

**RESULTATS D'ETUDE**

**SUIVI DE PATIENTS ATTEINTS D'UN HANDICAP MENTAL SEVERE A PROFOND,**

**SOUFFRANT DE TROUBLES DU SOMMEIL**

**ET DEBUTANT UN TRAITEMENT DE MELATONINE.**

Lucie Olivereau et Chloé Chazaud, étudiantes en 5<sup>e</sup> année de pharmacie

Pr. Patricia Franco, Responsable de l'unité sommeil de l'hôpital Femme-Mère-Enfant de Lyon

Jean-Marie Lacau, Réseau-Lucioles

Lyon, le 16 mars 2015

# SOMMAIRE

I. SYNTHÈSE DES RESULTATS .....	3
II. RECOMMANDATIONS .....	4
III. CONTEXTE, OBJECTIFS ET METHODOLOGIE DE CETTE ETUDE .....	5
IV. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE.....	8
V. IMPACT DE LA MELATONINE SUR LES TROUBLES DU SOMMEIL .....	14
VI. EFFETS INDESIRABLES DECLARES POUR LA MELATONINE .....	23
VII. BIAIS DE CETTE ETUDE .....	24
VIII. CONCLUSION.....	24
IX. REMERCIEMENTS.....	25
X. ANNEXES.....	26

## **I.SYNTHESE DES RESULTATS**

Nous avons analysé les effets de la Mélatonine (Base et Circadin) sur une population de 50 garçons et filles, enfants ou adultes, atteints d'un handicap mental sévère<sup>1</sup> et confrontés à des troubles graves du sommeil.

Nous avons fait remplir aux parents ou aux aidants par l'intermédiaire du médecin qui suit le patient :

- un questionnaire « T1 » avant la première prise de mélatonine,
- un questionnaire « T2 » un à trois mois après le début du traitement.

Nous constatons qu'après un à trois mois de prise de Mélatonine, il y a une réduction significative au seuil de 1% de la fréquence des troubles suivants :

- difficultés à s'endormir,
- temps entre le coucher et l'endormissement,
- difficultés à se rendormir la nuit après un réveil,
- éveil prolongé la nuit, jouant ou criant dans sa chambre,
- réveil le matin fatigué,
- réveil fréquemment et/ou prolongé la nuit.

La prise de Mélatonine non seulement réduit ces troubles mais augmente de manière significative la durée de sommeil de plus d'une heure pour 50% de la population et de 3 heures et plus pour 25 % de la population. Nous notons que la contribution à cette augmentation de durée de sommeil provient pour beaucoup des 21 patients âgés de moins de 6 ans.

En revanche, aucun lien n'a pu être démontré entre la prescription de Mélatonine et l'évolution entre T1 et T2 concernant :

- l'heure du coucher,
- les siestes en journée,
- la présence de mouvements répétitifs lors de l'endormissement,
- le sommeil agité (lorsque la personne bouge constamment dans son sommeil),
- les difficultés de respiration pendant le sommeil,
- la présence de pauses dans la respiration ou la recherche de respiration lors du sommeil,
- le ronflement,
- le bruxisme,
- les cris pendant le sommeil sans réveil,
- la difficulté à se réveiller le matin,
- la somnolence en journée
- l'endormissement brutal de façon inattendue à l'école, au centre ou lors des activités,
- le sommeil pendant le transport de la maison au centre ou à l'école.

Enfin quelques effets indésirables de la Mélatonine sont cités pour 14% de la population :

- douleurs abdominales (n=1)
- augmentation de l'agressivité (n=1)
- agitation nocturne / réveils nocturnes (n=2)
- endormissement trop rapide (10 à 15 minutes après la prise) (n=2)
- fatigue dans la journée (n=1)
- augmentation des troubles du comportement (n=1).

---

<sup>1</sup> Sous l'appellation « Handicap mental sévère », nous voulons parler de personnes atteintes d'un handicap intellectuel important souvent accompagné d'un handicap moteur. Ces personnes ne parlent pas et ont besoin d'un accompagnement permanent pour tout acte quotidien (manger, s'habiller, communiquer, jouer, parfois même marcher). Les pathologies des personnes étudiées dans cette étude sont : Encéphalopathies - syndrome de West (13), Autisme et TED (12), IMC (2) Syndrome de Rett et Rett Like (2), Syndrome de Smith Magenis (2), Syndrome d'Angelman (1), Trisomie 21 (1), une multitude de syndromes génétiques, de pathologies acquises, d'encéphalopathies épileptiques et de syndrome clinique sans anomalie génétique démontrée (12) ainsi que des Pathologie non diagnostiquées (5).

