérotoninoergique. (41)

Le premier constat est que, parmi les individus souffrant d'autisme, 29% présentent une hypersérotoninémie. La sérotoninémie suit une répartition bimodale avec environ la moitié ayant une sérotoninémie normale et l'autre moitié ayant une sérotoninémie élevée. (42)

La recapture de la sérotonine est médiée par les transporteurs SERT. Situés sur le neurone présynaptique, ils sont d'ailleurs la cible des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Les transporteurs SERT sont codés par le gène SLC6A4 dont l'emplacement chromosomique se trouve au locus 17q11.2-21. Le polymorphisme génétique repéré pour ce gène a maintes fois été associé à l'autisme et à certains symptômes typiques de la maladie. Plusieurs études rapportent des altérations du transport de la sérotonine avec une diminution de ces transporteurs au niveau cérébral pour certaines (43) et une augmentation de leur activité catalytique pour d'autres. (44) L'altération de l'expression de SERT peut aussi résulter d'un polymorphisme communément retrouvé chez les patients atteints de TSA dans la région 5' de régulation du transporteur (5-HTTLPR). D'ailleurs, un polymorphisme de type insertion/délétion dans cette région 5-HTTLPR est retrouvé chez des individus souffrant d'insomnies chroniques (45), dressant l'hypothèse d'un lien entre anomalie du système sérotoninoergique et troubles du sommeil chez les patients souffrant de TSA.

La dégradation de la sérotonine est assurée par la monoamine oxydase de type A (MAOA). Un allèle du gène codant pour la MAOA est surreprésenté chez les patients souffrant de TSA et préférentiellement chez les garçons. Il en résulte une faible activité catabolique de cette enzyme. (46)

De par son rôle dans la régulation du rythme circadien, les perturbations du système sérotoninergique entraînent des répercussions sur le sommeil des enfants souffrant de TSA. La sérotonine influence également le sommeil par le biais de la mélatonine dont c'est un précurseur direct, comme nous le décrivons dans le paragraphe suivant.

2.3.1.5. Anomalies de la voie de synthèse de la mélatonine

2.3.1.5.1. Physiologie de la mélatonine

La mélatonine, ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine, fut découverte fortuitement en 1958 par l'américain Aaron Lerner. Elle est la principale hormone sécrétée par la glande pinéale, appartenant à l'épithalamus. Outre les pinéalocytes, d'autres sources extrapinéales participent de façon moindre à sa synthèse : les cellules sanguines, les cellules de la rétine, de l'intestin, des reins, du foie, de la thyroïde,...

La synthèse de la mélatonine se fait à partir de la sérotonine. La sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine, est transformée en N-acétylsérotonine par l'action d'une enzyme : l'arylalkylamine N-acétyl transférase (AA-NAT). La N-acétylsérotonine subit ensuite une méthylation par l'acétylsérotonine O-méthyltransférase (ASMT) pour donner la mélatonine. (Figure 7 : Biosynthèse de la mélatonine)



Figure 7 : Biosynthèse de la mélatonine

La sécrétion de la mélatonine suit le rythme circadien. Les concentrations plasmatiques sont faibles en journée et élevées la nuit, avec un pic de sécrétion obtenu aux alentours de deux heures du matin. Ce rythme circadien est dicté par les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus, qui constituent l'horloge biologique centrale de notre organisme. Le rythme de cette horloge interne est influencé par les synchroniseurs environnementaux, dont la lumière. Les photorécepteurs de la rétine captent l'intensité lumineuse et envoient un signal aux NSC. La lumière, et en particulier la lumière bleue, inhibe la sécrétion de mélatonine. Inversement, la baisse de l'intensité lumineuse déclenche la cascade de réactions conduisant à la production de mélatonine.

Une fois synthétisée, la mélatonine est relarguée dans la circulation systémique. Son action s'exerce là où sont situés ses récepteurs. Il existe trois types de récepteurs mélatoninergiques. Les récepteurs MT1 et MT2 (récepteurs couplés aux protéines G) possèdent une haute affinité pour la mélatonine, tandis que les MT3 sont des récepteurs de faible affinité. La demi-vie de la mélatonine est de trente minutes. Elle est essentiellement métabolisée dans le foie par les enzymes du groupe du cytochrome P450, majoritairement par le CYP1A2 et éventuellement par le CYP2C19. De ce fait, l'association concomitante avec des molécules inductrices ou inhibitrices de ces cytochromes est déconseillée. La 6-sulfatoxymélatonine (6-SM) est le principal métabolite urinaire obtenu. Il est inactif. Son dosage est utile à l'évaluation de la synthèse de mélatonine et est une aide au diagnostic de certaines pathologies.

La mélatonine assure la régulation du rythme circadien dont le rythme veille-sommeil et la température corporelle. Son rôle primordial dans la modulation du sommeil lui vaut d'être surnommée hormone du sommeil. Cependant, en raison de sa localisation et de la diversité

de ses sous-types de récepteurs, la mélatonine assure de nombreuses autres fonctions dont la modulation du tractus gastro-intestinal. Elle possède également des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, anti-apoptotiques et anticancéreuses. (47) (48)

2.3.1.5.2. Anomalies de la voie de synthèse de la mélatonine

La mélatonine est un modulateur essentiel du rythme circadien. Dans la pathologie autistique, ses dérégulations sont impliquées de façon certaine dans la physiopathologie des troubles du sommeil.

Il existe chez une proportion considérable d'individus souffrant de TSA, une diminution importante de l'excrétion nocturne et diurne de la 6-SM, reflet fidèle de la sécrétion de mélatonine. Ceci suggère donc un **déficit des productions nocturnes et diurnes de mélatonine** par la glande pinéale et ses sources extrapinéales. (47) (Figure 8 : Comparaison de l'excrétion urinaire nocturne de 6-sulfatoxymélatonine (6-SM) chez des enfants et adolescents contrôles et atteints de TSA ($\mu\text{g/h}$) D'après (49)) Il est d'ailleurs intéressant de noter que l'excrétion nocturne de 6-SM est significativement et négativement corrélée à la sévérité de certains troubles autistiques tels que la communication verbale, la sociabilité et l'usage répétitif des objets.

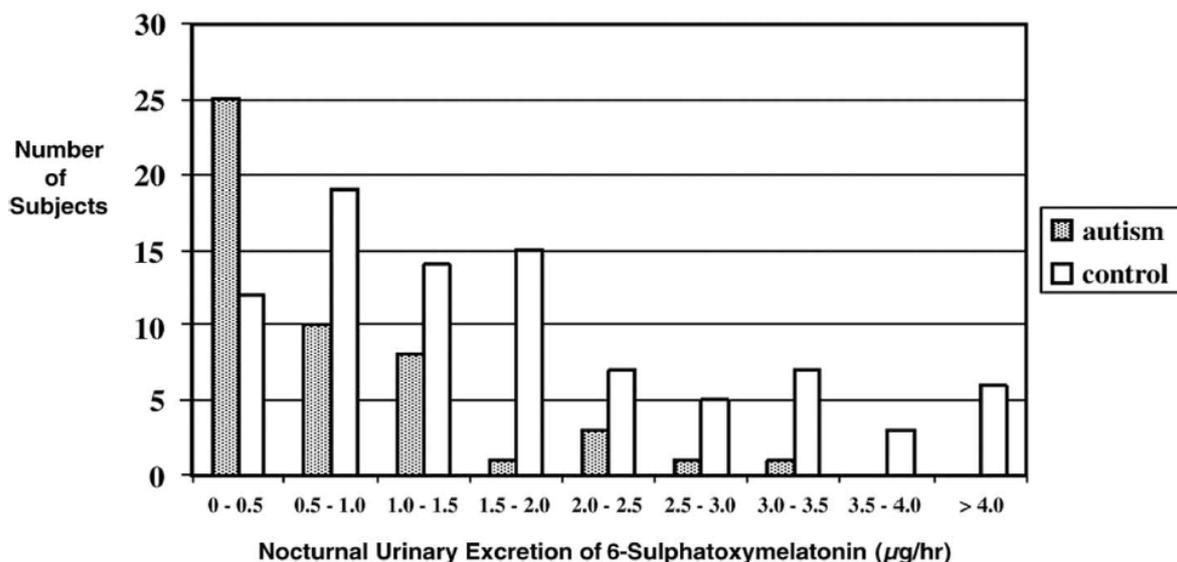


Figure 8 : Comparaison de l'excrétion urinaire nocturne de 6-sulfatoxymélatonine (6-SM) chez des enfants et adolescents contrôles et atteints de TSA ($\mu\text{g/h}$). La sécrétion

de 6-SM est considérablement plus faible chez les patients atteints de TSA que chez les patients contrôles. D'après (49)

L'hypersérotoninémie et la diminution de la mélatonine plasmatique ne sont presque qu'exclusivement documentées dans la pathologie autistique, bien que retrouvées mais bien moins prononcées chez les patients déficients intellectuels et atteints de TDAH. De ce constat est née l'hypothèse qu'il existe des anomalies de synthèse de la voie sérotonine-N-acétylsérotonine-mélatonine chez les individus atteints d'autisme. Dans leur étude, Pagan *et al.* ont exploré la voie de synthèse de la mélatonine, depuis son précurseur la sérotonine. (50) Ils ont mis en évidence une hypersérotoninémie, une augmentation de la N-acétylsérotonine plaquettaire et une diminution de la concentration plasmatique de mélatonine dans la population des patients souffrant de TSA, montrant ainsi la perturbation globale de ce système. Ces résultats sont également retrouvés chez les parents au premier degré et frères et sœurs non affectés par la maladie, suggérant une transmission génétique héréditaire. (Figure 9 : Exploration de la voie sérotonine-N-acétylsérotonine-mélatonine. D'après (50)) Dans cette même étude ont été évalués les troubles du sommeil. L'augmentation de la latence d'endormissement et les difficultés à maintenir le sommeil étaient significativement plus fréquentes chez les patients présentant un déficit en mélatonine par rapport à ceux présentant des taux normaux de mélatonine. (50)

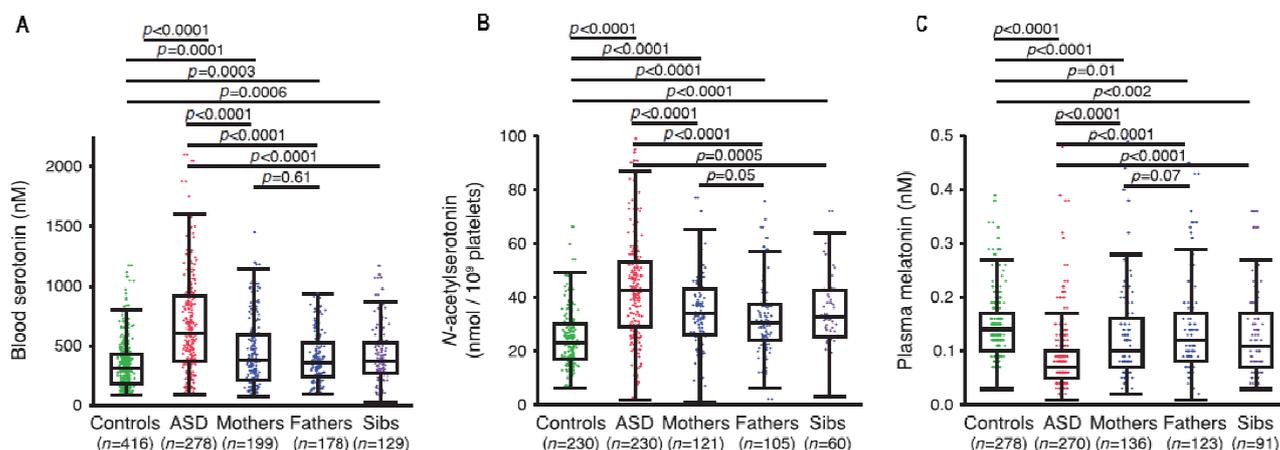


Figure 9 : Exploration de la voie sérotonine-N-acétylsérotonine-mélatonine. Les patients atteints d'autisme présentent une hypersérotoninémie, une augmentation de la N-acétylsérotonine et une diminution de la mélatonine plasmatique. Les mêmes résultats sont retrouvés de façon moins prononcée chez leurs parents au premier degré et frères et sœurs non affectés par la maladie. D'après (50)

Les perturbations de la voie de synthèse de la mélatonine peuvent être attribuées à la diminution de l'activité des deux enzymes impliquées dans sa biosynthèse : l'AA-NAT et l'ASMT. L'étude de ces deux dernières a permis de mettre en évidence des variants génétiques susceptibles de causer ces troubles. Certaines mutations des gènes codant pour l'ASMT sont significativement plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints de TSA. C'est notamment le cas de deux polymorphismes de nucléotide simple, rs4446909 et rs5989681, situés dans la région du promoteur. Ceux-ci sont associés à un plus faible niveau de transcription de l'ASMT ainsi qu'à une faible concentration plasmatique en mélatonine. (51) Cependant, la contribution des variants génétiques de l'AA-NAT et de l'ASMT ne semble pas suffisante pour expliquer à elle toute seule le déficit en mélatonine constaté chez les patients souffrant de TSA. En effet, la fréquence de ces variants reste faible et n'est pas toujours significativement différente entre les sujets autistes et les sujets contrôles. Il s'agirait plutôt de facteur de susceptibilité de la maladie.

Il semble que la protéine 14-3-3 intervienne également. Les protéines 14-3-3 sont des protéines chaperonnes ubiquitaires. La protéine 14-3-3 ζ en particulier forme un complexe dans les pinéaloctes avec l'AA-NAT et l'ASMT. Appelé « mélatoninosome », ce complexe est à visée stabilisatrice et activatrice. La protéine se lie à l'AA-NAT. En modulant le site de liaison de l'enzyme pour son substrat, l'affinité de l'AA-NAT pour son substrat est augmentée. Les propriétés catalytiques de l'enzyme sont alors améliorées. (52) Chez les patients atteints de TSA, la concentration de la protéine 14-3-3 dans les plaquettes et dans les pinéaloctes est fortement diminuée. De plus, il est observé une augmentation du micro-ARN miR-451, ayant pour fonction de réprimer la protéine. (53)

D'autre part, des mutations altérant les propriétés fonctionnelles des récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine ont été identifiées chez les individus diagnostiqués autistes. La mutation non-synonyme MT1-I149N portant sur le gène codant pour MT1 est par exemple associée à un endormissement retardé. Toutefois, les effets des variations des récepteurs de la mélatonine sur la pathologie autistique ne sont pas clairement significatifs et nécessitent davantage d'investigations. (54)

En résumé, les troubles du sommeil chez les patients souffrant de TSA ne résultent pas d'une unique étiologie. Ils émanent de l'interaction de plusieurs anomalies biologiques et génétiques, à caractère plus ou moins familial. L'intervention, à des périodes critiques du développement, de facteurs environnementaux pourrait elle aussi être impliquée. (47)

2.3.2. Appartenance au phénotype clinique des TSA

Dans cette hypothèse, les troubles du sommeil sont considérés intrinsèques à la pathologie autistique, telle une caractéristique essentielle. Il a été recherché dans une étude l'existence d'un lien entre sévérité des symptômes centraux de l'autisme (c'est-à-dire troubles des interactions sociales et de la communication et caractère restreint et répétitif des activités) et durée du temps de sommeil. (55) Il en est ressorti que plus le temps de sommeil est court, plus les symptômes centraux sont importants. En revanche, le temps de sommeil est positivement corrélé au quotient intellectuel.

Le déficit de communication peut représenter un obstacle au sommeil car il est souvent plus difficile pour ces enfants de bien intégrer les consignes de leurs parents pour aller se coucher.

Du fait de la stéréotypie retrouvée chez les patients, ceux-ci sont rapidement perturbés par des changements dans leur environnement et ainsi très attachés à la routine quotidienne. La mise en place d'un rituel du coucher est primordiale mais reste souvent difficile à mettre en place. Pourtant, ne pas y adhérer représente un risque de retard d'endormissement. (37)

56 à 70% des patients présentent une sensibilité exacerbée aux différents stimuli provenant de leur environnement, avec pour conséquence un état d'hyperexcitation. Cette hyperexcitation et cette hypervigilance provoquent un état d'éveil physiologique et augmentent ainsi le délai d'endormissement. Une étude a montré que les patients souffrant de TSA développant une réponse exacerbée aux signaux sensitifs sont particulièrement prédisposés aux troubles du sommeil. Ceci pourrait être associé à des troubles cognitifs tels que des pensées envahissantes et peurs vis-à-vis du sommeil, faisant persister l'état d'éveil et interférant de cette manière avec le processus d'endormissement. (56)

Il existe bien un lien entre symptômes centraux de l'autisme et troubles du sommeil. Toutefois, des investigations supplémentaires sont nécessaires car il est difficile de déterminer si les comportements typiques de l'autisme sont la cause ou la conséquence des troubles du sommeil rencontrés.

2.3.3. Comorbidités médicales et psychiatriques

Cette troisième théorie suggère que les troubles du sommeil rencontrés chez les enfants atteints de TSA ne sont pas propres à la maladie mais dépendants de ses comorbidités médicales et psychiatriques.

2.3.3.3. Comorbidités médicales

La maladie épileptique et les crises d'épilepsie font partie des comorbidités associées à l'autisme. Il semble que l'épilepsie et le sommeil interfèrent réciproquement l'un sur l'autre. En effet, tandis que les crises d'épilepsie perturbent l'architecture du sommeil, à l'inverse la privation de sommeil est plus susceptible d'induire des crises. (37)

D'autre part, les enfants souffrant de TSA sont sujets aux troubles gastro-intestinaux (TGI), dont les plus fréquents sont : la constipation, la constipation chronique, les diarrhées chroniques, l'alternance diarrhée-constipation et les douleurs et inconfort abdominaux. Souffrir de TGI augmenterait le risque de développer divers troubles du sommeil. Une étude a montré qu'il y a significativement plus de troubles du sommeil chez les enfants avec un diagnostic d'autisme et présentant des TGI que chez ceux n'ayant pas de TGI. (57) Une explication plausible consiste à dire que le sommeil se retrouve perturbé à cause de la douleur et du besoin de se lever pour aller aux toilettes. Souvenons-nous également que la mélatonine est en partie synthétisée par les cellules entérochromaffines. Elle régulerait la motilité intestinale en exerçant un effet soit inhibiteur soit excitateur sur les muscles intestinaux et diminuerait la réponse inflammatoire au niveau de l'intestin. Par conséquent, le faible taux de l'hormone du sommeil rencontré chez les patients souffrant de TSA pourrait contribuer aux problèmes de sommeil en perturbant la fonction intestinale. (58)

2.3.3.4. Comorbidités psychiatriques

Toujours en considérant l'indépendance des troubles du sommeil vis-à-vis de l'autisme, il se pourrait que les troubles du sommeil aggravent les symptômes psychiatriques associés et réciproquement que ces pathologies psychiatriques constituent un facteur de perturbation du sommeil.

Les TSA sont associés à un fort risque de développer de l'anxiété. 39,6% des jeunes patients souffrant de TSA sont hautement anxieux ou ont au moins un trouble anxieux. Chez les enfants présentant un développement normal, il existe un lien démontré entre anxiété et troubles du sommeil. Cette association serait aussi retrouvée chez les enfants atteints de TSA. Selon une étude, l'anxiété est positivement et significativement corrélée à tous les types de troubles du sommeil tels que la résistance pour aller au lit, la latence d'endormissement, les réveils nocturnes, l'anxiété relative au sommeil et le temps de sommeil. Le sentiment d'anxiété peut naître du phénomène d'hypersensibilité sensorielle. La résultante de ces deux éléments cliniques est un état d'hyperexcitation. La vigilance est perturbée en faveur de l'hypervigilance et de l'activation du système autonome. L'addition éventuelle de troubles cognitifs, se manifestant par l'inquiétude et la peur du sommeil, retarde le processus d'endormissement. Au fil du temps, l'insomnie peut s'installer. (56)

L'installation de l'insomnie peut s'accompagner du développement de symptômes dépressifs. Ces derniers sont fréquemment rapportés chez les patients atteints d'autisme, tout comme les troubles de l'humeur et les troubles bipolaires. Eux aussi sont associés à un état d'hypervigilance et à une activité cognitive excessive, reculant l'endormissement. (37)

Le duo troubles du sommeil-anxiété présage également des comportements difficiles au cours de la journée. En effet, un sommeil perturbé est associé à un niveau plus important d'agressivité, d'irritabilité, de problèmes affectifs et de non-respect des règles. Comme souvent, la relation entre sommeil et comportement est sûrement bidirectionnelle. (59) Dans leur étude, Park *et al.* évaluent la corrélation entre comorbidités psychopathologiques et troubles du sommeil chez des enfants souffrant de TSA et leurs frères et sœurs sains. Ils ont montré que les enfants souffrant de TSA et de troubles du sommeil étaient plus susceptibles d'adopter une mauvaise conduite comportementale que ceux n'ayant pas de difficultés pour dormir. (60)

Enfin, il est également diagnostiqué chez 30% des enfants souffrant de TSA un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Plusieurs études ont montré que les enfants atteints de TDAH présentent d'importants troubles du sommeil. Le mécanisme impliqué serait un allongement du temps d'endormissement provoqué par un état d'éveil, avec ici aussi, une chronicisation possible de l'insomnie. Les médicaments indiqués dans les TDAH peuvent également influencer négativement le sommeil. C'est notamment le cas du méthylphénidate, dont un des effets indésirables est l'insomnie. Que l'évaluation repose sur

des mesures subjectives ou objectives, cette molécule allonge le temps d'endormissement des enfants traités comparés aux enfants non traités. (61)

Pour résumer, l'altération du sommeil chez les enfants touchés par un syndrome autistique résulte de divers facteurs, plus ou moins intriqués les uns les autres. C'est notamment de cette complexité et de cette élucidation incomplète que découlent la délicate tâche de trouver la réponse thérapeutique la plus appropriée au profil de l'enfant.

2.4. Prise en charge

2.4.1. Hygiène du sommeil

L'hygiène du sommeil constitue un pré-requis incontournable au traitement des troubles du sommeil des enfants présentant un TSA. Les conseils sont globalement les mêmes que ceux prodigués dans la partie 1.2.3.1. Néanmoins, des adaptations sont à mettre en place et l'application de certains points mérite d'être plus soutenue. Ces modifications sont d'autant plus nécessaires que l'exécution des règles d'hygiène du sommeil relève davantage d'un défi dans cette population. (10) (62) (63)

Nous détaillerons ici les mesures plus spécifiques à l'autisme et celles devant être suivies avec encore plus de vigueur. Le programme d'éducation au sommeil peut être décomposé en quatre points :

- Les habitudes en journée. Les horaires du lever et des repas doivent être réguliers, y compris le week-end car ces enfants sont plus vulnérables aux modifications de leur rythme circadien. L'exposition à la lumière doit être favorisée.
- Les habitudes en soirée. Il s'agit d'éviter au maximum de stimuler l'enfant. L'exposition à la lumière de forte intensité est réduite.
- Fournir un environnement sécurisant, confortable et propice au sommeil. Certains patients atteints de TSA développent une hypersensibilité à divers stimuli : visuels, auditifs, sensoriels... Ainsi, l'ambiance de la chambre se veut la plus calme possible. L'intensité lumineuse est réduite voire idéalement nulle. En effet, même une faible

exposition à la lumière peut inhiber la sécrétion de mélatonine. Le choix de la literie, des oreillers, de la texture des draps et du pyjama peut avoir son importance. Les préférences de l'enfant à ce propos, si elles existent, sont donc à déterminer. Il se pourrait que les enfants atteints de TSA soient plus favorables à de fortes qu'à de faibles pressions. Les draps ou couettes lourdes seraient donc à privilégier. Cependant, à ce jour, les bénéfices restent anecdotiques puisque les études cliniques ne montrent pas d'amélioration significative sur les troubles du sommeil. (64)

- Créer une routine du coucher. Les activités nouvelles ou inattendues sont plus susceptibles de stimuler l'enfant et donc de perturber son sommeil. Par conséquent, il est judicieux de lui consacrer un rituel prévisible, calme et reposant, se déroulant toujours de la même manière et au même moment chaque soir. Le choix des activités est déterminé selon ce qui a pour habitude de calmer ou d'exciter l'enfant. Par exemple, le bain avant le coucher apaisera certains enfants alors qu'il en stimulera d'autres. La routine démarrera généralement quinze à trente minutes avant l'heure fixée du coucher et préférentiellement dans la chambre. Cet horaire doit être constant tout au long des sept jours de la semaine.

Bien qu'instaurer un cadre de sommeil ne soit pas toujours suffisant, les autres thérapies ont peu de chance de porter leurs fruits en l'absence de mesures d'hygiène du sommeil. Elles constituent donc une base fondamentale à toute thérapie de correction des troubles du sommeil des enfants atteints d'un TSA.

2.4.2. Thérapie comportementale

La thérapie comportementale est plutôt adaptée aux jeunes enfants de moins de cinq ans. Plusieurs méthodes existent et nécessitent d'être personnalisées selon l'enfant. La plupart ont déjà été citées précédemment en 1.3.1.2 (64) :

- *unmodified extinction*
- *graduated extinction*
- *positive routines* : instauration d'un rituel calme et constant avant le coucher. Les enfants souffrant d'autisme sont plus sensibles et attentifs aux signaux visuels qu'auditifs. L'élaboration d'un emploi du temps, associant un schéma à chaque étape de la routine peut donc être intéressante. Les étapes sont suivies au fur et à mesure

par l'enfant, comme illustré dans la Figure 10 : Programme visuel de la routine avant le coucher. D'après (63)

- *bedtime fading*
- restriction du temps passé au lit : consiste à calquer le temps passé au lit au temps réel de sommeil. Pour cela, l'enfant est couché plus tard, à l'heure à laquelle il est censé s'endormir.



Figure 10 : Programme visuel de la routine avant le coucher. Les enfants atteints de TSA sont plus susceptibles de réaliser quotidiennement et correctement la routine avant le coucher lorsque celle-ci est visuellement représentée. D'après (63)

Outre l'amélioration stricte du sommeil des enfants, les interventions comportementales semblent aussi améliorer leur comportement et leur qualité de vie sur le plan psychosocial. (65) Elles réduisent le stress des parents et confèrent à ces derniers la satisfaction d'un meilleur sommeil et d'une meilleure gestion du sommeil de leur enfant. Cependant, si l'efficacité de la thérapie comportementale ne fait aucun doute chez les enfants présentant un développement normal, elle reste à démontrer chez ceux présentant un TSA. Bien que peu d'études randomisées aient vu le jour dans cette population, aux vues des résultats intéressants récoltés, la thérapie comportementale figure parmi les options thérapeutiques de première ligne. (Tableau IV : Efficacité de différents traitements pharmacologiques en réponse à divers troubles du sommeil chez des enfants présentant un TSA. D'après (79))

2.4.3. Thérapie cognitivo-comportementale

La thérapie cognitivo-comportementale offre une plus large variété de techniques correctrices que la simple thérapie comportementale. Comme décrit en 1.2.3.2, elle vise à modifier les comportements et cognitions associés au trouble à corriger. Il s'agit de comprendre comment les pensées influencent le comportement. Le recours à la TCC est plus légitime chez les enfants plus âgés (scolarisés) et chez les adolescents. Leurs problèmes de sommeil sont plus complexes et constituent souvent une réponse physiologique à une émotion de type stress ou anxiété. Ainsi, leur maturité à ce stade est plus à même de les engager activement dans cette thérapie.

Elle a déjà fait ses preuves chez les enfants présentant un développement normal mais peu d'études ont vu le jour chez les enfants souffrant de TSA. Dans leur étude, Mc Crae *et al.* ont évalué l'effet de la TCC sur l'insomnie chez dix-sept enfants avec un diagnostic de TSA. Les enfants et leurs parents ont suivi huit séances de cinquante minutes, avec la présentation d'activités à mettre en place à la maison. Les sessions portaient sur différents modules dont l'hygiène du sommeil, la routine du coucher, l'éducation au rythme circadien, la gestion parentale, l'expression des angoisses et des peurs... Les résultats se sont montrés concluants en matière d'amélioration du sommeil chez les enfants et leurs parents. (66)

2.4.4. Mélatonine

La mélatonine est impliquée dans le neurodéveloppement et la régulation du rythme circadien dont fait partie l'alternance des cycles veille-sommeil. Les troubles du sommeil ne sont pas propres aux TSA. Cependant, si la production de mélatonine est normale ou faiblement altérée dans d'autres pathologies d'ordre psychiatrique, les études montrent une altération de la physiologie de l'hormone du sommeil avec de faibles concentrations nocturne et diurne dans la population autiste. De ces constats est née l'idée d'administrer à la population pédiatrique atteinte de TSA de la mélatonine exogène. Celle-ci correspond à une forme synthétique de la mélatonine endogène.

Objet de nombreuses études, la mélatonine est actuellement la molécule ayant le plus fait ses preuves dans les troubles du sommeil en lien avec les TSA en population pédiatrique. Différents protocoles, formes et dosages de mélatonine ont été employés sur des

échantillons plus ou moins grands. Selon les méthodes, les études ont permis de confirmer que la mélatonine améliore plusieurs paramètres relatifs au sommeil chez les enfants atteints de TSA dont la résistance pour aller au lit, la latence d'endormissement, l'efficacité du sommeil, le comportement diurne et les réveils nocturnes. (64)

Malgré le recours croissant à l'hormone du sommeil, plusieurs incertitudes persistent concernant ses modalités d'utilisation. Quels sont le dosage et la forme pharmaceutique offrant les meilleurs résultats ? Qu'en est-il de sa sécurité d'emploi ? Nous dressons ici l'état des lieux des connaissances et spécialités pharmaceutiques indiquées dans les troubles du sommeil chez les enfants atteints d'autisme.

2.4.4.1. Présentation et réglementation

La mélatonine exogène coexiste sous deux formes différentes sur le marché pharmaceutique :

- La mélatonine à libération immédiate (LI), très rapidement métabolisée, possède une demi-vie courte de trente minutes. Ainsi ses concentrations plasmatiques chutent rapidement dans la nuit. Elle permet donc uniquement de diminuer la latence d'endormissement.
- La mélatonine à libération prolongée (LP), en mimant la sécrétion endogène de l'hormone permet non seulement un endormissement plus rapide mais également un maintien du sommeil.

La dose est classiquement donnée 30 à 60 minutes avant le coucher. Si un trouble du rythme circadien est identifié, la mélatonine est plutôt prise dans l'après-midi ou 3-4 heures avant le coucher.

L'usage de la mélatonine est réglementé en France. Initialement inscrite sur la liste I, elle figure depuis 2011 sur la liste II des substances vénéneuses. (67) En 2015, un arrêté modifie l'exonération de la mélatonine, comme présenté ci-dessous :

NOM DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES Classées sur la liste I	FORMES PHARMACEUTIQUES ou voies d'administration	NON DIVISES en prise Concentration maximale % (en poids)	DIVISES en prise Doses limites par unité de prise (en grammes)	QUANTITE maximale de substance remise au public
Mélatonine	Voie orale		0,001	

En 2017, cet arrêté a été annulé par le Conseil d'Etat. (68) Actuellement, par décision administrative de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), la commercialisation de mélatonine dosée à moins de 2mg par dose journalière est autorisée et exonérée de la liste II des substances vénéneuses. Ces produits à base de mélatonine, non soumis à prescription médicale obligatoire, ont le statut de complément alimentaire. Ces derniers sont presque exclusivement constitués de mélatonine LI. A partir de 2mg par dose journalière, les produits à base de mélatonine obéissent à la réglementation des médicaments.

Les préparations magistrales de mélatonine, réalisées à partir des broyats de Circadin®, sont réservées aux patients ne pouvant recevoir cette spécialité. Elles contiennent de la mélatonine LI. Elles ne peuvent prétendre à un remboursement par l'Assurance maladie. (69)

A ce jour, deux médicaments sont prescrits par les cliniciens dans les troubles du sommeil des enfants souffrant de TSA. Il s'agit du Circadin®, faisant l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), et du Slenyto®, ayant récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM).

2.4.4.2. Circadin®

2.4.4.2.1. Circadin® dans le cadre de l'AMM

Le Circadin® est une formulation de mélatonine à libération prolongée, dosée à 2mg. Il dispose d'une AMM depuis 2007 dans le traitement à court terme, et en monothérapie, de l'insomnie primaire chez les patients de cinquante-cinq ans ou plus. Par comparaison aux formules à libération immédiate à demi-vie courte, la libération prolongée se rapproche davantage du profil de libération de la mélatonine endogène, en la délivrant lentement tout au long de la nuit. Ainsi, le Circadin® pallie la baisse physiologique de la sécrétion de mélatonine liée à l'âge et offre un sommeil de meilleure qualité tout en améliorant la vigilance matinale. Sa prise s'accompagne bien sûr de l'application des mesures classiques d'hygiène du sommeil.

Posologie :

Un comprimé de 2mg est pris une à deux heures avant le coucher et après les repas. Le traitement peut être poursuivi jusqu'à treize semaines. Pour conserver le bénéfice de la forme LP, les comprimés sont avalés entiers.

Tolérance :

Le Circadin® est doté d'une bonne sécurité d'emploi. Les effets indésirables rapportés sont bénins. Il présente deux avantages majeurs par rapport à bon nombre d'hypnotiques : il n'est recensé ni insomnie de rebond à l'arrêt du traitement, ni syndrome de sevrage.

Pharmacologie et pharmacocinétique :

S'agissant de la même molécule que la mélatonine endogène, le Circadin® présente les mêmes propriétés que cette dernière. (Voir 2.3.1.5.1)

Malgré son profil intéressant et sa bonne tolérance, aux vues des études cliniques disponibles, la Commission de la transparence a apprécié le Service médical rendu (SMR) et l'Amélioration du service médical rendu (ASMR) comme étant respectivement faible et absent. Son intérêt pourrait résider dans la limitation de la surconsommation de

benzodiazépines et apparentés. Ce médicament appartient à la liste II et peut être prescrit par tout médecin. Il n'est pas remboursé par la sécurité sociale.

2.4.4.2.2. Circadin® dans le cadre de la RTU

Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) a été accordée au Circadin® en juillet 2015 et est prolongée jusqu'au 1^{er} octobre 2021. La population concernée par cette RTU sont les enfants de 6 à 18 ans, traités pour un trouble du rythme veille-sommeil lié à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique.

Posologie :

Une dose de 4 à 6 mg par jour prise une heure avant le coucher et après les repas est recommandée. Afin d'obtenir la dose optimale, il est préconisé de procéder à une titration c'est-à-dire à une augmentation progressive de la dose en fonction de l'efficacité et de la tolérance. La titration est établie comme suit : 2mg/j pendant une semaine, puis 4mg/j pendant une semaine puis 6mg par jour. L'idéal est de prendre le comprimé en entier. Les comprimés faisant 8 mm, en cas de difficulté pour avaler, il est possible de les écraser mais l'intérêt de la libération prolongée est alors perdu.

Conditions de prescription et de délivrance, remboursement :

La prescription initiale est assurée par un psychiatre, neurologue ou pédiatre. Le renouvellement est autorisé par tout médecin. Dans le cadre de cette RTU, le Circadin® est pris en charge dans la limite d'un forfait annuel de 800€ par an. L'ordonnance porte la mention « Prescription sous Recommandation Temporaire d'Utilisation ».

A la date du 1^{er} juillet 2019, 867 patients sont rentrés dans cette RTU dont 731 répondaient aux critères d'inclusion. Parmi ces 731 patients, 659 (90,2%) présentaient des TSA. 70% des prescriptions correspondaient à une dose de 2 à 4 mg par jour. Les comprimés de Circadin® étaient pris entiers dans 74,6% des cas.