## **II.RECOMMANDATIONS**

### **Indications de la Mélatonine :**

Nous constatons que ce médicament, souvent demandé par les familles comme une « potion magique » dans le cas de troubles du sommeil n'est pas efficace dans toute situation.

La Mélatonine semble efficace dans le cas où le patient, confronté à des troubles graves du sommeil :

- a fréquemment des difficultés à s'endormir,
- a fréquemment des difficultés à se rendormir la nuit après un réveil,
- se réveille fréquemment et/ou de manière prolongée la nuit,
- reste fréquemment éveillé, jouant ou criant dans sa chambre en pleine nuit.

Ces indications sont néanmoins à consolider compte tenu de l'étroitesse de la population étudiée et sa complexité.

Il nous semblerait donc utile de valider ces hypothèses auprès d'une population plus importante dans le cadre d'une étude avec placebo et différents dosages et formes de Mélatonine.

Il n'en demeure pas moins que ces résultats peuvent constituer un repère utile pour les médecins s'interrogeant sur les indications de la Mélatonine.

Enfin, n'oublions pas qu'avant toute prescription, un diagnostic s'impose.

### **Aide au diagnostic des troubles du sommeil :**

Lorsque le patient n'a pas accès à la parole et qu'il est en situation de handicap mental sévère, il est souvent difficile de conduire une consultation pour diagnostiquer les causes des troubles du sommeil.

A la demande des médecins et des familles qui avaient participé à nos enquêtes en 2009 et 2010 sur « troubles du sommeil et handicap mental sévère », Réseau-Lucioles et le réseau R4P avec les Drs Challamel et Franco ont développé un questionnaire d'aide au diagnostic particulièrement bien adapté pour les enfants en situation de handicap ; ce questionnaire est d'accès gratuit sur Internet sur le site : [http://www.reseau-lucioles.org/IMG/pdf/troubles\\_du\\_sommeil-WEB.pdf](http://www.reseau-lucioles.org/IMG/pdf/troubles_du_sommeil-WEB.pdf) ainsi que sur le site <http://www.r4p.fr>

Nous le joignons à la fin des annexes.

### **III.CONTEXTE, OBJECTIFS ET METHODOLOGIE DE CETTE ETUDE**

#### **Cette étude a reçu :**

- l'avis favorable n° 11592 Bis du CCTIRS (Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé)
- l'Autorisation 912419 de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés)

#### **Raison d'être de cette étude :**

Deux enquêtes qualitatives sur « troubles du sommeil et handicap mental sévère » ont été réalisées en 2010. L'une a recueilli les réponses de 292 familles, l'autre de 154 médecins.

Ce travail était mené dans le cadre de la thèse de doctorat du Dr Charles Rouzade sous la responsabilité du Professeur Vincent des Portes, chef du service de neuropédiatrie de l'hôpital Femme-Mère-Enfant de Lyon en collaboration avec le docteur Patricia Franco, responsable de l'unité sommeil du même hôpital et enfin de Jean-Marie Lacau, directeur de l'association Réseau-Lucioles.

#### **Situation de 292 familles :**

Sur 292 familles ayant en leur sein une personne avec handicap mental sévère,

- 94 % disent que leur enfant est actuellement confronté à des problèmes de sommeil.
- La moitié de ces familles qualifient ces problèmes de sommeil de « importants » à « très importants ».
- Pour la quasi-totalité de ces familles (94%), ces problèmes de sommeil sont « assez » à « très gênants » pour les parents. Ils le sont aussi pour 40% des frères et sœurs.
- Les 3/4 disent ne pas avoir trouvé de solution pour aider l'enfant à s'endormir.
- 4/5 familles dans ces situations sont allés consulter un (des) médecin(s) pour ces problèmes de sommeil.
- Et pourtant, plus de 60% trouvent la prise en charge des médecins rencontrés « pas » ou « peu efficace », même lorsqu'elles ont consulté des neurologues, neuro-pédiatres et spécialistes du sommeil.
- **La Mélatonine est le médicament le plus prescrit à ces familles pour les troubles du sommeil.**
- On notera que **sur 28 prescriptions de Mélatonine, 16 familles (près de 6 sur 10) considèrent la prise en charge du médecin comme « efficace ».**

#### **Point de vue de 154 médecins accueillant dans leurs consultations des personnes ayant un « handicap mental sévère » :**

- **2/3 des médecins** accueillant en consultation des personnes avec handicap mental sévère, **prescrivent de la Mélatonine en première ou deuxième intention,**
- Or plus de **25% de ces médecins disent spontanément vouloir mieux comprendre les indications et l'utilisation de la Mélatonine.**

**Conclusion :** il est utile de rassembler l'expérience issue de l'utilisation de la Mélatonine prescrite actuellement par de très nombreux médecins, pour en faire une synthèse et redistribuer à chacun une information opérationnelle. Ceci doit contribuer à améliorer la prise en charge des troubles du sommeil dans le cas de maladies rares s'accompagnant d'un handicap mental sévère.