Au cours des six premiers mois de suivi, il a été constaté chez 80,8% des enfants une amélioration de la qualité de sommeil, et chez 63,6% une amélioration de l'état au lever. Passés ces six mois, 80% des enfants suivis sur une période de sept à quarante-trois mois ont vu leur sommeil s'améliorer.

L'évaluation du sommeil des patients repose sur ces deux questions posées par le médecin généraliste aux parents, lors de la consultation médicale :

- *Comment décririez-vous la qualité de sommeil de l'enfant ?*
 - Très bonne Bonne Correcte Mauvaise Très mauvaise

- *Comment décririez-vous l'état de l'enfant au lever ?*
 - Complètement alerte Alerté Correct Fatigué
 - Très fatigué

Parmi les effets indésirables déclarés, susceptibles d'être en rapport avec le traitement, et ayant causé son arrêt figuraient la fatigue, des diarrhées avec douleurs abdominales, des sensations vertigineuses et de l'agitation avec hyperphagie, attaque de panique et réveils nocturnes. Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté. (70)

Si les premières données cliniques de la RTU du Circadin® sont prometteuses, l'entièreté des informations collectées jusqu'au 1^{er} octobre 2021 permettra de se positionner sur son efficacité et sa tolérance. Cependant, sa présentation galénique est d'ores et déjà un inconvénient non négligeable pour certains patients. La taille des comprimés est un frein chez les sujets ayant des difficultés à avaler ou des troubles de la déglutition. Ceci est d'autant plus marqué que la RTU s'adresse à la population pédiatrique. Dans ce cas de figure, les comprimés peuvent être coupés ou écrasés mais le bénéfice de la forme LP est alors perdu. L'enfant est exposé à une moindre efficacité de son traitement.

2.4.4.3. Slenyto®

2.4.4.3.1. Mélatonine à court terme

Une récente étude conduite aux Etats-Unis et en Europe a évalué l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle galénique de mélatonine à libération prolongée (*pediatric-appropriate, prolonged-release melatonin mini-tablets*, PedPRM) chez les enfants et adolescents présentant un TSA. (71) Le PedPRM correspond en fait au Slenyto® et cette étude est l'une des études pivots de son AMM.

Le principal critère de jugement a été la variation du temps total de sommeil entre l'avant et l'après traitement. Le premier critère secondaire a été la latence d'endormissement par rapport aux valeurs initiales. Les mesures sont principalement effectuées grâce à l'agenda du sommeil et des siestes validé (complété par les parents ou le personnel soignant) et l'index composite de perturbation du sommeil (questionnaire rempli par les parents qui évalue la fréquence et la durée des troubles du sommeil).

L'étude recense 125 enfants âgés de 2 à 17,5 ans avec un TSA ou syndrome de Smith-Magenis, avec ou sans TDAH, chez lesquels les interventions comportementales n'ont pas fonctionné.

Avant le réel démarrage de l'étude, les enfants ont suivi quatre semaines d'hygiène du sommeil, sans traitement médicamenteux, puis deux semaines de pré-inclusion sous placebo, en simple aveugle. A l'issue de ces six semaines, 125 enfants présentaient toujours des troubles du sommeil et ont ainsi intégré l'étude. Durant les treize semaines de cette étude randomisée, en double aveugle contre placebo, les enfants ont reçu du PedPRM. La dose initiale de 2mg a été augmentée à 5mg si elle était jugée insuffisante au bout de trois semaines. (Figure 11 : Déroulement des deux études successives portant sur l'utilisation d'une nouvelle forme de mélatonine à libération prolongée (PedPRM) chez des enfants atteints de troubles du spectre autistique)

A l'issue des treize semaines de traitement, cette nouvelle formulation de mélatonine à libération prolongée est apparue plus efficace que le placebo pour :

- l'augmentation du temps de sommeil total (gain de 57,5 minutes contre 9,14min avec le placebo, p value(p)=0,034, taille de l'effet=0,43)
- la diminution de la latence d'endormissement (-39,6 minutes contre -12,5 minutes sous placebo, p =0,011, taille de l'effet=0,52)
- la durée de sommeil ininterrompu (77,9min avec le PedREM contre 25,4min sous placebo, p =0,052, taille de l'effet=0,41).

Les premiers résultats positifs ont été rapidement obtenus puis optimisés et maintenus au cours des treize semaines. Un réel gain de la durée de sommeil, principal critère de jugement de l'étude, est obtenu avec une différence ajustée PedPRM-placebo de 32,43 minutes. De plus, la diminution de la latence d'endormissement n'a pas eu pour répercussion

des réveils plus matinaux, contrairement à ce qui a été observé avec la mélatonine LI. Dans ces études, l'amélioration de la latence d'endormissement était plus grande que celle de la durée totale du temps de sommeil, donnant lieu à un réveil plus précoce. Il semblait juste se produire une avance de phase. Ici, avec le PedPRM, le gain de sommeil est plus important que la diminution de la latence d'endormissement.

Parmi les effets indésirables bénins et peu nombreux, seuls quelques maux de tête et somnolence diurne ont été relevés de manière plus importante dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. (71)

Cette étude confirme le potentiel thérapeutique et la bonne tolérance de la mélatonine dans la prise en charge des troubles du sommeil associés aux TSA dans la population pédiatrique. Si ces résultats sont prometteurs, leur maintien dans le temps nécessite d'être confirmé.

2.4.4.3.2. Mélatonine à long terme

Suite aux travaux concluants cités précédemment (71), l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la mélatonine dans le traitement des troubles du sommeil des enfants avec un TSA a cette fois-ci été entreprise sur le long terme. Les troubles du sommeil retentissant sur l'environnement familial de l'enfant, la qualité de vie des parents/des soignants a également été mesurée. Il s'agit de la seconde étude pivot de l'AMM du Slenyto®.

Cette étude prospective, en ouvert, a suivi pendant quatre-vingt-onze semaines les quatre-vingt-quinze sujets ayant terminé l'essai en double aveugle de treize semaines, ceux-ci étant âgés de 2 à 17 ans. Les posologies initiales de 2 et 5mg de la première étude ont été conservées. Après treize semaines, elles ont éventuellement été portées à 5 ou 10mg en cas d'amélioration non suffisante du sommeil, avec de nouveaux contrôles de l'efficacité à vingt-six et trente-neuf semaines. Une période de deux semaines de placebo en simple aveugle a ensuite succédé à la phase ouverte. Le suivi de ces patients a donc duré 2,2 ans au total. (Figure 11 : Déroulement des deux études successives portant sur l'utilisation d'une nouvelle forme de mélatonine à libération prolongée (PedPRM) chez des enfants atteints de troubles du spectre autistique)

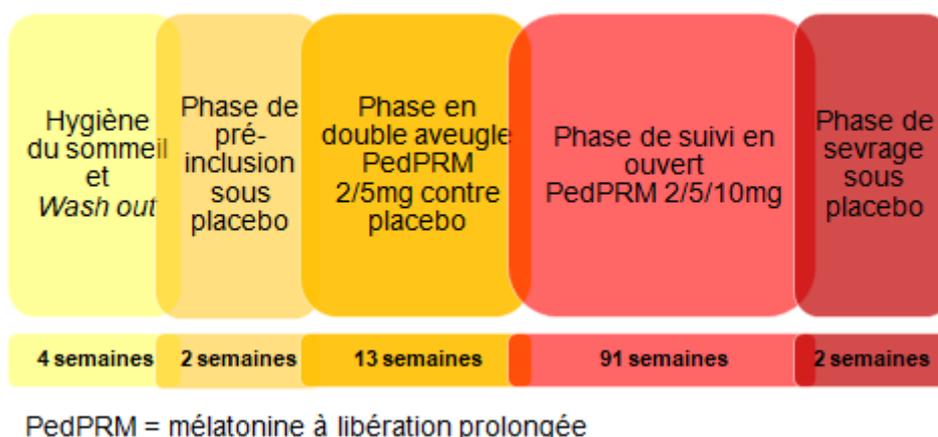


Figure 11 : Déroulement des deux études successives portant sur l'utilisation d'une nouvelle forme de mélatonine à libération prolongée (PedPRM) chez des enfants atteints de troubles du spectre autistique. En jaune orange : étude (71). En rouge : étude (72).

Les trente-neuf semaines de suivi en ouvert ont fourni d'intéressants résultats :

- Les effets positifs sur le sommeil obtenus lors des treize semaines de traitement en double-aveugle ont été maintenus voire améliorés pour certains lors de l'étude de suivi en ouvert (Figure 12 : Effets du traitement continu (52 semaines) par PedPRM sur le temps total de sommeil (TTS), la durée maximale de sommeil ininterrompu (DMSI) et la latence d'endormissement (LE) chez les enfants avec un TSA. D'après (72)). Les résultats relevés grâce à l'agenda du sommeil et des siestes sont les suivants :
 - Temps total de sommeil : gain de 62,08+/-21,5 minutes, $p=0,007$
 - Latence d'endormissement : diminution de 48,6+/-10,21 minutes, $p<0,001$
 - Durée de sommeil ininterrompu : augmentation de 89,1+/-25,5 minutes, $p=0,001$
- Les sujets qui ont reçu le placebo pendant la phase en double aveugle ont vu leur sommeil s'améliorer en passant à la mélatonine PedPRM.
- Les sujets qui ont toujours reçu une dose de 2mg (soit pendant cinquante-deux semaines) ont tout autant voire plus amélioré leur sommeil que ceux ayant eu recours à une augmentation de posologie.

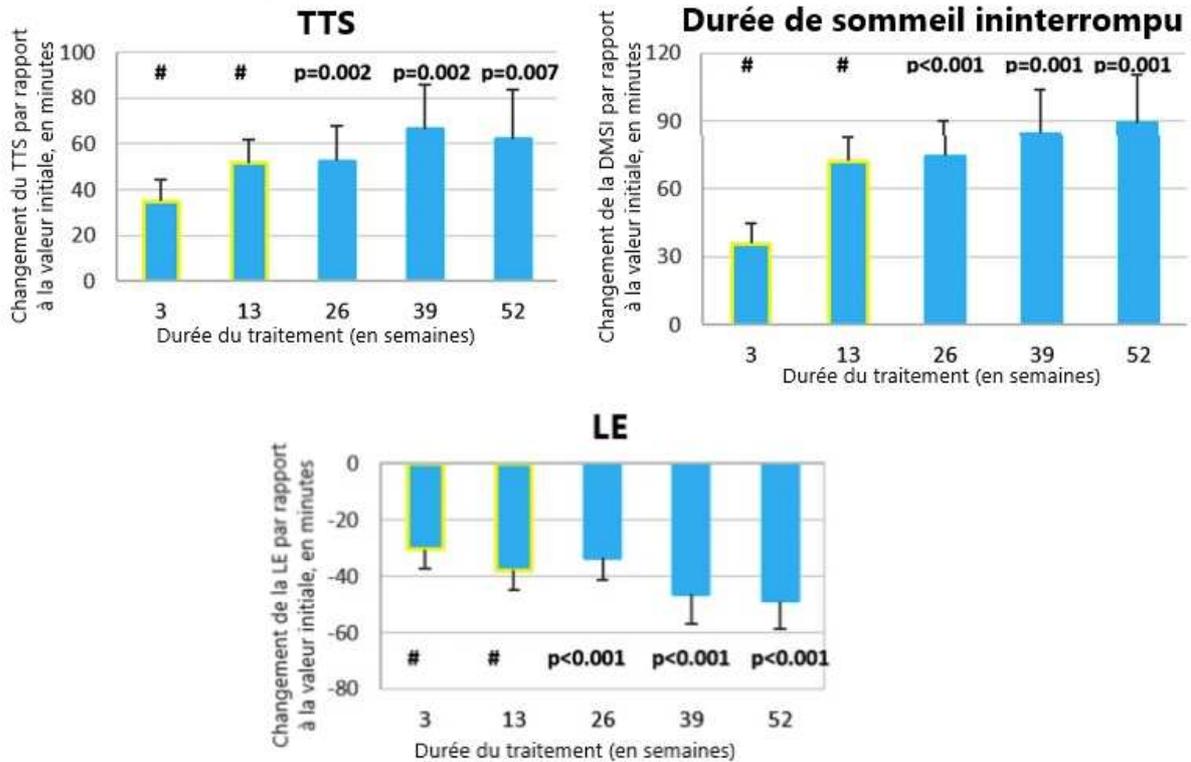


Figure 12 : Effets du traitement continu (52 semaines) par PedPRM sur le temps total de sommeil (TTS), la durée maximale de sommeil ininterrompu (DMSI) et la latence d'endormissement (LE) chez les enfants avec un TSA. Les résultats sont issus de l'analyse de l'agenda du sommeil et des siestes. Le traitement par PedPRM améliore le sommeil et les effets sont maintenus dans le temps. Les encadrés jaunes correspondent aux résultats de l'étude en double aveugle contre placebo. D'après (72)

En plus de mesurer l'effet du PedPRM sur le sommeil des patients, cette étude s'est également focalisée sur les répercussions du traitement sur leur environnement familial. A l'aide de différentes échelles, il a été relevé chez les parents/soignants :

- une amélioration de la qualité du sommeil
- moins de somnolence diurne
- une meilleure qualité de vie
- une amélioration de la satisfaction à propos du sommeil de leur enfant

Les effets positifs du traitement par PedPRM obtenus au cours de la phase en double aveugle se sont maintenus voire améliorés au cours des trente-neuf semaines de suivi de l'étude ouverte. Il a de plus été remarqué une meilleure qualité de sommeil ainsi que moins

de réveils nocturnes. La crainte d'une perte d'efficacité au cours du temps a donc pu être écartée. En outre, en plus de la procuration d'un sommeil significativement de meilleure qualité, cette mélatonine contribue à l'amélioration de la qualité de vie des parents/soignants.

Aucun effet indésirable grave lié à la prise de PedPRM n'a vu le jour au cours de cette étude. Les effets indésirables réellement imputables à la prise de PedPRM étaient peu nombreux et d'intensité légère. Le principal, retrouvé chez 5,3% des patients, était la fatigue. Des sautes d'humeur ont également été rapportées chez 3,2% des patients sans qu'elles ne soient assurément attribuées au traitement. De même, deux ans de traitement par PedPRM n'ont pas entraîné de conséquences délétères sur l'indice de masse corporelle, la croissance et le développement pubertaire des patients. (73) Ces points se veulent donc rassurant quant à la sûreté d'utilisation du PedPRM.

Cette nouvelle forme de mélatonine à usage pédiatrique s'avère être particulièrement efficace dans la prise en charge des troubles du sommeil des enfants avec un TSA ou des troubles neuro-développementaux liés à une maladie neurogénétique. La réponse au traitement, maintenue au cours du temps, constitue de surcroît un bénéfice notable en allégeant la détresse familiale. La très bonne tolérance au PedPRM se veut engageante quant à son utilisation prolongée. (72)

2.4.4.3.3. Slentyto® en pratique

Les fructueux résultats du PedPRM en termes d'efficacité et de tolérance ont donné lieu à l'apparition d'un nouveau médicament : le Slentyto®. L'obtention de son AMM date de 2018. Les deux études pivots (71) (72) ont été évaluées par la Commission de la Transparence de la Haute autorité de santé (HAS). Celle-ci a jugé le SMR important et l'ASMR mineure. **Le Slentyto® est la première spécialité à disposer d'une indication dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un TSA et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.** Il intervient donc en seconde intention. Il contient de la mélatonine à libération prolongée sous forme de mini-comprimés. La présentation LP mime la sécrétion physiologique de l'hormone du sommeil. De cette manière, l'architecture du sommeil est préservée. Le Slentyto® permet une amélioration rapide et durable du temps total de sommeil, de la latence d'endormissement et du maintien du sommeil.

Posologie et suivi du traitement :

Deux dosages sont disponibles : 1mg et 5mg. Le traitement est initié à la dose de 2mg. Si cela est insuffisant, la dose peut être portée à 5mg puis à 10mg maximum. La prise s'effectue trente minutes à une heure avant le coucher, pendant ou après le repas. En cas d'oubli, le Slenyto® peut être pris juste avant le coucher. Passé ce délai, il sera repris à l'heure habituelle, sans doubler la dose. Les mini-comprimés de 3mm de diamètre sont avalés entiers pour ne pas perdre le bénéfice de la libération prolongée. Cette galénique originale est idéalement conçue pour faciliter la prise chez les plus jeunes enfants. En cas de trouble de la déglutition, les comprimés peuvent être placés dans la nourriture (yaourt, jus de fruits,...).

Minimum trois mois après l'initiation du traitement, le médecin évalue son efficacité. Si aucun bénéfice n'est constaté, l'arrêt du traitement est envisagé. Une adaptation posologique est possible. S'il existe une amélioration avérée mais non suffisante, la dose peut être augmentée. Si l'amélioration s'amointrit au fil du temps, une réduction de la dose est d'abord privilégiée avant l'arrêt complet du traitement. Un suivi et une réévaluation réguliers sont nécessaires au moins tous les six mois.

Tolérance :

Le traitement est généralement bien toléré et ne présente pas de contre-indication mise à part l'hypersensibilité au produit. Il est toutefois intéressant de signaler que la fatigue était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors des études cliniques. Bien que retrouvé chez seulement 5,3% des patients (72), la fatigue remet en cause la pertinence du traitement par Slenyto® chez ces patients.

Pharmacologie et pharmacocinétique :

Le Slenyto® présente les mêmes propriétés que la mélatonine endogène. (Voir 2.3.1.5.1)

Cadre administratif et réglementaire :

Il appartient à la liste I. La Commission de la Transparence préconise une prescription initiale par un pédiatre, neurologue ou psychiatre. A ce jour cette recommandation n'est pas suivie et le Slenyto® peut être prescrit par tout médecin. Son prix et son taux de remboursement de 65% par la sécurité sociale sont parus au journal officiel le 1^{er} avril 2020. (74) (75)

Malgré le bénéfice majeur apporté par ce nouveau médicament, la Commission de la Transparence (76) regrette le choix de cette forme galénique pouvant représenter un risque de fausse route chez les jeunes enfants et ceux ayant des troubles de la déglutition, bien qu'à ce jour aucun accident de ce type ne soit survenu. Elle suggère également l'élaboration d'un dosage à 2mg, posologie initiale de ce traitement.

En résumé, le Slenyto® est la première spécialité pharmaceutique détenant une indication dans la prise en charge des troubles du sommeil chez les enfants atteints d'un TSA et/ou d'un syndrome de Smith-Magenis. Sa place dans la stratégie thérapeutique se situe en seconde intention, après échec des mesures d'hygiène du sommeil seules. La poursuite de l'hygiène du sommeil reste néanmoins toujours indispensable. En améliorant la qualité de sommeil des patients, le Slenyto® semble aussi profiter à leur entourage familial en améliorant la qualité de vie de ces derniers.

2.4.4.4. Comparatif Circadin® versus Slenyto®

Tableau III : Tableau comparatif des spécialités Circadin® et Slenyto® dans la prise en charge des troubles du sommeil chez la population pédiatrique avec des TSA

	Circadin® 2mg (RTU)	Slenyto® 1 et 5 mg (AMM)
Population cible	6 à 18 ans	2 à 18 ans
Posologie	4 à 6mg, 1h avant le coucher, après les repas	2 à 10mg, 30min à 1h avant le coucher, pendant ou après le repas
Formulation galénique	LP LI si comprimés écrasés	LP
Effets indésirables (EI)	Bien toléré Aucun EI grave	Bien toléré Aucun EI grave
Principal critère d'évaluation du sommeil	2 questions posées par le médecin (voir p67)	Agenda du sommeil et des siestes validé
Conditions de prescription et de renouvellement	Prescription initiale : pédiatre, neurologue ou psychiatre Renouvellement : tout médecin	Tout médecin
Prix fabricant hors taxes (TVA)	22,40€ (10%)	1 mg : 33,68€ (2,1%) 5 mg : 86,70€ (2,1%)
Remboursement par l'assurance maladie	800€/an	65%

L'usage du Slenyto® et du Circadin® dans les troubles du sommeil chez les enfants ayant un TSA est très engageant. De prime abord, le Slenyto® présente deux avantages majeurs sur le Circadin®. Il cible une population pédiatrique plus large et apporte ainsi une solution thérapeutique aux enfants âgés de 2 à 6 ans. D'autre part, ses comprimés originaux de

petite taille, en permettant une prise facilitée, conservent tout le bénéfice de la forme LP. Il se déleste ainsi de la probable et non quantifiée perte d'efficacité du Circadin® qui, une fois coupé ou écrasé, provoque la libération immédiate de la mélatonine.

Il est cependant trop tôt pour parler d'une supériorité thérapeutique du Slenyto® sur le Circadin®. Il n'est d'ailleurs pas possible de comparer leur efficacité respective puisque leurs critères d'évaluation ne sont pas les mêmes. L'amélioration du sommeil par le Slenyto® est déterminée au moyen d'outils validés alors que celle du Circadin® repose sur deux questions posées par le médecin aux parents du patient, au cours de la consultation. En effet, dans le cas de la RTU et hors cadre d'une étude clinique conventionnelle, l'appréciation de l'amélioration du sommeil par le Circadin® se heurte à l'aspect chronophage que représenterait le remplissage d'un questionnaire plus complet lors d'une consultation classique (Tableau III : Tableau comparatif des spécialités Circadin® et Slenyto® dans la prise en charge des troubles du sommeil chez la population pédiatrique avec des TSA).

Le Slenyto® a obtenu son AMM et son prix, fixé et publié le 1^{er} avril 2020 au Journal officiel, est rentré en vigueur le 5 avril 2020 (74). Ainsi, selon l'article de loi suivant :

« La délivrance d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au 1^o du I de l'article L. 5121-12 pour une ou plusieurs indications ou conditions d'utilisation prévues par une recommandation temporaire d'utilisation met immédiatement fin, pour ces indications et conditions, à la recommandation. »

(77)

la RTU du Circadin® devrait immédiatement prendre fin. A ce jour, aucune nouvelle ne va dans ce sens même si sa suspension est fortement présumée. A propos de prix, il est à noter la différence de tarif non négligeable entre ces deux médicaments. Pour un même principe actif et pour un dosage de 2mg (soit le dosage de Circadin® majoritairement prescrit et la dose minimale prescrite recommandée de Slenyto®), le prix forfaitaire hors taxe du Slenyto® est trois fois plus élevé que celui du Circadin®.

Le Circadin® et le Slenyto® sont deux spécialités présentant un profil intéressant dans la prise en charge des troubles du sommeil chez les enfants atteints de TSA. Si l'arrêt prochain

de la RTU du Circadin® est probable, sa surveillance, tout comme la surveillance post-commercialisation du Slenyto®, est toujours de mise.

2.4.4.5. La mélatonine au service indirect des troubles du sommeil

Outre son implication majeure et directe dans l'amélioration des troubles du sommeil, la mélatonine pourrait également exercer ce rôle par l'intermédiaire de la correction d'autres phénomènes pathologiques. Comme décrit en 2.3.3, les troubles du sommeil retrouvés dans les TSA pourraient résulter des comorbidités de ces derniers. En traitant ces symptômes associés à la maladie, les troubles du sommeil pourraient indirectement être soulagés. La piste de l'usage de la mélatonine dans de nouvelles indications thérapeutiques et sa contribution à l'amélioration des troubles du sommeil est donc à considérer. (58)

Le tractus gastro-intestinal est une source endogène de mélatonine, où elle est d'ailleurs retrouvée en concentration plus importante que dans le sang ou la glande pinéale. Elle y régule la motilité intestinale, diminue la réponse inflammatoire et modère les sensations viscérales de part ses propriétés analgésiques dont le mécanisme pharmacologique demeure inconnu. De ce fait, certains auteurs suggèrent qu'en cas de déficit en mélatonine, celle-ci pourrait corriger les TGI, et par extension les troubles du sommeil. Les individus souffrant de TGI se plaignent fréquemment d'anxiété, de stress et de dépression, d'où l'hypothèse qu'il existe une interaction cerveau-intestin capable d'influencer les symptômes gastro-intestinaux. (78) A propos d'anxiété, des études animales rapportent les effets anxiolytiques de la mélatonine et la suppression des comportements qui en résultent. D'autres études réalisées chez l'homme ont montré que la mélatonine réduit le stress pré-opératoire. Enfin, en raison de ses effets antinociceptifs, la mélatonine pourrait probablement limiter l'hypersensibilité tactile qui perturbe le sommeil de l'enfant.

L'implication directe de la mélatonine dans la correction des troubles du sommeil des enfants avec un TSA est bien décrite mais certainement insuffisante pour l'expliquer à elle toute seule. La prise en charge par la mélatonine des comorbidités de l'autisme jouant un rôle dans la physiopathologie des troubles du sommeil pourrait contribuer à améliorer le sommeil. Des investigations cliniques supplémentaires sont nécessaires pour conforter ces suppositions alternatives. (58)

2.4.5. Agonistes α 2-adrénergiques

Au fil du temps, les prescriptions hors indication du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des agonistes α 2-adrénergiques ont augmenté. La clonidine, molécule antihypertensive, est l'agoniste α 2-adrénergique le plus employé. Deux études rétrospectives en ouvert ont montré une amélioration de l'initiation et de la maintenance du sommeil chez les enfants et adolescents atteints de TSA et troubles neurodéveloppementaux grâce à la clonidine. Cette dernière aurait aussi un effet modéré sur le temps de sommeil. (79) La clonidine présente un bon profil de tolérance avec peu d'effets secondaires, parmi lesquels sont retrouvés une hypotension, une bradycardie, une sécheresse buccale et la suppression des REM. (80)

2.4.6. Antipsychotiques

Les antipsychotiques sont prioritairement prescrits pour les troubles de l'humeur et du comportement associés à l'autisme, incluant les phénomènes d'agression et d'irritabilité. Leur utilisation dans les troubles du sommeil est secondaire. Le choix de l'antipsychotique se reporte plutôt sur les atypiques (antipsychotiques de deuxième génération) dont font partie la rispéridone et l'olanzapine. En effet, ceux-ci sont moins sédatifs et moins pourvoyeurs d'effets indésirables extrapyramidaux. Mis à part un effet marqué de la rispéridone sur l'amélioration du temps de sommeil (79), les données d'efficacité et de tolérance restent insuffisantes pour une utilisation généralisée dans les insomnies des enfants avec TSA. (80)

2.4.7. Antidépresseurs

Les données relatives à l'usage des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et des antidépresseurs tricycliques dans les insomnies chez les enfants avec un TSA sont limitées. Leur prescription pourrait être justifiée et efficace si les troubles du sommeil sont associés à des comorbidités psychiatriques ou si des pensées obsessionnelles ou anxieuses interfèrent avec l'endormissement. (80)

2.4.8. Anticonvulsivants

Ici aussi, les données concernant le recours aux anticonvulsivants pour traiter les troubles du sommeil dans la population pédiatrique autiste sont sommaires. Il a principalement été noté et relevé une amélioration des comportements agressifs et irritables. Les molécules de cette classe thérapeutique déjà utilisées sont le valproate, la lamotrigine, la carbamazépine et la gabapentine. (80) A propos de cette dernière, la gabapentine peut également être efficace dans la prise en charge du syndrome des jambes sans repos qui contribue aux troubles du sommeil. (16) Une étude a évalué le bénéfice de la gabapentine chez des enfants ayant des troubles neuropsychiatriques (dont des TSA) ou du neurodéveloppement. Parmi eux, 70% avaient des difficultés à initier ou maintenir leur sommeil. 78% ont vu leur sommeil s'améliorer. Les effets indésirables étaient mineurs et peu nombreux. Toutefois, plusieurs biais ont été relevés dont la taille de l'échantillon (n=23) et la nature de l'étude (rétrospective, non contrôlée contre placebo). (81)

2.4.9. Antihistaminiques

Plusieurs études randomisées ont mis en évidence une amélioration des insomnies transitoires par les antihistaminiques chez les enfants présentant un développement typique. Si le choix se porte davantage sur les antihistaminiques de première génération, plus sédatifs, aucun antihistaminique ne figure dans les recommandations actuelles dans l'indication insomnie chez les enfants. Dans le cadre de l'autisme, les études sont, là aussi, limitées. Si le clinicien prescrit un antihistaminique, cela doit se faire avec prudence, sur le temps le plus court possible et en considérant et surveillant la survenue des effets sédatifs et anticholinergiques. (80)

2.4.10. Benzodiazépines et apparentés

Les benzodiazépines, fréquemment prescrites dans les insomnies chez les adultes, le sont moins chez les enfants en raison de leur profil d'effets indésirables. Les études montrant une amélioration des insomnies chez les enfants sont restreintes. De plus, ces drogues sont responsables d'une altération de l'architecture du sommeil. Chez les enfants souffrant de TSA, le clonazépam est la seule benzodiazépine à avoir été étudiée dans les troubles du sommeil. Le clonazépam trouve surtout sa place dans la prise en charge des parasomnies

(80) (41), bien que son efficacité dans cette indication soit jugée très faible dans la méta-analyse de Cuomo *et al.* (79)

Les molécules apparentées aux benzodiazépines (zaléplone, zolpidem, zopiclone) ne sont pas recommandées par manque d'études cliniques. (80)

2.4.11. Synthèse et conduite à tenir

Les troubles du sommeil constituent la plainte la plus fréquemment rapportée chez les enfants présentant un TSA. Leur prise en charge est primordiale tant ils engendrent des répercussions néfastes sur le patient lui-même mais également sur son environnement familial. Nous nous proposons ici de dresser la synthèse de la marche à suivre et des approches thérapeutiques précédemment citées et indiquées dans la correction de cette altération du sommeil.

Les recommandations suivantes s'appuient notamment sur les travaux du *National Institute of Health and Care Excellence* (82) et du Comité du sommeil du Réseau de traitement de l'autisme (*Sleep committee of the Autism treatment network*) (83).

1) Exploration des troubles du sommeil

Il s'agit pour le clinicien d'identifier et d'évaluer les troubles du sommeil. De quel(s) type(s) de trouble du sommeil le patient souffre-t-il ? Prend-t-il des médicaments susceptibles de perturber son sommeil ? Avons-nous connaissances de comorbidités coexistantes et/ou de facteurs individuels contribuant à altérer le sommeil (problème à l'école,...) ?

L'examen de la routine du coucher et de l'environnement de sommeil est essentiel afin de déterminer si ce cadre est propice au sommeil. Si ce n'est pas le cas, les modifications nécessaires sont apportées.

2) Thérapies comportementales et éducationnelles

Bien que les preuves et le nombre d'études soient limités, lorsqu'un besoin thérapeutique est décelé, les thérapies comportementales et éducationnelles se placent en première ligne. Elles s'accompagnent bien sûr de l'application des mesures d'hygiène du sommeil. Elles incluent les interventions comportementales (*unmodified extinction*, *graduated extinction*, *positive routine*, *bedtime fading*, restriction du temps passé au lit) ainsi que la thérapie cognitivo-comportementale. (64)

3) Approche pharmacologique

L'usage des traitements pharmacologiques n'intervient qu'en seconde ligne. Si les thérapies non pharmacologiques ne sont pas suffisantes, elles restent néanmoins indissociables des options médicamenteuses.

La mélatonine est le traitement bénéficiant du plus haut niveau de preuve. L'hormone du sommeil est la molécule répondant au plus grand nombre de types de troubles du sommeil, avec des niveaux d'efficacité s'étendant de faible à élevé. Les données actuelles concernant sa sécurité d'emploi dans la population pédiatrique sont bonnes et rassurantes. (64) (84) (79). L'emploi d'alternatives médicamenteuses reste à la marge car les trop peu nombreuses études ne sont pas suffisamment encourageantes. Ces traitements ne semblent se prêter qu'à certains types de troubles du sommeil, avec une efficacité discutable. (Tableau IV : Efficacité de différents traitements pharmacologiques en réponse à divers troubles du sommeil chez des enfants présentant un TSA. D'après (79)) Leur profil d'effets indésirables est également dissuasif.

4) Réévaluation régulière

Qu'elles soient pharmacologiques ou non, les propositions thérapeutiques doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de juger de leur efficacité et de leur tolérance. La supervision par un pédiatre ou psychiatre qualifié dans les troubles du sommeil liés aux TSA est particulièrement souhaitable lorsque ces troubles sont intenses.

En conclusion, la prise en charge des troubles du sommeil chez les enfants atteints de TSA s'inscrit dans une démarche personnalisée. Une fois les pré-requises règles d'hygiène du sommeil mises en place et respectées, il s'agit d'individualiser la thérapie au plus proche du profil du patient qui ne souffre en général pas d'un unique type de trouble du sommeil. Il n'existe pas de thérapie efficace sur toutes les catégories de troubles de sommeil. L'idéal serait de les associer mais, à ce jour, peu d'études évaluent la combinaison simultanée de plusieurs thérapies. Il est retenu que **les options thérapeutiques les plus efficaces sont la thérapie comportementale, les programmes d'éducation et l'éducation parentale et la mélatonine.** (79)

3. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des troubles du sommeil dans l'enfance

3.1. Le pharmacien face aux troubles du sommeil dans l'enfance

Les troubles du sommeil chez les enfants sont loin d'être une problématique marginale pour le pharmacien d'officine. Dans la mesure où ces plaintes fréquemment rapportées par leurs parents ne revêtent pas de caractère pathologique, le pharmacien dispose de nombreuses ressources pour soulager les jeunes patients à développement typique. En revanche, lorsque ces troubles du sommeil deviennent plus préoccupants et/ou qu'ils surviennent dans un contexte pathologique, une prise en charge médicale est requise. Le pharmacien se devant d'accompagner au mieux son patient peut dans certains cas se retrouver plus démuni. L'objectif de cette troisième partie est double. Il s'agit de définir la place du pharmacien au sein du système de soin dans la gestion d'un meilleur sommeil et de lui apporter des pistes concrètes pour contribuer à résoudre sinon améliorer les troubles du sommeil chez les enfants à développement typique et avec trouble du spectre de l'autisme.

Le pharmacien d'officine n'est pas un professionnel santé de première ligne dans la prise en charge des TSA. Il reste néanmoins un acteur de santé des plus accessibles pour les patients et leur famille. Il se doit ainsi d'assurer ses rôles de contrôle des thérapies dispensées et de conseil. A ce titre, le 28 mai 2020, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a mis en garde les pharmaciens sur le recours dans l'autisme à certaines pratiques de prescriptions hors AMM, non recommandées par la HAS et pourvoyeuses d'effets indésirables au long cours. (85) Cette alerte rappelle au pharmacien que son implication est réelle dans les TSA.

La prévalence des TSA est de 1%. Considérant cela, les pharmaciens sont fortement susceptibles de rencontrer des familles dont un membre souffre d'un TSA. Pourtant, leurs connaissances sur ce trouble neurodéveloppemental semble bien souvent insuffisantes

comme le soulignent notamment une étude américaine et une étude palestinienne ayant évalué les connaissances des pharmaciens dans l'autisme. Il en ressort que :

- 23,1% des pharmaciens américains ne savent pas que l'autisme est un trouble neurodéveloppemental contre 59,9% des pharmaciens palestiniens
- 18,4 % des pharmaciens américains croient que l'autisme peut être causé par la vaccination contre 22,8% des pharmaciens palestiniens
- 41,5% des pharmaciens américains ne savent pas du tout où diriger au sein de leur région les parents d'enfants manifestant des symptômes de TSA contre 32,6% des pharmaciens palestiniens
- respectivement 68% et 72% des américains et palestiniens trouvent qu'il devrait y avoir des cours ou conférences sur l'autisme pendant le cursus universitaire
- respectivement 92,6% et 89% des américains et palestiniens considèrent qu'ils pourraient bénéficier de formation continue sur l'autisme. les pharmaciens palestiniens ayant reçu des cours sur l'autisme pendant leurs études ressentent significativement une plus grande familiarité, ont plus de connaissances et d'assurance envers la pathologie. Les programmes de formation continue sont significativement associés à une plus grande familiarité avec la maladie. (86) (87)

Ces résultats témoignent de l'insuffisance de connaissance des pharmaciens américains et palestiniens sur les TSA. Leur formation étant différente du cursus universitaire français, ces chiffres ne sont pas directement transposables aux pharmaciens ayant étudiés en France. Ils nous alertent néanmoins sur les lacunes demeurant chez ces professionnels de santé. Méconnaître ce trouble implique plus de difficultés pour suivre et prodiguer de bons conseils au patient et à sa famille. Il serait donc opportun de proposer une meilleure formation aux pharmaciens, demandeurs de ce type d'initiatives. C'est dans ce contexte, que nous nous proposons de faire l'état des lieux de ce que le pharmacien peut entreprendre pour s'inscrire pleinement dans la prise en charge des troubles du sommeil, plainte majeure rapportée chez les enfants avec TSA.