**Objectifs de cette étude :**

Mettre en commun avec et pour les médecins des observations sur l'efficacité de la Mélatonine sur les troubles du sommeil auprès de leurs patients atteints de maladies rares entraînant un handicap mental sévère.

**Population cible :**

**Ce sont les personnes ayant une maladie rare s'accompagnant d'un handicap mental sévère :** plus de 60 000<sup>2</sup> personnes sont concernées en France. Leurs pathologies sont : syndromes de Rett, d'Angelman, d'Aicardi, polyhandicaps.

Elles peuvent être aussi atteintes d'autres pathologies comme le syndrome du Cri du chat, de Noonan, de Williams, de Dravet, du X fragile, Cornelia de Lange, de West, de Lennox, de Joubert, de Moebius, de Smith Magenis, la trisomie 21, l'autisme dit « de bas niveau » ainsi que certaines maladies mitochondriales...seulement lorsque celles-ci s'accompagnent d'un handicap mental sévère.

*Sous l'appellation « Handicap mental sévère », nous voulons parler de personnes atteintes d'un handicap intellectuel important souvent accompagné d'un handicap moteur. Ces personnes ne parlent pas et ont besoin d'un accompagnement permanent pour tout acte quotidien (manger, s'habiller, communiquer, jouer, parfois même marcher).*

**Population de l'étude :**

Ce sont les personnes de la population cible souffrant de troubles du sommeil qui démarrent un traitement de Mélatonine.

**Méthodologie :**

Les personnes dont nous parlons ont un handicap tel qu'elles ne peuvent se représenter par elles-mêmes.

Ce sont donc leurs accompagnants (parents, frères, sœurs, membres de l'équipe éducative ou soignante,...) qui ont été sollicités.

**Stratégie de recrutement :**

Pour recruter la population visée par l'étude nous avons sollicité l'aide des médecins :

- recevant en consultation ce type de personnes pour des troubles du sommeil,
- ayant décidé de leur prescrire de la Mélatonine.

*Médecins concernés :* les médecins des centres de référence et de compétences concernés par le handicap mental sévère, médecins du groupe du sommeil de l'enfant, médecins spécialistes du sommeil, médecins ayant participé à notre enquête sur « sommeil et handicap mental sévère » réalisées en 2010.

Les médecins du réseau ont recruté des patients correspondant aux critères de l'étude. Ils ont fait remplir deux questionnaires soit à la famille du patient soit à ses accompagnants.

Le premier questionnaire a été rempli avant la prise de Mélatonine (questionnaire T1), le second a été rempli 1 à 3 mois après le début du traitement par Mélatonine (questionnaire T2).

Le dossier était par la suite envoyé au service des troubles du sommeil à l'Hôpital Femme-mère-enfant à Bron.

**Difficultés rencontrées :**

Bien que 78 médecins se soient inscrits pour participer à notre étude, ils se sont rendu compte au fil de nos multiples relances (pourtant très bien accueillies), que les situations où ils sont amenés à

---

<sup>2</sup> Source : les chiffres clés de l'aide à l'autonomie 2013 / CNSA

prescrire pour la première fois de la Mélatonine à une personne en situation de handicap mental sévère sont assez rares.

C'est ainsi que pour réunir 50 cas, le recrutement s'est déroulé sur deux ans, porté successivement par 2 étudiantes en 5<sup>ème</sup> année de pharmacie, Lucie Oliveau, puis Chloé Chazaud.

#### **Critères d'inclusion des patients :**

- pas de limite d'âge
- patients pour lesquels est prescrit de la Mélatonine pour la première fois (de nombreux cas de personnes ayant bénéficié de Mélatonine avant le lancement de notre étude ont dû être écartés).
- personnes atteintes par un handicap mental sévère selon notre définition (critère contrôlé en amont par le médecin qui propose l'étude aux accompagnants puis a posteriori par deux questions posées dans le questionnaire (pathologie dont est atteinte la personne et confirmation que notre définition du handicap mental sévère correspond bien au type de handicap de la personne accompagnée)).

#### **Critères d'exclusion**

- Une réponse « non » à la question 13 du questionnaire signifiant que le patient n'est pas atteint d'un handicap mental sévère.
- Un questionnaire qui n'a été rempli qu'à moitié.