3.2. Implication du pharmacien

Au comptoir, en réponse à une demande spontanée de médication pour traiter les troubles du sommeil de l'enfant, le pharmacien adaptera son intervention selon le profil de son

patient. (Figure 13 : Arbre décisionnel de l'intervention du pharmacien d'officine dans les troubles du sommeil de l'enfance)

3.2.1. L'enfant présentant un développement typique

Dès l'instant où les troubles du sommeil ne semblent pas pathologiques, ne surgissent pas dans un contexte pathologique et présentent un caractère inédit ou récent (inférieur à trois mois), le pharmacien d'officine peut honorer la demande du patient ou de son entourage. Pour ce faire, il ne s'agit pas de recourir systématiquement à une réponse pharmacologique. Dans un premier temps et suite à l'évaluation des conditions et de l'environnement de sommeil, le pharmacien prodiguera des conseils visant à rétablir une meilleure hygiène du sommeil. Si ces mesures ne sont pas suffisantes après quelques semaines, le patient sera amené à revenir vers son pharmacien qui pourra l'orienter vers des solutions alternatives de type médecine traditionnelle. En cas d'échec et/ou de persistance des troubles, un report vers le médecin s'avère nécessaire.

3.2.2. L'enfant présentant un TSA

Chez l'enfant souffrant de TSA, la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des troubles du sommeil est tout autre. Ici, son intervention se fait d'emblée en collaboration avec son(ses) médecin(s) avec le(s)quel(s) il est souhaitable d'établir une alliance thérapeutique. Au-delà de son rôle central et régalié d'analyse et de validation des thérapeutiques mises en place, il opère en soutien des différents intervenants en réitérant les mesures d'hygiène du sommeil, en surveillant et promouvant l'usage des médicaments prescrits et en informant au mieux l'entourage du patient sur la pathologie et les ressources disponibles. Les diverses médecine(s) traditionnelle(s), bien que regorgeant de nombreux atouts, ne figurent pas dans les recommandations en vigueur et ne semblent globalement pas démontrer suffisamment d'efficacité. Cependant, considérant le faible risque encouru lorsqu'elles sont dispensées de manière sécurisée et le bénéfice attendu, leur proposition n'est pas incohérente. Elle se fait en concertation avec le médecin. (Figure 13 : Arbre décisionnel de l'intervention du pharmacien d'officine dans les troubles du sommeil de l'enfance)



"Mon enfant dort mal. Que me conseillez-vous ?"

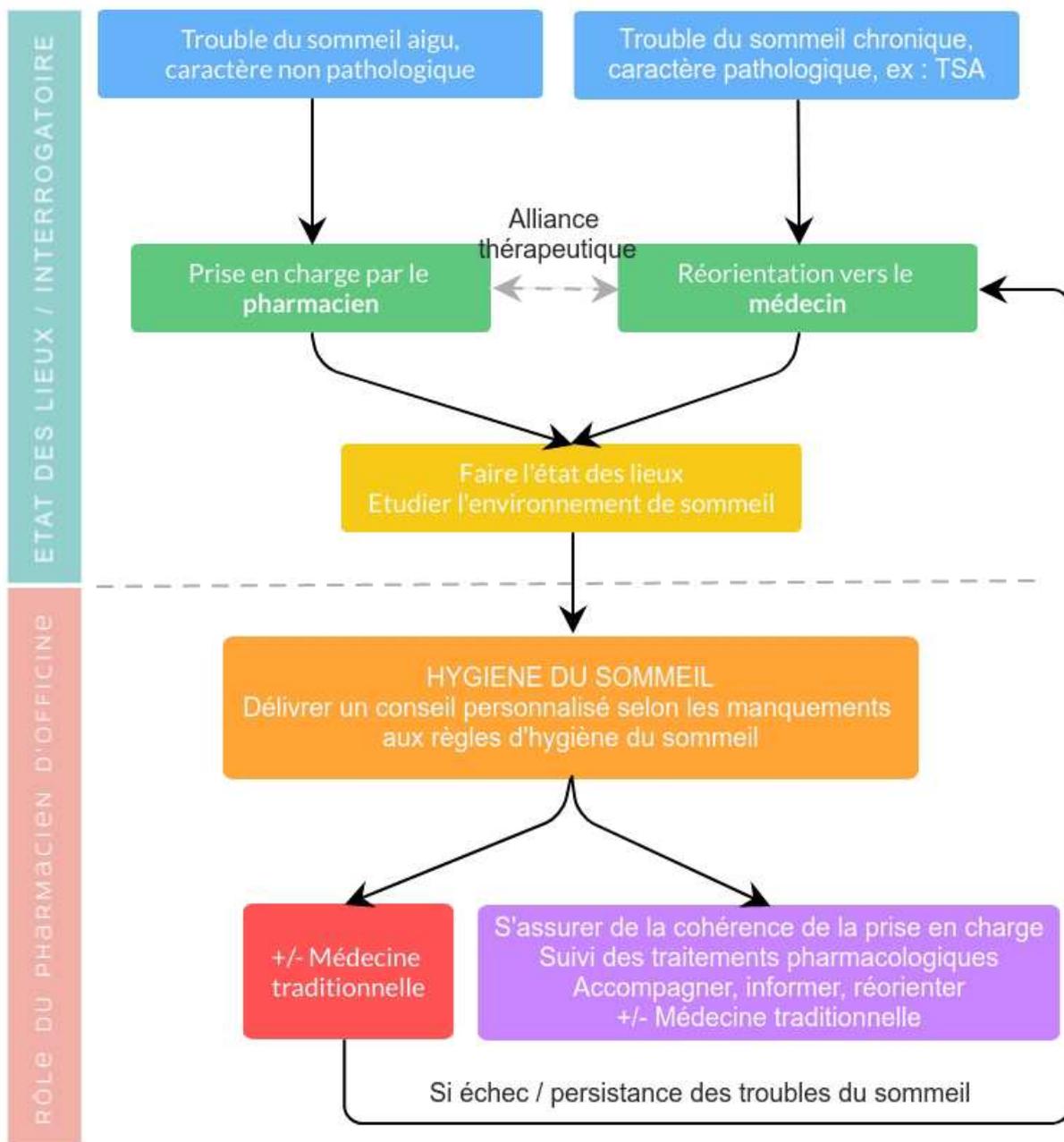


Figure 13 : Arbre décisionnel de l'intervention du pharmacien d'officine dans les troubles du sommeil de l'enfance. L'encadré rouge s'applique aux enfants à développement typique. L'encadré violet s'applique aux enfants avec TSA.

3.3. Conseils officinaux en pratique

3.3.1. Hygiène du sommeil

L'hygiène du sommeil constitue un pré-requis incontournable à toute prise en charge des troubles du sommeil. Le pharmacien peut aisément en faire la promotion en se référant aux conseils globaux situés dans la partie 1.2.3.1, et aux conseils davantage dirigés vers les patients souffrant de TSA en 2.4.1.

Dans la suite de l'exposé, nous décrivons deux phénomènes d'ampleur croissante ayant des répercussions négatives sur la santé de l'enfant et particulièrement sur son sommeil : le manque d'activité physique et l'augmentation du temps passé sur les écrans. En ce sens, des recommandations, dont le pharmacien peut assurer la diffusion, doivent être faites à la population pédiatrique.

3.3.1.1. Activité physique

Outre ses bienfaits sur les systèmes cardiovasculaire et locomoteur et le maintien d'un indice de masse corporel approprié, l'activité physique contribue également à l'amélioration du sommeil de l'enfant. Que ce soit chez les sujets définis comme « bons dormeurs » ou chez ceux présentant chroniquement des troubles du sommeil, une corrélation positive est établie entre pratique d'une activité physique et ressenti d'un meilleur sommeil. L'activité physique influence le rythme circadien et facilite le processus d'endormissement. Elle agirait selon le même principe que la luminothérapie. (88) Si les mécanismes moléculaires sont loin d'être tous élucidés, nous savons que les endorphines libérées pendant la séance améliorent l'humeur et le sommeil.

Huit enfants atteints de TSA ont suivi un programme d'entraînement aquatique. Suite aux séances de natation, les enfants se sont significativement endormis plus rapidement tout en allongeant leur durée de sommeil. En revanche, il n'a pas été relevé de différence significative sur le nombre de réveils nocturnes. (89)

L'activité physique doit être pratiquée par tous les enfants et adaptée selon le profil de chacun. Elle est aussi intéressante car elle influence positivement l'anxiété et les troubles de l'humeur, fréquemment associés aux TSA.

Elle ne se résume pas strictement à la pratique d'un sport mais peut prendre différentes formes que sont les jeux, les déplacements et promenades, les tâches quotidiennes,... Afin qu'elle s'insère naturellement dans le quotidien de l'enfant, elle doit être appréciée de ce dernier et non contrainte. Il est essentiel qu'il choisisse le(s) activité(s) qui lui plaît(sent). La lutte contre la sédentarité démarre le plus tôt possible. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a émis des recommandations concernant l'activité physique des enfants par classe d'âge :

- avant 1 an : le plus d'activités possible dans la journée, incluant des jeux interactifs au sol
- de 1 à 2 ans : au moins 180 minutes d'activité physique quotidienne à plusieurs intensités, incluant une intensité modérée à soutenue
- de 3 à 4 ans : au moins 180 minutes d'activité physique quotidienne à plusieurs intensités, incluant au moins 60 minutes à intensité modérée à soutenue
- de 5 à 17 ans : au moins 60 minutes accumulées d'activité physique quotidienne d'intensité modérée à soutenue. Ces 60 minutes peuvent être fractionnées dans la journée. (90)

Les preuves du bénéfice de l'exercice physique sur le sommeil des enfants et adolescents méritent de plus amples investigations scientifiques. (91) Néanmoins, se référant aux données expérimentales, au bien-être procuré par l'activité physique et ses bienfaits sans conteste sur la santé, le pharmacien pourra aisément entamer le dialogue avec le patient et/ou ses parents et fournir des pistes pour introduire ou poursuivre la pratique de l'activité physique tout au long de la journée. Ceci s'opère en cohérence avec le profil du patient.

3.3.1.2. Ecrans

Les modes de vie et de consommation actuels tendent à une utilisation croissante des écrans, aussi bien dans les activités personnelles que professionnelles. Les enfants et adolescents n'échappent pas à ce phénomène puisque 90% d'entre eux ont accès aux écrans au sein de leur foyer. Ils disposent d'en moyenne trois supports dont les

prépondérants sont la télévision, le *smartphone* et l'ordinateur. (2) Le temps qu'ils consacrent à ces nouveaux appareils électroniques est en constante progression. (Tableau V : Consommation et taux d'équipement en écrans chez les enfants et adolescents en 2017. D'après (92))

Tableau V : Consommation et taux d'équipement en écrans chez les enfants et adolescents en 2017. D'après (92)

	1-6 ans	7-12 ans	13-19 ans
Temps moyen passé sur internet par semaine	4h37	6h10	15h11
Smartphone personnel	-	-	81%
Tablette personnelle	-	36%	34%

Si les écrans utilisent massivement la technologie LED, appréciée pour ses bonnes performances énergétiques, l'éclairage par LED s'installe de plus en plus dans notre intérieur entre jouets, objets décoratifs, éclairage d'ambiance,... Dans un communiqué de 2019, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) alerte sur les effets néfastes des LED sur la santé humaine. Elle évoque notamment les méfaits de la lumière bleue sur la rétine, sur les rythmes biologiques et sur le sommeil. Elle rappelle qu'une exposition, même très faible, à la lumière bleue le soir retarde ou inhibe la sécrétion de mélatonine.

Fort de ce constat, le pharmacien d'officine peut prodiguer une série de conseils promouvant un usage raisonné des écrans, compatible avec le sommeil des enfants :

- Choisir plutôt un éclairage dit « chaud » (environ 2700 kelvins) à un éclairage dit « froid » (environ 6500 kelvins) dans la maison
- Compenser de manière équivalente le temps passé devant les écrans par de l'activité physique
- Surveiller et discuter du contenu de ce qu'ils consultent
- Proscrire l'utilisation des écrans pendant les repas
- Ne pas installer de télévision dans la chambre
- Interdire les écrans le soir avant le coucher et pendant la nuit
- Ne pas laisser d'appareils électroniques dans la chambre pendant la nuit

- Privilégier un véritable réveil plutôt que l'alarme d'un téléphone portable pour éviter d'être tenté de le consulter

Pour délivrer des conseils adaptés à l'âge de son patient, le pharmacien peut se référer aux recommandations de l'OMS et à la règle 3-6-9-12. (Figure 14 : Recommandations de l'OMS sur l'usage des écrans chez les jeunes enfants. D'après (90)

et Figure 15 : Règle 3-6-9-12) Le but premier de ces lignes de conduite est la lutte contre la sédentarité. Néanmoins, les suivre favorise un bon sommeil puisqu'elles incitent les sujets à faire de l'exercice physique.

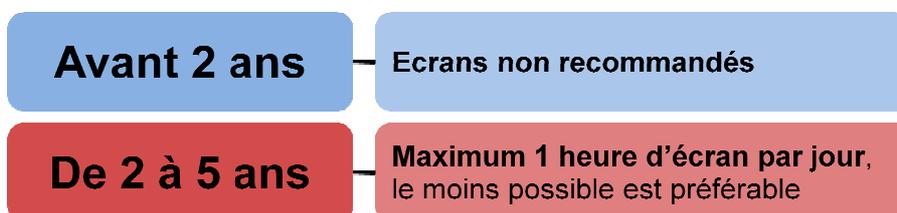


Figure 14 : Recommandations de l'OMS sur l'usage des écrans chez les jeunes enfants. D'après (90)

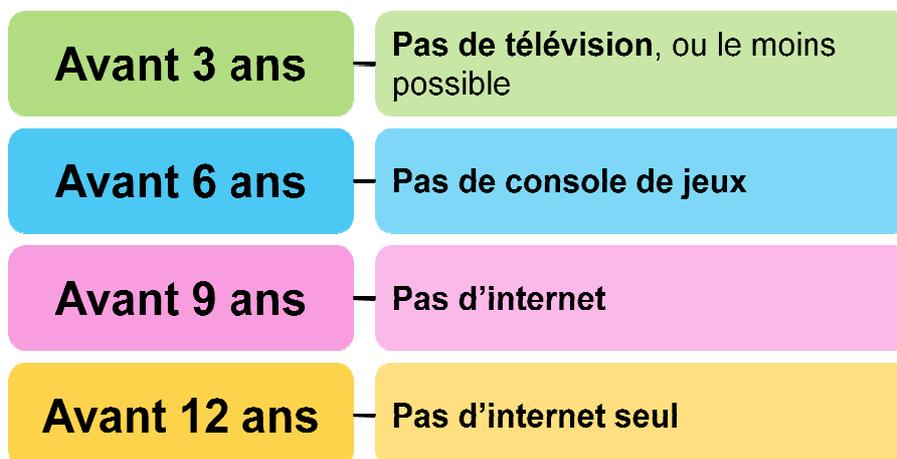


Figure 15 : Règle 3-6-9-12. D'après Serge Tisseron, psychiatre

3.3.2. Médecines traditionnelles

Selon l'OMS, la médecine traditionnelle est « *la somme totale des connaissances, compétences et pratiques qui reposent, rationnellement ou non, sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales* ». (93) Sera développée ici une liste non exhaustive de produits à base de plante et de souches homéopathiques.

Dans la population pédiatrique à développement typique, le pharmacien est apte à proposer cette médecine pour laquelle l'engouement est croissant. Chez les enfants dont le sommeil n'est pas physiologique ou en lien avec une pathologie, l'introduction de ces thérapies par le pharmacien est discutée avec le médecin. Sans prétendre remplacer la médecine scientifique conventionnelle occidentale, elle est une alternative voire une valeur ajoutée intéressante aux médicaments allopathiques.

3.3.2.1. Aromathérapie

Les huiles essentielles (HE) sont obtenues grâce à la distillation. La vapeur d'eau entraîne les molécules aromatiques de la plante. Par liquéfaction, cette vapeur chargée en molécules aromatiques passe à l'état liquide. Après décantation et par différence de densité, ce mélange se différencie en deux phases :

- l'huile essentielle (phase huileuse), de densité généralement inférieure à celle de l'eau
- l'hydrolat (phase aqueuse).

L'usage des HE requiert des précautions d'emploi. Bien qu'il faille toujours se référer aux fiches produit, ces recommandations globales peuvent être émises :

- ne pas utiliser les HE avant 3 mois
- ne pas utiliser de dérivés terpénoides de type camphre, eucalyptol (1,8-cinéole) et menthol avant 36 mois et chez les enfants ayant des antécédents d'épilepsie et de convulsions fébriles. Les limiter au maximum avant 6 ans. (94)
- entre 3 et 6 ans, privilégier la voie cutanée, en diluant l'HE dans une huile végétale

- la voie orale est envisageable à partir de 6 ans.
- la voie inhalée est à éviter avant 12 ans
- ne pas utiliser chez les patients asthmatiques, particulièrement par diffusion et inhalation
- ne pas utiliser chez les patients épileptiques (95) (96)

3.3.2.1.1. Lavande officinale

Dénominations : lavande officinale, vraie, fine (*Lavandula officinalis*, *Lavandula angustifolia*)

Famille botanique : Lamiacées

Famille biochimique : Monoterpénols

Principaux constituants : linalol (monoterpénol), acétate de linalyle (ester)

Organe distillé : sommités fleuries

Propriétés :

- calmante, sédative.
- antalgique, antispasmodique, anti-inflammatoire, décontracturante musculaire
- cicatrisante, antiprurigineuse
- antiseptique, antimycosique, répulsive sur les poux
- hypotensive

Voies d'administration : orale, cutanée, diffusion (96) (97)

Précautions : aucune toxicité aux doses physiologiques

Les nombreuses propriétés et l'innocuité de l'huile essentielle de lavande vraie lui valent son utilisation ancestrale. Pour confirmer ses vertus thérapeutiques, des études cliniques ont été menées comme rapporté ci-dessous (Tableau VI : Comparatif d'études employant de l'huile essentielle de lavande officinale (*Lavandula angustifolia*) et effet sur le sommeil).

Tableau VI : Comparatif d'études employant de l'huile essentielle de lavande officinale (*Lavandula angustifolia*) et effet sur le sommeil

Etudes	(98)	(99)	(100)
Objectif(s)	Prouver l'efficacité du Silexan® (<i>Lavandula angustifolia</i>) sur l'anxiété	Confirmer l'efficacité du Silexan® (<i>Lavandula angustifolia</i>) dans la réduction de l'anxiété et l'amélioration du sommeil	Comparer l'effet de l'huile essentielle de lavande (<i>Lavandula angustifolia</i>) associée à l'hygiène du sommeil à l'hygiène du sommeil seule.
Population	Adultes : 18 à 65 ans, troubles anxieux N=216	Adultes : 18 à 65 ans, état d'agitation N=179	Etudiants : 18 à 36 ans, âge moyen : 21,6 ans, problèmes de sommeil N=79
Méthode	1 gélule de 80mg/jour de Silexan ou 1 gélule de placebo 10 semaines	1 gélule de 80mg/jour de Silexan ou 1 gélule de placebo 10 semaines	Groupe LSH : 1 patch 55µl de lavande (voie inhalée) + hygiène du sommeil Groupe SH : 1 patch vierge + hygiène du sommeil 5 nuits consécutives
	Etude randomisée en double aveugle contre placebo	Etude randomisée en double aveugle contre placebo	Etude randomisée en double aveugle

Études	(98)	(99)	(100)
Critère(s) principal(aux)	Evaluation de l'anxiété (HAMA) et du sommeil (IQSP)	Evaluation de l'anxiété (HAMA) et du sommeil (IQSP)	Evaluation de la quantité (Fitbit® et agenda du sommeil) et de la qualité du sommeil (IQSP et PROMIS)
Résultats	Au terme des 10 semaines de traitement, 76,9% des patients ayant reçu le Silexan sont significativement répondeurs contre 49,1% des patients ayant reçu le placebo ($p < 0,001$). Ils ont montré une diminution d'au moins 50% des scores HAMA et IQSP par rapport à la valeur avant traitement.	Au terme des 10 semaines de traitement et d'après le score HAMA, 48,8% des patients ayant reçu le Silexan sont significativement répondeurs contre 33,3% des patients ayant reçu le placebo ($p = 0,04$). Ils ont montré une diminution d'au moins 50% du score HAMA par rapport à la valeur avant traitement. Effet mineur sur la variation du score IQSP.	Il n'y a pas de différence significative entre les groupes LSH et SH de la quantité de sommeil. Il y a une différence significative entre les groupes LSH et SH de la qualité de sommeil, avec une persistance de l'effet 2 semaines après dans le groupe LSH.

HAMA : Echelle d'anxiété d'Hamilton (*Hamilton anxiety scale*) (101)

IQSP : Index de qualité du sommeil de Pittsburgh (*Pittsburgh sleep quality index*) (102)

Fitbit® : bracelet détectant les mouvements pendant le sommeil

PROMIS : *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* du *National institute of health* (NIH)

Le Silexan® est une préparation d'huile essentielle de *Lavandula angustifolia*. Les gélules de 80mg sont élaborées en Autriche et non distribuées en France. Il a montré un effet anxiolytique supérieur au placebo chez les sujets souffrant de troubles anxieux et d'un état d'agitation et un effet comparable au lorazepam chez les sujets atteints de troubles anxieux généralisés. L'anxiété et l'altération du sommeil sont bien souvent intriquées. Même si l'étude (99) ne relate qu'un effet mineur du Silexan® sur le score IQSP, le Silexan® est globalement bénéfique pour les troubles du sommeil, sans pour autant générer de la sédation interférant avec le bon déroulement des activités quotidiennes, comme cela peut-être le cas avec les hypnotiques. (103)

L'action de l'huile essentielle de lavande officinale sur la sphère neurologique résulte des propriétés sédatives, antidépressives voire narcotiques du linalol et de l'acétate de linalyle. (95) (104) D'un point de vue pharmacologique, les effets de la lavande officinale découleraient de son interaction avec le récepteur GABA-A, avec une action *benzodiazepine-like*, et de son effet inhibiteur sur les canaux calciques présynaptiques. (103)

Les études portant sur la lavande officinale s'intéressent à des populations adultes. Néanmoins, considérant son excellente tolérance aux doses physiologiques et les données empiriques rassurantes relatives à son usage en tant qu'anxiolytique et hypnotique, l'huile essentielle de lavande officinale peut-être utilisée chez les enfants à partir de 30 mois. Comme pour toutes les huiles essentielles, la voie orale est déconseillée en dessous de 6 ans.

3.3.2.1.2. Petit grain bigarade

Dénominations : petit grain bigarade (*Citrus aurantium ssp aurantium*, *Citrus aurantium ssp amara*)

Famille botanique : Rutacées

Famille biochimique : Esters

Principaux constituants : acétate de linalyle (ester), linalol (monoterpénol)

Organe distillé : feuilles

Propriétés :

- antispasmodique
- rééquilibrante nerveuse et émotionnelle, relaxante
- anti-inflammatoire
- anti-infectieuse

Voies d'administration : toutes les voies

Précautions : aucune toxicité aux doses physiologiques (95)

De par sa composition biochimique, le petit grain bigarade est très proche de la lavande officinale. L'acétate de linalyle et le linalol lui confèrent ses propriétés calmantes et sédatives. Il peut ainsi constituer une alternative intéressante à la lavande officinale.

3.3.2.1.3. Mandarine rouge

Dénominations : mandarine rouge (*Citrus reticula blanco*)

Famille botanique : Rutacées

Famille biochimique : Monoterpènes

Principaux constituants : limonène (monoterpène), coumarines

Organe distillé : zestes

Propriétés :

- Anxiolytique, anti-dépressive, sédative
- Anti-oxydante
- Anti-inflammatoire

Voies d'administration : orale, diffusion, cutanée

Précautions : la présence de coumarines rend l'essence de mandarine rouge photosensibilisante. L'exposition au soleil dans les douze heures suivant l'application cutanée est à éviter. Le limonène peut être irritant pour la peau si l'essence de mandarine n'est pas diluée dans une huile végétale. (95) (105)

Bien qu'en pratique, l'essence de mandarine rouge soit utilisée dans les troubles du sommeil, il n'est à ce jour recensé aucune étude attestant de ses propriétés anxiolytiques et/ou hypnotiques. Il semblerait plutôt que ce soit ses senteurs florales et citronnées qui favorisent le sommeil. (97) (105)

A ce propos, la liste d'huiles essentielles présentée dans cet exposé n'est pas exhaustive. En effet, si les pouvoirs thérapeutiques de certaines émanent directement de l'identification de composés chimiques de propriétés connues, pour d'autres, c'est l'odeur de l'huile qui induira l'apaisement et/ou le sommeil. Lorsqu'un individu perçoit une senteur, le message olfactif est intégré par le système limbique, centre des émotions et de la mémoire. Selon son vécu personnel, une odeur peut évoquer chez lui un souvenir plus ou moins agréable qui aura soit tendance à le calmer et le détendre soit à le stimuler et le tenir éveillé. Ainsi, il n'est pas erroné de proposer d'autres huiles essentielles, compatibles avec l'âge et le profil clinique de l'enfant. (105)

3.3.2.1.4. Propositions de conseils officinaux

En application cutanée : (95) (105)

- HE de lavande vraie
- Essence de mandarine rouge

Diluer les huiles essentielles à 10-20% dans une huile végétale, par exemple l'huile d'amande douce. Appliquer sur le plexus solaire, la face interne des poignets ou la plante des pieds pour les enfants de moins de 7 ans, 20 à 30 minutes avant le coucher.

En inhalation sèche : (95)

- 1 goutte d'HE de lavande officinale
- Et/ou 1 goutte d'essence de mandarine rouge

Sur un mouchoir, à positionner sous l'oreiller

Pour les enfants de moins de 7 ans : le mouchoir est placé à distance du lit.

En diffusion atmosphérique :

- 3 gouttes d'HE de lavande officinale
- 3 gouttes d'essence de mandarine rouge

Laisser diffuser le mélange dans un diffuseur 10 à 15 minutes, une heure avant le coucher, dans la chambre inoccupée de l'enfant

3.3.2.2. Hydrolathérapie

Les hydrolats (HA) sont obtenus au cours de la même distillation que les huiles essentielles. Ils constituent la phase aqueuse, le plus souvent située sous la phase liposoluble qui contient l'huile essentielle. Lorsque la partie distillée de la plante est la fleur, l'hydrolat prend le nom d'eau florale.

Comparativement aux huiles essentielles, les eaux florales sont bien plus malléables. Employées correctement, elles sont dénuées d'effet indésirable et de contre-indication. Leur faible concentration en actifs leur vaut en partie leur excellente tolérance. Pour tous ces avantages réunis, leur utilisation chez les enfants est permise.

3.3.2.2.1. Camomille noble

Dénominations : camomille noble, camomille romaine (*Chamaemelum nobile* L. All.)

Famille botanique : Asteracées

Principaux constituants : esters

Organe distillé : parties aériennes fleuries, capitules floraux

Rôle dans les troubles du sommeil : apaisant et calmant léger. L'hydrolat est particulièrement indiqué chez les sujets souffrant d'hypersensibilité, agités, ayant les « nerfs à fleur de peau ».

3.3.2.2.2. Fleur d'oranger

Dénominations : fleur d'oranger, fleur du bigaradier, orange amer (*Citrus aurantium* spp *amara*)

Famille botanique : Rutacées

Organe distillé : fleurs

Rôle dans les troubles du sommeil : sédatif et calmant du SNC. L'hydrolat de fleur d'oranger apaise, dissipe les tensions et favorise l'endormissement, notamment chez les enfants présentant une hyperactivité.

3.3.2.3. Propositions de conseils officinaux

Par voie orale :

- 1 cuillère à café d'HA de fleur d'oranger
- 1 cuillère à café d'HA de camomille noble

Dans une infusion d'eau chaude, en fin de repas ou avant le coucher.

En brumisation :

Pour favoriser la détente ou l'endormissement des enfants en bas âge :

- HA de camomille noble
- HA de lavande fine

En brumisation sur l'oreiller, avant le coucher.

3.3.2.3. Phytothérapie (106)

3.3.2.3.1. Valériane

Dénominations : valériane, herbe à chat (*Valeriana officinalis* L.)

Famille botanique : Valérianacées

Organe utilisé : organes souterrains

Les organes souterrains de la valériane font l'objet d'une monographie dans la Pharmacopée européenne. (107)

Elle possède des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, antispasmodiques et myorelaxantes. (105) La valériane est accessible sous l'indication : « Traditionnellement utilisée pour réduire la nervosité des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles du sommeil ». Selon le *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) de l'Agence européenne du médicament (EMA), la valériane est la seule drogue végétale bénéficiant d'une efficacité démontrée dans les troubles du sommeil. Son usage médical est plus précisément établi

dans le « soulagement des tensions nerveuses légères et des troubles du sommeil ». Elle réduit la latence d'endormissement et améliore la qualité du sommeil. (108)

Une étude australienne a évalué les effets de la valériane (*Valeriana edulis*) sur cinq garçons âgés de 7 à 14 ans, ayant un déficit intellectuel et des troubles du sommeil. Cette étude randomisée a été menée en double aveugle et en *cross-over*. A l'issue de deux semaines de traitement par valériane, il a été montré une réduction significative de la latence d'endormissement, du temps passé éveillé au cours de la nuit, du temps total et de la qualité de sommeil, par rapport aux valeurs enregistrées avant traitement. Le placebo, lui, n'a permis qu'une amélioration significative de la qualité de sommeil. Bien que l'échantillon soit petit, ces résultats sont prometteurs. (109)

Toutefois, en raison de l'insuffisance de preuves d'efficacité et d'innocuité dans la population pédiatrique, l'HMPC de l'EMA recommande l'usage de la valériane à partir de 12 ans.

Posologie :

A partir de 12 ans, la dose par prise est de 400 à 600mg d'extrait sec de valériane, obtenus par extraction par de l'éthanol à 40-70% V/V, renouvelable 3 fois par jour maximum. Pour les troubles du sommeil, la dose est administrée 30 minutes à 1 heure avant le coucher. Si nécessaire, il est possible de prendre une autre dose plus tôt dans la soirée. Pour un effet optimal, le traitement est poursuivi pendant 2 à 4 semaines. Si les symptômes persistent ou s'aggravent après 2 semaines de traitement en continu, l'avis du médecin ou du pharmacien est requis. (108)

Effets indésirables : troubles gastro-intestinaux (nausées, crampes abdominales) (108)

Il semblerait que la valériane interagisse avec les récepteurs du neurotransmetteur GABA, cible des benzodiazépines, d'où son effet sédatif. (109) La combinaison de valériane à d'autres médicaments sédatifs doit faire l'objet d'un avis médical. (108)

3.3.2.3.2. Passiflore

Dénominations : passiflore (*Passiflora incarnata* L.)

Famille botanique : Passifloracées

Organe utilisé : parties aériennes

La monographie de la passiflore est disponible dans la Pharmacopée européenne. (110)

Elle est anxiolytique, sédative, analgésique et anticonvulsivante. Ses propriétés s'expliqueraient par la modulation du système gabaergique. Le recours à cette drogue végétale repose sur son usage traditionnel. L'HMPC de l'EMA ne lui accorde pas une utilisation scientifiquement établie. Elle soulage les symptômes légers du stress et les troubles mineurs du sommeil chez l'adulte et l'enfant.

La tolérance est excellente, ce qui n'exclut pas de notifier tout nouvel effet indésirable à l'autorité compétente. En France, la passiflore est intégrée dans la composition de compléments alimentaires destinés aux enfants, sans qu'aucun événement indésirable n'ait été déclaré. Cependant, puisque les données de la littérature relatives à son emploi sont insuffisantes, l'HMPC de l'EMA ne la recommande pas avant 12 ans. (111)

Posologie :

A partir de 12 ans, sous forme de gélules de poudre, la dose par prise est de 0,5 à 2g par prise, jusqu'à 4 fois par jour. Il est également possible de laisser infuser 1 à 2g de passiflore dans 150ml d'eau bouillante, de 1 à 4 fois par jour selon l'intensité des symptômes. (111)
(105) Dans les compléments alimentaires pédiatriques, le dosage de passiflore est réduit.

3.3.2.3.3. Mélisse

Dénominations : mélisse (*Melissa officinalis* L.)

Famille botanique : Passifloracées

Organe utilisé : feuilles

Les feuilles de mélisse sont décrites dans la Pharmacopée européenne. (112)

Bien connue pour ses propriétés antispasmodiques, la mélisse est également calmante et sédative. Elle est traditionnellement utilisée en cas de manifestations modérées de stress, de troubles modérés du sommeil et de symptômes gastro-intestinaux. (113) Elle est empiriquement employée chez les enfants souffrant d'angoisses, d'un mauvais sommeil, et/ou de maux de ventre, mais en l'absence de preuves suffisante, l'HMPC la déconseille avant 12 ans.

Posologie :

A partir de 12 ans, la dose unitaire est de 0,19 à 0,55g de poudre en gélule, en infusion de 1,5 à 4,5g de mélisse dans 150ml d'eau bouillante ou de 2 à 4ml d'extrait liquide, répétable jusqu'à trois fois par jour selon les symptômes. (113) Le dosage des compléments alimentaires destinés aux moins de 12 ans est réduit.

3.3.2.3.4. Eschscholtzia

Dénominations : eschscholtzia, pavot de Californie (*Eschscholtzia californica* Cham.)

Famille botanique : Papaveracées

Organe utilisé : parties aériennes fleuries

La monographie de l'eschscholtzia figure dans la Pharmacopée française. (114)

L'eschscholtzia est anxiolytique, hypnotique, antispasmodique et antalgique. (105) En France, elle est traditionnellement utilisée pour diminuer la nervosité, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil, chez les adultes et les enfants. L'HMPC de l'EMA ne lui reconnaît pas une utilisation scientifiquement établie.

Cette drogue végétale est traditionnellement utilisée chez les enfants mais pour cause de données insuffisantes, l'HMPC de l'EMA ne la recommande pas avant 18 ans. (115)

Posologie :

A partir de 12 ans, la dose par unité de prise est de 480 à 600mg de poudre conditionnée en gélule. La dose journalière est de 960 à 1500mg. La première prise a lieu au dîner, la seconde 30 minutes à 1 heure avant le coucher. (105) (115)

3.3.2.4. Gemmothérapie

La gemmothérapie est le domaine de la phytothérapie qui utilise les tissus embryonnaires de la plante à savoir les bourgeons, les jeunes pousses et les radicules. Les préparations gemmothérapeutiques sont obtenues par macération des tissus dans un mélange eau-alcool-glycérine. Nous disposons actuellement de deux types de macérats glycinés :

- Le macérat glyciné dilué au 1DH (1^{ère} dilution hahnemannienne). Son mode d'obtention figure dans la Pharmacopée française parmi les préparations homéopathiques (116)
- Le macérat-mère concentré, non dilué au 1DH. La macération dans 1/3 d'eau, 1/3 d'alcool et 1/3 de glycérine permet une extraction du maximum de principes actifs.