**La mélatonine :** La mélatonine est une hormone produite par la glande pinéale. Elle est sécrétée préférentiellement pendant la nuit avec un pic situé vers 3h du matin. Ce rythme endogène est généré par les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et entraîné par l'alternance jour/nuit.

Le rôle de la mélatonine est celui d'un synchroniseur endogène des rythmes circadiens, des rythmes de températures et de veille-sommeil en particulier<sup>3</sup>.

**Les questionnaires:** Les quarante questions posées dans le questionnaire visent à évaluer l'efficacité de la Mélatonine, elles sont les indicateurs :

- Des insomnies (sommeil trop court, difficulté d'endormissement, éveils nocturnes)
- Mais aussi de leurs conséquences diurnes (sommolence)
- D'autres pathologies du sommeil (syndrome d'apnées du sommeil, troubles de l'éveil (terreur nocturne, rythmie du sommeil,..) **issues de la grille « Sleep Disturbance Scale for Children »**. Bruni et al. J Sleep Res 1996;5:251-61.

Dans le deuxième questionnaire « T2 », il est ajouté notamment une question concernant les effets secondaires de la Mélatonine.

#### **Méthode d'analyse des données :**

L'analyse a consisté :

- à décrire [tris à plat] les réponses aux deux périodes T1 (avant le début du traitement par Mélatonine) et T2 (1 à 3 mois après le début du traitement par Mélatonine),
- à décrire les tris croisés significatifs de chaque question avec l'âge, le sexe, la pathologie, les autres médicaments pris...,
- à comparer les réponses faites en T1 et en T2 et repérer les différences significatives,
- à repérer le type de Mélatonine (libération prolongée ou non) et la dose efficace,
- à repérer des effets secondaires éventuels.

De nombreux tris croisés ont été effectués. Seuls les tris significatifs au seuil de 5 % ont été retenus. Les tests statistiques du Khi2, du khi2 de Mac Nemar et de Student sont appliqués pour comparer les variables.

---

<sup>3</sup> CLAUSTRAT B. *Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil*. Elsevier Masson, 2009, 6, p. 12-24.

## IV. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE

### A- Les dossiers retenus

Nous avons reçu 57 dossiers.

Sur ces 57 dossiers, 7 dossiers ont été exclus de l'étude.

Dans ces 7 dossiers :

- 2 familles n'ont pas donné à leur enfant le traitement prescrit par le médecin.
- 1 famille a arrêté le traitement car elle le jugeait non efficace et trouvait son enfant fatigué
- Pour 3 patients, nous n'avons pas reçu le questionnaire T2.
- 1 dossier ne répondait pas aux critères d'inclusion (réponse non à la question 13), le handicap du patient ne correspondait pas à notre définition du handicap mental sévère.

Au total, 50 dossiers ont été retenus pour l'analyse.

### B- Les personnes qui ont répondu aux questionnaires

	Réponses au questionnaire « T1 »		Réponses au Questionnaire « T2 »	
Mère	29	58 %	30	60 %
Père	5	10 %	5	10 %
Mère + père	8	16 %	6	12 %
Fratie	1	2 %	1	2 %
Accompagnant	6	12 %	7	14 %
NSP	1	2 %	1	2 %
TOTAL	50	100 %	50	100 %

*Ceux qui ont répondu*

Les questionnaires « T1 » et « T2 » ont à peu près été remplis par les mêmes personnes avec une grande majorité de mères (60 %)

Dans 85 % des cas, ce sont les parents qui ont répondu aux questions.

Dans 12 à 14 % des cas (T1, T2) ce sont des « accompagnants professionnels » : en T1 par exemple ce sont trois équipes soignantes, une assistante familiale, une assistante maternelle et une famille d'accueil.

En T2, une équipe soignante s'est rajoutée ainsi qu'un autre accompagnant professionnel sur lequel nous n'avons pas plus d'information.

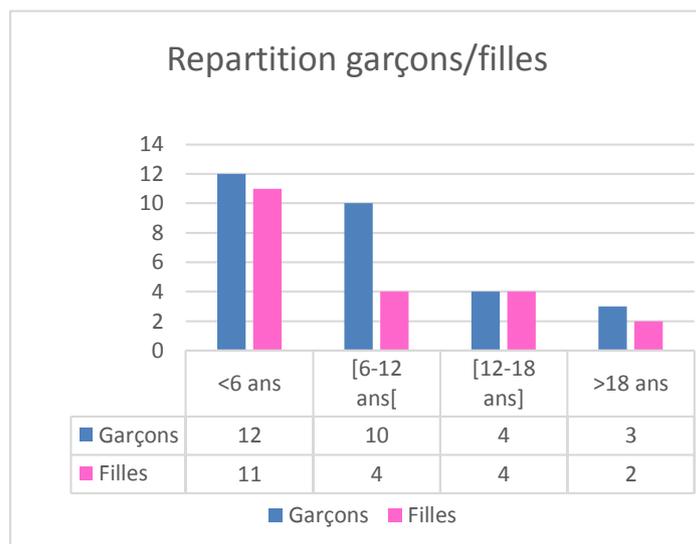
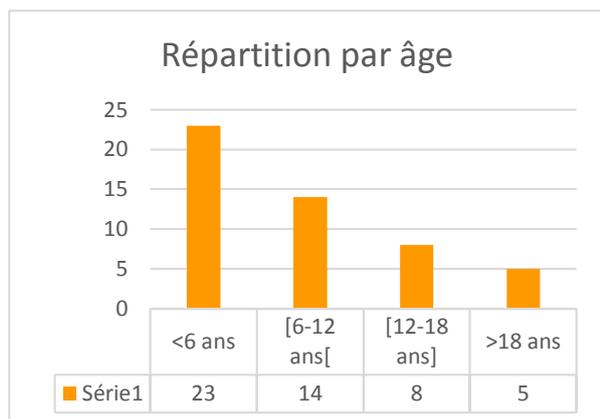
### C- La population étudiée

#### C1- Age, sexe

Population		Effectif	garçons	filles	Moyenne d'âge $\pm \sigma$
Age	< 6 ans	23 (46 %)	12 (52.2%)	11 (47.8%)	3.8 $\pm$ 0,95
	[ 6 – 12 [ ans	14 (28 %)	10 (71.4%)	4 (28.6%)	8.2 $\pm$ 2,08
	[12 – 18 ] ans	8 (16 %)	4 (50%)	4 (50%)	13 $\pm$ 0,76
	> 18 ans	5 (10 %)	3 (60%)	2 (40%)	37 $\pm$ 13,86
Sexe	Masculin	29 (58 %)			
	Féminin	21 (42 %)			
Déficience visuelle		18 (36 %)	9	9	

*Caractéristiques de la population étudiée*

La population étudiée comprend 90 % (n=45) d'enfants et 10 % (n=5) d'adultes avec un handicap mental sévère.



Les garçons représentent 58% (29) et les filles 42% (21) de la population étudiée.

## C2- Pathologies

Les pathologies des personnes sont :

- Encéphalopathies - syndrome de West (n=13),
- Autisme et TED (n=12),
- IMC (n=2)
- Syndrome de Rett et Rett Like (n=2),
- Syndrome de Smith Magenis (n=2),
- Syndrome d'Angelman (n=1)
- Trisomie 21 (n=1)
- Une multitude de syndromes génétiques, de pathologies acquises, d'encéphalopathies épileptiques et de syndrome clinique sans anomalie génétique démontrée (n=12)
- Pathologie non déclarée (n=5)

Pour 15 patients, une anomalie génétique a été identifiée (30.6 %). Pour 27, il n'y a pas d'anomalies génétiques (55.1%).

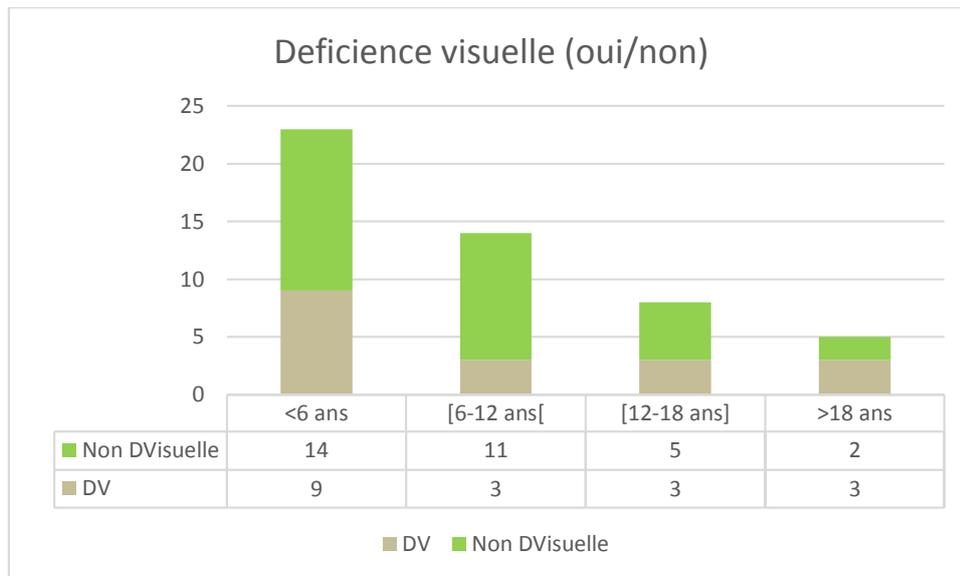
Une anomalie génétique est en cours d'identification chez deux patients, a été partiellement découverte pour un autre.