Le macérat-mère peut être utilisé chez l'enfant principalement parce qu'il présente une plus faible teneur en alcool que le macérat glyciné dilué. Il possède un autre avantage non négligeable : étant plus concentré, la dose administrée est réduite.

Le tilleul argenté (*Tilia tomentosa* Moench.), arbre majestueux de 30 à 35 mètres de haut, est l'espèce de tilleul dont les bourgeons détiennent la plus grande richesse en principes actifs dont le farnésol et le limonène. Ces dérivés terpéniques sont neurosédatifs. Les bourgeons de tilleul favorisent l'endormissement et augmente la durée du sommeil. N'étant connues ni toxicité, ni dépendance, ni contre-indications, leur emploi dans les insomnies de l'enfant est possible.

Posologie chez l'enfant :

1 goutte pour 10kg de poids corporel par jour, le soir au coucher. Les gouttes sont prises directement sous la langue ou diluées dans de l'eau. En général, un traitement minimum de 3 semaines est requis. Il peut être reconduit pour 3 mois mais en respectant une fenêtre thérapeutique d'une semaine toutes les trois semaines. (117) (118)

3.3.2.5. Homéopathie

L'homéopathie est fondée sur trois principes que sont la loi de similitude, l'infinitésimalité et l'individualisation. Elle soutient qu'une substance provoquant des symptômes à dose

pondérale chez un individu sain est capable de guérir ces mêmes symptômes lorsqu'elle est administrée à très faible dose chez un individu malade.

Elle bénéficie d'une excellente sécurité d'emploi chez toutes les tranches d'âge. Son absence de contre-indication, d'effet indésirable, d'interaction médicamenteuse, et de surdosage et sa facilité d'utilisation justifient les demandes fréquentes d'homéopathie des parents.

A ce jour, les preuves de son efficacité sont insuffisantes et font grandement débat dans la communauté scientifique. A ce titre et suite aux recommandations de la HAS, l'homéopathie ne sera plus prise en charge par la solidarité nationale au 1^{er} janvier 2021. Toujours est-il que cette médecine séduit de nombreux patients et qu'elle permet de s'abstenir des contraintes non négligeables des médicaments aux propriétés hypnotiques. C'est ainsi que nous nous proposons de présenter les bases élémentaires de la prise en charge homéopathiques des troubles du sommeil chez l'enfant. (Tableau VII : Liste non exhaustive de souches et spécialités homéopathiques indiquées dans les troubles du sommeil de l'enfant. D'après (119))

Tableau VII : Liste non exhaustive de souches et spécialités homéopathiques indiquées dans les troubles du sommeil de l'enfant. D'après (119)

Difficultés d'endormissement		
Arnica montana 9CH	Enfant trop fatigué physiquement pour trouver le sommeil	2 granules le soir au coucher
Chamomilla 9CH	Refus d'endormissement par colère ou poussée dentaire	
Coffea cruda 9CH	Enfant trop excité pour s'endormir	
Kalium phosphoricum 9CH	Surmenage intellectuel empêchant l'endormissement	
Pulsatilla 9CH	Enfant anxieux, qui ne veut pas quitter ses parents par peur d'abandon, a besoin d'être rassuré	
Stramonium 9CH	Crainte de l'obscurité	
Réveils nocturnes		
Arsenicum album 9CH	Réveil entre 1 et 2 heures du matin, anxieux, agité	2 granules le soir au coucher
Stramonium 9CH	Terreurs nocturnes, cauchemars	
En lien avec du stress, de l'anxiété		
Gelsemium 9CH	Anxiété d'anticipation, peur de la nuit, du noir	5 granules le soir au coucher
Ignatia amara 9CH	En lien avec un excès d'émotions fortes	
Passiflora composé	Troubles du sommeil	5 granules au coucher, à renouveler si besoin dans la nuit
Quiétude®	Troubles mineurs du sommeil, nervosité passagère	A partir d'un an, 5ml matin et soir pendant 10-15 jours

3.3.3. Suivi des traitements pharmacologiques

La mélatonine est la molécule la plus étudiée et la plus prescrite dans les troubles du sommeil des enfants présentant un TSA. Ainsi, le pharmacien est amené à la dispenser et le sera probablement davantage suite à la commercialisation du Slenyto®. Ses conseils et réponses aux interrogations des aidants sont indispensables à l'optimisation du traitement. Nous proposons ici quelques jeux de questions/réponses pouvant se dérouler à l'officine entre les parents et le pharmacien.

Y a-t-il des effets secondaires avec la mélatonine ? Les études montrent que la mélatonine est très bien tolérée. Néanmoins, de rares effets secondaires bénins à type de maux de tête et fatigue sont possibles. En cas de survenu d'un événement indésirable présumé être en lien avec la mélatonine, il est primordial d'en avertir le médecin et/ou le pharmacien qui ont l'obligation de le signaler via le portail dédié. (120)

Est-ce comme un somnifère ? La mélatonine n'agit pas comme les véritables somnifères de type benzodiazépines et apparentés. Elle mime le sommeil naturel de l'individu. Elle bénéficie d'une très bonne sécurité d'emploi et dispense des effets de dépendance et de sevrage.

Comment faire en cas d'oubli d'un comprimé ? Le comprimé oublié peut être pris juste avant le coucher. Passé le moment du coucher, le comprimé sera pris le lendemain, à l'heure habituelle, dans doubler la dose. Il ne doit en aucun cas être pris en cours de journée au risque de perturber le rythme veille-sommeil.

Peut-on associer la mélatonine [ou un autre médicament pour le sommeil] à des traitements plus doux comme des plantes par exemple ? En l'état actuel des connaissances, les substances appartenant à la médecine traditionnelle n'interfèrent pas avec la mélatonine. Elles doivent malgré tout être utilisées sous la supervision du pharmacien ou du médecin. Cependant, pour ne pas compromettre l'efficacité du traitement par mélatonine et s'assurer que les effets observés sont imputables à la seule mélatonine, il conviendra ne pas débiter la consommation de ces produits à l'initiation du traitement par mélatonine.

Pour témoigner au médecin des effets des médicaments prescrits, le pharmacien peut distribuer aux familles un agenda du sommeil, à remplir idéalement dans les deux semaines précédant la consultation. (Annexe 1)

3.3.4. Accompagnement global de l'enfant et de son entourage

3.3.4.1. Intervention au sein de l'officine

Les annonces provenant du corps médical ne sont pas toujours aussitôt comprises et intégrées par les familles, tant certaines consultations peuvent être denses. La pharmacie, plus familière et davantage fréquentée par les patients peut alors être le lieu propice à la clarification des informations.

Le diagnostic des TSA est loin d'être subit. Néanmoins si les soupçons peuvent persister quelques années, l'annonce officielle de la maladie est complexe à appréhender. La reformulation par plusieurs interlocuteurs, dont le pharmacien, s'avère très utile. En vulgarisant, l'autisme peut être explicité comme suit :

« L'autisme correspond à une altération du développement du cerveau. La maladie s'exprime différemment d'une personne à une autre. Globalement ces personnes ont des difficultés pour interagir avec les autres, pour communiquer que ce soit par la parole ou la gestuelle. Leur perception des émotions et de l'environnement est affectée. Leurs mouvements, activités et centres d'intérêts sont peu diversifiés et répétitifs.

Les traitements ne vont pas guérir la maladie mais améliorer le quotidien du patient et de son entourage. »

Si l'enfant atteint de TSA est au cœur des préoccupations, le bien-être de son entourage ne doit pas être omis par l'équipe soignante. Face aux insomnies de l'enfant souffrant de TSA, c'est l'ensemble de sa famille qui peut voir son sommeil altéré. Il convient alors de soulager leur manque de sommeil ayant des retentissements sur leur santé psychologique. De façon plus globale, il s'agit de s'assurer que chacun trouve son équilibre au sein de la fratrie et notamment que les éventuels frères et sœurs du patient ne soient pas et ne se sentent pas

laissés pour compte. Dans ce cas, l'adressage aux professionnels compétents pour un suivi psychologique est requis.

3.3.4.2. Réorientation et sources d'informations externes

La détresse des parents face aux troubles du sommeil de leur enfant les conduit de plus en plus à chercher des réponses par eux-mêmes. Alors que les moyens d'accès à l'actualité médicale se multiplient, encore faut-il s'appuyer sur des sources fiables. Le pharmacien d'officine constituant souvent leur premier interlocuteur, peut contribuer au relai de la bonne information.

Sont cités ci-dessous des sites internet restituant des connaissances sûres sur le sommeil et ses troubles :

- <http://www.sfrms-sommeil.org> (Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil)
- <http://reseau-morphee.fr> (Réseau Morphée, réseau de santé consacré à la prise en charge des troubles chroniques du sommeil)
- <https://sleepresearchsociety.org> (Sleep Research Society)
- <https://www.esrs.eu> (Société européenne de recherche sur le sommeil)
- <https://institut-sommeil-vigilance.org/> (Institut National du Sommeil et de la Vigilance)

Il existe en Bretagne deux centres du sommeil accrédités par la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil. Ils sont situés à la Polyclinique de Saint Laurent à Rennes et au Centre Hospitalier Régional Universitaire Morvan de Brest. (121)

Les informations et actualités relatives aux TSA peuvent être consultées sur les sites :

- http://www.autisme-france.fr/577_p_25340/autisme-france.html (Association Autisme France)
- <https://www.cra.bzh/> (Centre Ressources Autisme Bretagne)
- <https://comprendrelautisme.com/> (blog dirigé par une patiente atteinte de TSA et dont l'objectif est le partage de connaissances scientifiquement validées sur la maladie)

Le pharmacien peut également inciter les parents à se tourner vers les associations d'usagers et de famille. Des associations bretonnes sont recensées au lien suivant : <https://www.cra.bzh/associations-de-familles>. Certaines d'entre elles sont accessibles sur les réseaux sociaux. Elles permettent le partage des expériences quotidiennes. Ces échanges peuvent se faire au cours des rencontres, repas et autres activités orchestrés par les membres de ces associations.

CONCLUSION

L'ensemble de ce propos confirme l'indubitable rôle du sommeil dans la préservation de notre homéostasie. Bien dormir pendant l'enfance et l'adolescence est essentiel, tant ce sont deux périodes phares du développement. Lorsque des troubles du sommeil surgissent et quels qu'ils soient, le pharmacien d'officine est apte à apporter une réponse aux parents venant à sa rencontre. Dans tous les cas de figure, faire la promotion de l'hygiène du sommeil constitue le fondement de la prise en charge. Dans la mesure où l'hygiène du sommeil ne suffit pas, des approches complémentaires de type médecine traditionnelle peuvent être proposées. Les thérapies médicamenteuses, initiées par le médecin, n'ont pas leur place en pédiatrie, excepté lors de situations complexes, étudiées au cas par cas.

Les enfants souffrant de TSA sont particulièrement exposés aux troubles du sommeil. Ce sommeil altéré, se répercutant sur leur bien-être mais aussi sur celui de leur entourage proche, requiert une prise en charge pluridisciplinaire regroupant l'éducation à l'hygiène du sommeil, des interventions comportementales et plus ou moins pharmacologiques. La mélatonine est la molécule ayant le plus fait ses preuves. Le Slenyto® est la première spécialité de mélatonine détenant l'AMM dans les troubles du sommeil chez les enfants souffrant de TSA. Les études pivots sont très prometteuses tant au niveau efficacité que sécurité d'emploi. (71) (72) Il n'en reste pas moins que la surveillance post-commercialisation est de mise. La consommation de l'hormone du sommeil ne peut être considérée comme anodine. A ce titre et chez les enfants, elle ne peut être dispensée que sur prescription médicale et ne peut relever de l'unique conseil officinal.

Indépendamment des actions propres des professionnels de santé, il semble de plus en plus pressant que le sommeil figure parmi les axes d'éducation prioritaires. Ceci est d'autant plus d'actualité que nombreuses sont les sollicitations sociales nous maintenant en état d'éveil et bousculant de ce fait notre sommeil. Une discussion devrait être menée auprès des instances gouvernementales pour que soient inculqués aux enfants comme aux adultes les bienfaits du sommeil sur la santé humaine. Des outils pédagogiques expliquant de manière ludique pourquoi dormir est important existent et méritent d'être davantage exploités. (122)

Au-delà du premier travail ayant consisté à répondre à la problématique des troubles du sommeil, cette thèse m'a permis de reconsidérer le rôle du pharmacien d'officine. Les TSA

regroupent un ensemble de troubles psychiatriques pour lesquels les connaissances du pharmacien sont restreintes. Pourtant, là où il aurait tendance à sous-estimer son impact et à rapidement passer le relai à ses confrères professionnels de santé, il a lui aussi toute sa contribution à apporter. En puisant dans ses ressources, le pharmacien participe pleinement à l'amélioration du confort de vie de son patient et de son environnement familial. Ainsi peut-il jouir de la satisfaction d'exercer sa profession.

Bibliographie

1. Inserm.fr. La science pour la santé [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible à : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil>
2. Institut National du Sommeil et de la Vigilance. Conférence de presse Le sommeil d'hier et de demain Conférence de presse. 2020.
3. Urrila AS, Artiges E, Massicotte J, Miranda R, Vulser H, Bézivin-Frere P, et al. Sleep habits, academic performance, and the adolescent brain structure. *Nat Publ Gr.* 2017;
4. Sommeil.univ-lyon1.fr. La physiologie du sommeil [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible à : <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/cfes/sante/physio.php>
5. Carter KA, Hathaway NE, Lettieri CF. Common Sleep Disorders in Children. *Am Acad Fam Physicians.* 2014;89(5):368-77.
6. Schroder CM, Tordjman S, Franco P, Delorme R, Lecendreux M, Broquere M, et al. Troubles du spectre de l'autisme et maladies neurogénétiques de l'enfant et de l'adolescent Mieux comprendre et traiter les troubles du sommeil : une priorité. 2018.
7. Challamel M-J, Franco P, Hardy M. Le sommeil de l'enfant. Elsevier Masson; 2009.
8. Adrien J, Royant-Parola S, Gronfier C. Sommeil et Nouvelles Technologies. 2016.
9. Référentiel de Psychiatrie et Addictologie. 2017.
10. Reynolds AM, Malow BA. Sleep and Autism Spectrum Disorders. *Pediatr Clin N Am.* 2011;58:685-98.
11. Pentel D. Les troubles du sommeil chez l'enfant et leurs traitements [thèse]. Rennes 1; 2006.
12. Dewald-Kaufmann J, de Bruin E, Michael G. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-i) in School-Aged Children and Adolescents. *Sleep Med Clin.* 2019;14(2):155-65.
13. Turgeon L, Parent S. Intervention cognitivo-comportementale auprès des enfants et des Tome 1 : Troubles intériorisés. Presse de l'Université du Québec, éditeur. 2012.
14. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition Highlights and Modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387-94.
15. Nunes ML, Bruni O. Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(6):26-35.
16. Brown KM, Malow BA. Pediatric Insomnia. *Chest.* 2015;
17. Maski K, Owens J. Pediatric sleep disorders. *Am Acad Neurol.* 2018;24:210-27.
18. Hale L, Guan S. Screen Time and Sleep among School-Aged Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Sleep Med Rev.* 2014;21:50-8.
19. Chang A-M, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting

- eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112(4):1232-7.
20. Lebourgeois MK, Hale L, Chang A-M, Akacem LD, Montgomery-Downs HE, Buxton OM. Digital Media and Sleep in Childhood and Adolescence. *Pediatrics.* 2017;140(s2):s92-6.
 21. Anses. Effets sur la santé humaine et sur l'environnement des systèmes utilisant des LED. 2019.
 22. Sack RL, Auckley D, Auger ; R Robert, Carskadon MA, Wright Jr KP, Vitiello I V., et al. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. *Sleep.* 2007;30(11):1484-501.
 23. Riha RL. The use and misuse of exogenous melatonin in the treatment of sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(00):543-8.
 24. Van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, Kristiaan ;, Van Der Heijden B, Oort FJ. Effects of Melatonin and Bright Light Treatment in Childhood Chronic Sleep Onset Insomnia With Late Melatonin Onset: A Randomized Controlled Study. *Sleep.* 2017;40(2):1-11.
 25. Munday K, Benloucif S, Harsanyi K, Dubocovich ML, Zee PC. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep.* 2005;28(10):1271-8.
 26. Anses. Avis de l'Anses relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. 2018.
 27. Kennaway DJ. Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in paediatrics. *J Pediatr Child Heal.* 2015;51:584-9.
 28. Wilhelmsen-Langeland A, Saxvig IW, Pallesen S, Nordhus I-H, Vedaa Ø, Lundervold AJ, et al. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for the treatment of delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleepiness and cognitive function. *J Biol Rhythms.* 2013;28(5):306-21.
 29. Garg RK, Afifi AM, Garland CB, Sanchez R, Mount DL. Pediatric obstructive sleep apnea: Consensus, controversy, and craniofacial considerations. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(5):987-97.
 30. Fondationsommeil.com. Traitement de l'apnée du sommeil chez l'enfant [Internet]. [cité 21 oct 2019]. Disponible à: <https://fondationsommeil.com/traitement-dapnee-du-sommeil-chez-les-enfants/>
 31. Frenette E. Restless legs syndrome in children: a Review and update on pharmacological options. *Curr Pharm Des.* 28 juin 2011;17(15):1436-42.
 32. American Psychiatric Association. DSM-5 : diagnostic and statistical manual of mental

- disorders. 5e éd. American Psychiatric Publishing; 2013.
33. Yvon D. À la découverte de l'autisme. Des neurosciences à la vie en société. Paris: Dunod; 2020.
 34. Périsset D, Guinchat V, Hellings JA, Baghdadli A. Traitement pharmacologique des comportements problématiques associés aux troubles du spectre autistique: Revue de la littérature. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 2012;60(1):42-51.
 35. Moore M, Evans V, Hanvey G, Johnson C, Carney PR, Geyer JD. Assessment of Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Children.* 2017;4(72):1-17.
 36. Kotagal S, Broomall E. Sleep in children with autism spectrum disorder. *Pediatr Neurol.* 2012;47(4):242-51.
 37. Mazzone L, Postorino V, Siracusano M, Riccioni A, Curatolo P. The relationship between sleep problems, neurobiological alterations, core symptoms of autism spectrum disorder, and psychiatric comorbidities. *J Clin Med.* 2018;7(102):1-12.
 38. Solis-Anez E, Delgado W, Hernandez ML. Autism, chromosome 15 and the GABAergic dysfunction hypothesis. *Invest Clin.* 2007;48(4):529-41.
 39. Buhr A, Bianchi MT, Baur R, Courtet P, Pignay V, Boulenger JP, et al. Functional characterization of the new GABAA receptor mutation β (R192H). *Hum Genet.* 2002;111(2):154-60.
 40. Mesbah-Oskui L, Penna A, Orser BA, Horner RL. Reduced expression of α 5GABAA receptors elicits autism-like alterations in EEG patterns and sleep-wake behavior. *Neurotoxicol Teratol.* 2017;61:115-22.
 41. Veatch OJ, Maxwell-Horn AC, Malow BA. Sleep in autism spectrum disorders. *Curr Sleep Med Rep.* 2015;1:131-40.
 42. Mulder EJ, Anderson GM, Kema IP, De Bildt A, Van Lang NDJ, Den Boer JA, et al. Platelet serotonin levels in pervasive developmental disorders and mental retardation: Diagnostic group differences, within-group distribution, and behavioral correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(4):491-9.
 43. Nakamura K, Sekine Y, Ouchi Y, Tsujii M, Yoshikawa E, Futatsubashi M, et al. Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(1):59-68.
 44. Prasad HC, Steiner JA, Sutcliffe JS, Blakely RD. Enhanced activity of human serotonin transporter variants associated with autism. *Philos Trans R Soc.* 2009;364:163-73.
 45. Deuschle M, Schredl M, Schilling C, Wust S, Frank J, Witt SH, et al. Association between a serotonin transporter length polymorphism and primary insomnia. *Sleep.* 2010;33(3):343-7.

46. Verma D, Chakraborti B, Karmakar A, Bandyopadhyay T, Singh AS, Sinha S, et al. Sexual dimorphic effect in the genetic association of monoamine oxidase A (MAOA) markers with autism spectrum disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2014;50:11-20.
47. Tordjman S, Najjar I, Bellissant E, Anderson GM, Barburoth M, Cohen D, et al. Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: Literature review and new perspectives. Vol. 14, *International Journal of Molecular Sciences*. 2013. p. 20508-42.
48. Villette M. La mélatonine: un somnifère naturel ? [thèse]. Lille 2; 2017.
49. Tordjman S, Anderson GM, Pichard N, Charbuy H, Touitou Y. Nocturnal Excretion of 6-Sulphatoxymelatonin in Children and Adolescents with Autistic Disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57:134-8.
50. Pagan C, Delorme R, Callebort J, Goubran-Botros H, Amsellem F, Drouot X, et al. The serotonin-N-acetylserotonin-melatonin pathway as a biomarker for autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry*. 2014;4:1-8.
51. Melke J, Goubran Botros H, Chaste P, Betancur C, Nygren G, Anckarsä ter H, et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry*. 2008;13:90-8.
52. Obsil T, Ghirlando R, Klein DC, Ganguly S, Dyda F. Crystal structure of the 14-3-3zeta: serotonin N-acetyltransferase complex: a role for scaffolding in enzyme regulation. *Cell*. 2001;105:257-67.
53. Pagan C, Goubran-Botros H, Delorme R, Benabou M, Lemièrre N, Murray K, et al. Disruption of melatonin synthesis is associated with impaired 14-3-3 and miR-451 levels in patients with autism spectrum disorders. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-11.
54. Chaste P, Clement N, Mercati O, Guillaume J-L, Delorme R. Identification of pathway-biased and deleterious melatonin receptor mutants in autism spectrum disorders and in the general population. *PLoS One*. 2010;5(7):11495.
55. Veatch OJ, Sutcliffe JS, Warren ZE, Keenan BT, Potter MH, Malow BA. Shorter sleep duration is associated with social impairment and comorbidities in ASD. *Autism Res*. 2017;10(7):1221-38.
56. Mazurek MO, Petroski GF. Sleep problems in children with autism spectrum disorder: Examining the contributions of sensory over-responsivity and anxiety. *Sleep Med*. 2015;16(2):270-9.
57. McCue LM, Flick LH, Twyman KA, Xian H. Gastrointestinal dysfunctions as a risk factor for sleep disorders in children with idiopathic autism spectrum disorder: A retrospective cohort study. *Autism*. 2017;21(8):1010-20.

58. Gagnon K, Godbout R. Melatonin and Comorbidities in Children with Autism Spectrum Disorder. *Curr Dev Disord Reports*. 2018;5(3):197-206.
59. Cohen S, Conduit R, Lockley SW, Rajaratnam SM, Cornish KM. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. *J Neurodev Disord*. 2014;6(44):1-10.
60. Park S, Cho SC, Cho IH, Kim BN, Kim JW, Shin MS, et al. Sleep problems and their correlates and comorbid psychopathology of children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2012;6(3):1068-72.
61. Sangal RB, Owens J, Allen AJ, Sutton V, Schuh K, Kelsey D. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep*. 2006;29(12):1573-85.
62. Jan JE, Owens JA, Weiss MD, Johnson KP, Wasdell MB, Freeman RD, et al. Sleep hygiene for children with neurodevelopmental disabilities. *Pediatrics*. 2008;122(6):2008.
63. Autism Speaks ATN/AIR-P. Stratégies pour améliorer le sommeil des enfants avec des troubles du spectre autistique Guide des parents.
64. Williams Buckley A, Hirtz D, Oskoui M, Armstrong MJ, Batra A, Bridgemohan C, et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Am Acad Neurol*. 2019;94:392-404.
65. Papadopoulos N, Sciberras E, Hiscock H, Mulraney M, McGillivray J, Rinehart N. The efficacy of a brief behavioral sleep intervention in school-aged children with ADHD and comorbid autism spectrum disorder. *J Atten Disord*. 2019;23(4):341-50.
66. McCrae CS, Chan WS, Curtis AF, Deroche CB, Munoz M, Takamatsu S, et al. Cognitive behavioral treatment of insomnia in school-aged children with autism spectrum disorder: A pilot feasibility study. *Autism Res*. 1 janv 2020;13(1):167-76.
67. Legifrance.gouv.fr. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0231 du 05/10/201 [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible à:
https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000024629135
68. Legifrance.gouv.fr. Arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine [Internet]. [cité 14 mai 2020]. Disponible à:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000022235855>
69. Ameli.fr. Mélatonine Les conditions de prise en charge par l'assurance maladie [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible à:
https://www.ameli.fr/sites/default/files/melatonine_cpam-hauts-de-seine.pdf
70. ANSM-Biocodex. Résumé du quatrième rapport annuel de la RTU CIRCADIN. 2019.
71. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and safety of

- pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(11):948-57.
72. Maras A, Schroder CM, Malow BA, Findling RL, Breddy J, Nir T, et al. Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(10):699-710.
73. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Breddy J, Nir T, et al. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;1-10.
74. Legifrance.gouv.fr. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0079 du 01/04/2020 [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible à:
https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000041774447
75. Legifrance.gouv.fr. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0079 du 01/04/2020 [Internet]. [cité 14 mai 2020]. Disponible à:
https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000041774449
76. HAS. Commission de la Transparence Avis 26 juin 2019. 2019.
77. Legifrance.gouv.fr. Décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible à:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025836838&categorieLien=id>
78. Siah KTH, Wong RKM, Ho KY. Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2492-8.
79. Cuomo BM, Vaz S, Lee EAL, Thompson C, Rogerson JM, Falkmer T. Effectiveness of sleep-based interventions for children with autism spectrum disorder: A meta-synthesis. *Pharmacotherapy*. 2017;37(5):555-78.
80. Relia S, Ekambaram V. Pharmacological approach to sleep disturbances in autism spectrum disorders with psychiatric comorbidities: A literature review. *Med Sci*. 2018;6(95):1-11.
81. Robinson AA, Malow BA. Gabapentin shows promise in treating refractory insomnia in children. *J Child Neurol*. 2013;28(12):1618-21.
82. National Institute for Health and Care Excellence. Autism spectrum disorder in under 19s: support and management. 2013.
83. Malow BA, Byars K, Johnson K, Weiss S, Bernal P, Goldman SE, et al. A practice pathway for the identification, evaluation, and management of insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012;130:s106-124.

84. Cortese S, Wang F, Angriman M, Masi G, Bruni O. Sleep disorders in children and adolescents with autism spectrum disorder: diagnosis, epidemiology, and management. *CNS Drugs*. 2020;1-9.
85. *Ordre.pharmacien.fr*. Alerte sur des traitements utilisés dans l'autisme [Internet]. [cité 20 juill 2020]. Disponible à: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Alerte-sur-des-traitements-utilises-dans-l-autisme>
86. Khanna R, Jariwala K. Awareness and knowledge of autism among pharmacists. *Res Soc Adm Pharm*. 2012;8:464-71.
87. Shawahna R, Fahed B, Qadri D, Sharawi L, Soroghli M, Dweik M. Awareness and knowledge of autism spectrum disorders among pharmacists: A cross-sectional study in Palestinian pharmacy practice. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(6):1618-27.
88. *Sommeil-vigilance.fr*. Sommeil, Activité physique et sportive [Internet]. [cité 25 juin 2020]. Disponible à: <http://www.sommeil-vigilance.fr/sommeil-activite-physique-et-sportive/>
89. Oriol KN, Kanupka JW, DeLong KS, Noel K. The impact of aquatic exercise on sleep behaviors in children with autism spectrum disorder. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 2016;31(4):254-61.
90. World Health Organization. Guidelines on physical activity, sedentary behaviour and sleep for children under 5 years of age. 2019.
91. France KG, McLay LK, Hunter JE, France MLS. Empirical research evaluating the effects of non-traditional approaches to enhancing sleep in typical and clinical children and young people. *Sleep Med Rev*. 2018;39:69-81.
92. *Ipsos.com*. Junior Connect' 2017 : les jeunes ont toujours une vie derrière les écrans ! [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible à: <https://www.ipsos.com/fr-fr/junior-connect-2017-les-jeunes-ont-toujours-une-vie-derriere-les-ecrans>
93. Organisation Mondiale de la Santé. Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. 2000.
94. Afssaps. Produits cosmétiques à base de terpénoïdes : camphre , eucalyptol , menthol. Recommandations à l'attention des fabricants et responsables de la mise sur le marché. 2008.
95. Buvat C. Conseils en aromathérapie à l'officine : création de fiche conseils pratiques à destination de l'équipe officinale [thèse]. Grenoble; 2017.
96. Chevalier A. L'essentiel des huiles essentielles. Chevallier A, éditeur. 2016.
97. Roger R. Place des huiles prise en charge des troubles du sommeil et de l'anxiété , conseils à l'officine [thèse]. Rennes 1; 2016.
98. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Dienel A, et al. Silexan, an

- orally administered Lavandula oil preparation, is effective in the treatment of « subsyndromal » anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25(5):277-87.
99. Kasper S, Angheliescu I, Dienel A. Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep-A randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25:1960-7.
 100. Lillehei AS, Halcó LL, Savik K, Reis R. Effect of inhaled lavender and sleep hygiene on self-reported sleep issues: a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2015;21(7):430-8.
 101. Sommeil.mg.net. Echelle d'Hamilton d'évaluation de l'anxiété [Internet]. [cité 9 juin 2020]. Disponible à: <https://www.sommeil-mg.net/spip/questionnaires/HAM- A fr.pdf>
 102. Maxime.elbaz.free.fr. Index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI) [Internet]. [cité 9 juin 2020]. Disponible à: <http://maxime.elbaz.free.fr/examens/psqi.pdf>
 103. Kasper S. An orally administered lavandula oil preparation (Silexan) for anxiety disorder and related conditions: An evidence based review. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2013;17:s15-22.
 104. Dosoky NS, Setzer WN. Biological Activities and Safety of Citrus spp. Essential Oils. *Mol Sci*. 2018;19:2-25.
 105. Le Moniteur des pharmacies. Phytothérapie et troubles nerveux. n°3289.
 106. Guadagna S, Barattini DF, Rosu S, Ferini-Strambi L. Plant Extracts for Sleep Disturbances: A Systematic Review. *Hindawi*. 2020;1-9.
 107. Pheur.edqm.eu. Valériane (racine de) - European Pharmacopoeia 10.2 [Internet]. [cité 23 juin 2020]. Disponible à: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/10-2/0453F.htm>
 108. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L., radix. 2016.
 109. Francis AJP, Dempster RJW. Effect of valerian, Valeriana edulis, on sleep difficulties in children with intellectual deficits: Randomised trial. *Phytomedicine*. 2002;9(4):273-9.
 110. Pheur.edqm.eu. Passiflore - European Pharmacopoeia 10.2 [Internet]. [cité 23 juin 2020]. Disponible à: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/10-2/1459F.htm?highlight=on&terms=passiflora&terms=passiflora&terms=passiflora>
 111. European Medicines Agency. Community herbal monograph on Passiflora incarnata L., herba [Internet]. 2006 [cité 22 juin 2020]. Disponible à: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/document_library_search.jsp&mid=
 112. Pheur.edqm.eu. Mélisse (feuille de) - European Pharmacopoeia 10.2 [Internet]. [cité 25 juin 2020]. Disponible à: <https://pheur.edqm.eu/app/10-2/content/10->

2/1447F.htm?highlight=on&terms=melissa

113. Ema.europa.eu. Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium [Internet]. 2013 [cité 25 juin 2020]. Disponible à: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/document_library_search.jsp&mid=
114. Pharmacopée française. *Eschscholtzia* (parties aériennes fleuries d'). 1996.
115. European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Eschscholtzia californica* Cham., herba. 2015.
116. ANSM. Pharmacopée française. 2014. p. 1-33.
117. Viriot A. Un point sur la gemmothérapie en 2012 [thèse]. Toulouse III; 2015.
118. Morel J-M. Le guide de la gemmothérapie. First, éditeur. 2012. 56 p.
119. Holstaine F. Stress et troubles du sommeil chez l'enfant de moins de 15 ans [thèse]. Toulouse III; 2015.
120. Signalement.social-sante.gouv.fr. Portail de signalement des événements sanitaires indésirables [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible à: https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil
121. Sfrms-sommeil.org. Bretagne [Internet]. [cité 29 août 2020]. Disponible à: <https://www.sfrms-sommeil.org/centres-du-sommeil/bretagne/>
122. Sommeilenfant-morphee.fr. Ressources sur le sommeil de 0 à 18 ans [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible à: <https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/ressources-pedagogiques/>
123. Drake C, Nickel C, Burduvali E, Roth T, Jefferson C, Badia P. The pediatric daytime sleepiness scale (PDSS): sleep habits and school outcomes in middle-school children. *Sleep*. 2003;26(4):455-8.

Annexe 2 : Echelle pédiatrique de somnolence diurne (PDSS)

Merci de répondre en toute honnêteté aux questions suivantes. Coche une seule réponse pour chaque question.

Question	Toujours	Fréquemment	De temps en temps	Rarement	Jamais
1. Combien de fois t'endors-tu ou As-tu sommeil pendant les cours ?	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
2. Combien de fois as-tu sommeil ou envie de dormir en faisant tes devoirs ?	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
3. D'habitude, es-tu bien éveillé(e) la plupart de la journée ?	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
4. Combien de fois te sens-tu fatigué(e) ou grincheux(se) en cours de journée ?	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
5. À quelle fréquence as-tu des difficultés à te lever le matin ?	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
6. Combien de fois te rends-tu après avoir été réveillé(e) le matin ?	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
7. À quelle fréquence as-tu besoin de quelqu'un pour te réveiller le matin ?	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
8. Combien de fois penses-tu avoir besoin de plus de sommeil ?	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>

Si le score excède 16, il existe une somnolence anormale. (123)

CHARBONNOT Eloïse .- Les troubles du sommeil dans l'enfance _ Etat des connaissances chez les enfants présentant un trouble du spectre autistique et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge.

126 feuilles, 15 illustrations, 7 tableaux

Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2020 ; N° .

Nombreux sont les patients à se rendre à l'officine, estimant qu'ils ne dorment pas bien. Le pharmacien adaptera son conseil selon que l'altération du sommeil surgit dans un contexte physiologique ou pathologique. Les enfants et adolescents souffrant de troubles du spectre autistique (TSA) sont particulièrement sujets aux troubles du sommeil. En complément des indispensables mesures non pharmacologiques, la mélatonine détient un profil intéressant en termes d'efficacité et de tolérance. En 2018, le Slenyto®, nouvelle formulation de mélatonine, est le premier médicament à disposer d'une autorisation de mise sur le marché chez les sujets souffrant de TSA et de troubles du sommeil. La présente thèse vise à transmettre au pharmacien les rudiments nécessaires à la compréhension de la maladie, et à appréhender comment il peut, au sein du système de soin, apporter des pistes concrètes visant à améliorer le sommeil et le confort de vie des patient souffrant de TSA et de leur entourage.

Rubrique de classement : Pharmacie, Psychiatrie

Mots-clés : Sommeil ; insomnie ; enfants, adolescents ; troubles du spectre autistique, mélatonine ; pharmacien

Mots-clés anglais MeSH : Sleep ; insomnia ; children ; adolescents ; autism spectrum disorders ; melatonin ; pharmacist

Président : Madame TOMASI Sophie

JURY : Assesseurs : Monsieur LANGREE Bastien [directeur de thèse]

Monsieur TOUILLER Laurent