Enfin, pour 4 personnes, « on ne sait pas ».

Toutes ces personnes sont en situation de handicap mental sévère.

### C3- Déficience visuelle

36 % (18/50) ont une déficience visuelle, 9 garçons, 9 filles.



La moitié a moins de 6 ans, 1/3 a entre 6 et 18 ans et 1/6 a plus de 18 ans.  
Nous n'avons pas d'information sur les causes et la gravité de cette déficience visuelle.

### C4- « Evènement de vie important » susceptible de parasiter le sommeil :

Dans 1 cas sur 5, avant prescription de la mélatonine, il est précisé que le patient ou la patiente a vécu (« ces derniers temps ») un évènement de vie important (20.8%) : déménagement (n=3), naissance d'un frère ou d'une sœur (n=2), séparation des parents et déménagement (n=2), naissance d'un petit frère ou d'une petite sœur + hospitalisation + intervention ophtalmologique (n=1), entrée en IME (n=1), autre (n=1).

Au moment du remplissage du deuxième questionnaire « T2 » (c'est à dire lors de l'évaluation de l'efficacité du traitement), ces « évènements de vie importants » ne sont plus évoqués que pour 6 patients.

### D- Troubles du sommeil et Mélatonine

#### D1 : Troubles du sommeil : depuis quand ?

Un peu plus de la moitié de la population (27/50) ont déclaré souffrir de troubles du sommeil depuis moins de 24 mois dont 60 % (16) ont moins de 6 ans.

L'autre moitié de la population étudiée a des problèmes de sommeil depuis plus de 24 mois.

4 personnes n'ont pas précisé depuis combien de mois elles rencontraient des problèmes de sommeil.

## D2- Prescription : Mélatonine vs Circadin, posologies

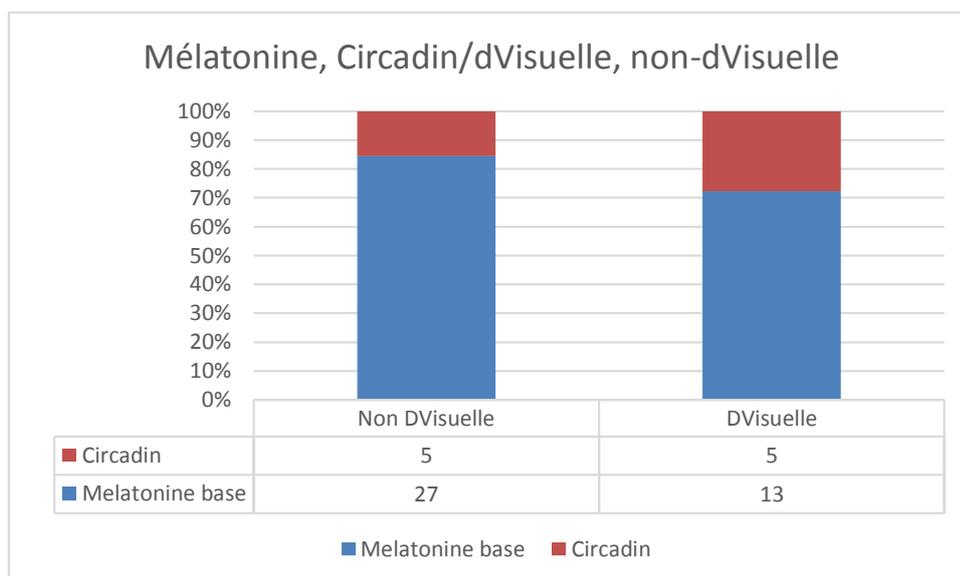
Population		Effectif	garçons	filles	Moyenne âge $\pm \sigma$
Mélatonine	Base	40 (80 %)	21 (72,4 %)	19 (90,5 %)	7.1 $\pm$ 4,50
	Circadin	10 (20 %)	8 (27,6 %)	2 (9,5 %)	20.8 $\pm$ 18,86
Posologie mélatonine T1	1 mg	3 (7,5 %)			
	2 mg	22 (55 %)			
	3 mg	3 (7,5 %)			
	4 mg	7 (17,5 %)			
	5 mg	1 (2,5 %)			
	6 mg	4 (10 %)			
Posologie Circadin T1	2 mg	9 (90 %)	7 (87,5 %)	2 (100 %)	
	6 mg <sup>4</sup>	1 (10 %)	1 (12,5 %)	0	

En nombre de mois	Médiane	Moyenne $\pm \sigma$	MAX	MIN
Durée du trouble du sommeil en T1 (en mois)	24	59.5 $\pm$ 112	660	1

	Non DVisuelle	DVisuelle	Total
Mélatonine base	27 (68%)	13 (32%)	40
Circadin	5 (50%)	5 (50%)	10

La Mélatonine « base » est prescrite à 80 % (40) des patients et le Circadin à 20 %.

<sup>4</sup> Une personne déclare donner 6 mg de Circadin par jour. Ce produit n'étant délivré qu'au dosage 2 mg, nous en déduisons qu'elle donne 3 comprimés par jour. Pour l'analyse des données lorsqu'il sera question de dosage, nous écarterons donc systématiquement ce patient.



Déficience visuelle ou pas, nous ne constatons pas de différence significative de prescription (Mélatonine « base » ou Circadin) par test du Khi2.

On notera par contre que le Circadin a été significativement davantage prescrit aux patients adultes. (Khi2 avec  $p < 0,001$  pour une matrice 2x2)

	< 6 ans	de 6 à 12 ans	de 12 à 18	> 18	Total
Mélatonine	22 (55%)	10 (25%)	7 (18 %)	1 (2%)	40
Circadin	1 (10%)	4 (40%)	1 (10 %)	4 (40%)	10
	23	14	8	5	50

#### Répartition des posologies (en T1)

	Médiane	minimum	maximum	Moyenne $\pm \sigma$
Posologie de mélatonine	2	1	6	2,82 $\pm$ 1,43
Posologie de Circadin	2	2	6	2.4 $\pm$ 1,26

Pour la Mélatonine base, la posologie moyenne en première intention est de 4 mg.

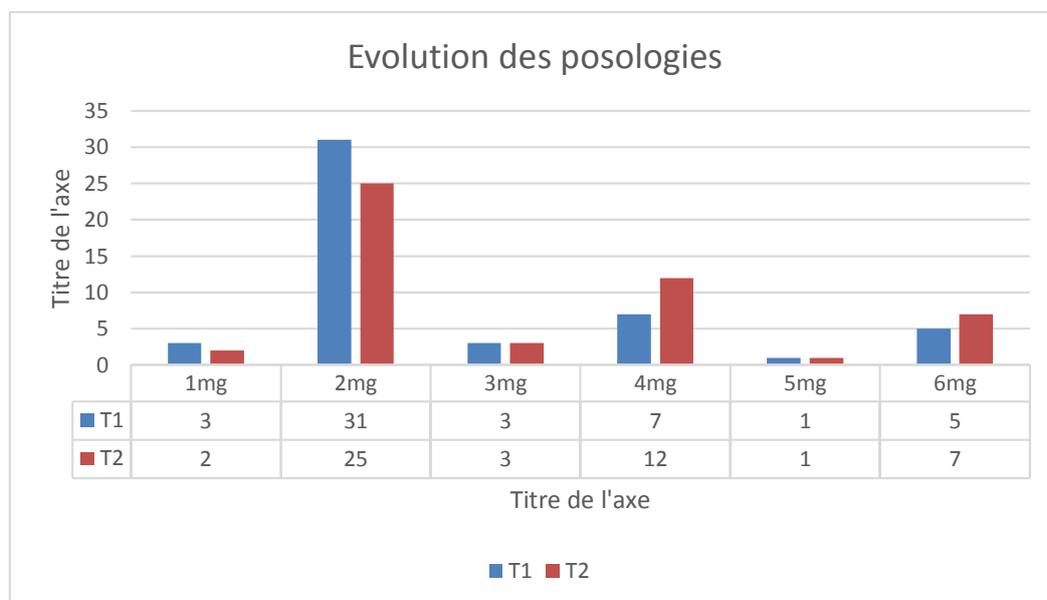
#### Répartition des posologies entre patients déficients visuels en non déficients visuels, Mélatonine base et Circadin confondus(en T1)

Posologie T1	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	Total
DVisuelle	2	11	1	1	0	3	18
Non DVisuelle	1	20	2	6	1	2	32

On ne note pas de différence significative de posologie entre « déficience visuelle » et « non déficience visuelle ».

## Adaptation des posologies entre T1 et T2

Entre la période T1 et T2 aucun patient n'a changé de spécialités. Il y a donc toujours 40 patients qui prennent de la mélatonine et 10 patients qui prennent du Circadin.  
Par contre les posologies ont évolué :



Ces changements de posologie ne concernent que la mélatonine (il y a en tout 9 changements de posologie sur 50 patients soit 18%). En général, il s'agit d'augmentation de posologie (de 2 à 4 mg : 5 cas, de 2 à 6 mg : 2 cas et de 1 à 4 mg : 1 cas). Il y a cependant un cas où il y a une diminution de posologie (de 4 à 2 mg).

		T2						Total
		1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
Dosage en T1								
1 mg	3	2			1			3
2 mg	31		24		5		2	31
3 mg	3			3				3
4 mg	7		1		6			7
5 mg	1					1		1
6 mg	5						5	5
Total	50	2	25	3	12	1	7	50

## Les médicaments concomitants :

Bon nombre de patients de la population étudiée sont polymédiqués.  
Parmi les médicaments prescrits, certains ont ou peuvent avoir des effets sédatifs.  
Rivotril (6)<sup>5</sup>, Urbanyl (4), Micropakine (4), Dépakine (4), Théralène (3), Atarax (3), Valium (2).

Après prescription de Mélatonine (en T2), nous n'observons pas de changement significatif de prescription de ces médicaments concomitants.

<sup>5</sup> Entre parenthèse : nombre de personnes de l'étude à qui prennent ce médicament

## V.IMPACT DE LA MELATONINE SUR LES TROUBLES DU SOMMEIL

Il s'agit ici de comparer les troubles du sommeil observés à T1 et T2 :

- avant la première prise de Mélatonine (T1)
- et 1 à 3 mois plus tard, lors de l'évaluation de l'efficacité du traitement (T2)

### A- Les évolutions significatives entre T1 et T2

Après 1 à 3 mois de traitement par mélatonine on constate au sein de notre population de 50 patients les résultats significatifs suivants :

C1- Une réduction du temps entre le coucher et l'endormissement

C2- Une réduction des difficultés à s'endormir

C3- Une augmentation de la moyenne du temps de sommeil

C4- Une réduction des difficultés à se rendormir la nuit après un réveil

C5- Une réduction de la situation où le patient reste éveillé et joue ou crie dans sa chambre en pleine nuit

C6- Une réduction des réveils le matin fatigué

C7- Une réduction des réveils nocturnes fréquents et/ou prolongés

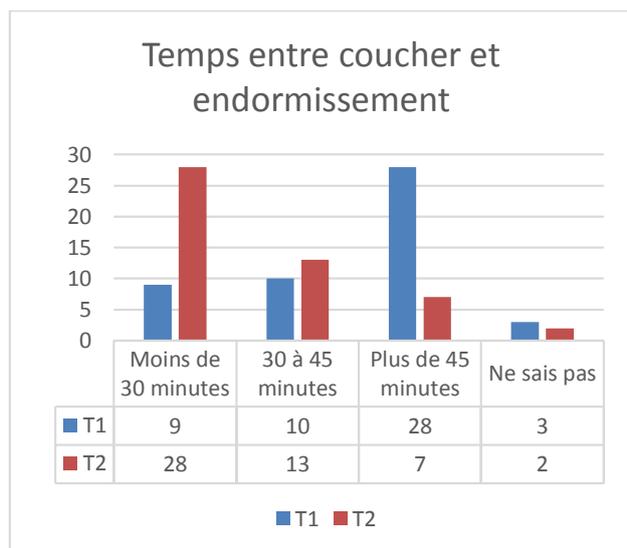
C8- Une réduction de la sensation « qu'il se réveille trop tôt le matin »

C9- Une réduction de l'impact des difficultés de sommeil sur le quotidien du patient

Ces constats sont validés par le test du Khi2 de Mac Nemar<sup>6</sup> pour la comparaison de données qualitatives entre T1 et T2 ou par le test de Student pour la comparaison de moyennes entre T1 et T2.

#### C1- Réduction significative du temps entre le coucher et l'endormissement

(Question 16 du questionnaire : cf. en annexe)



Avant prescription de Mélatonine 18% des patients (9/50) s'endorment en moins de 30 minutes.

<sup>6</sup> Le test de Mac Nemar consiste, dans le cas précis de notre étude, à évaluer la significativité des réponses des seuls individus qui ont répondu différemment entre T1 et T2 en constatant par un test de Khi2 que ces changements sont significativement différents d'une répartition 50/50. Ce test passe par la construction de tableaux de contingence pour chaque évaluation.

Après un à trois mois de traitement par Mélatonine ou Circadin, ce sont 56 % des patients (28/50) qui s'endorment en moins de 30 minutes.

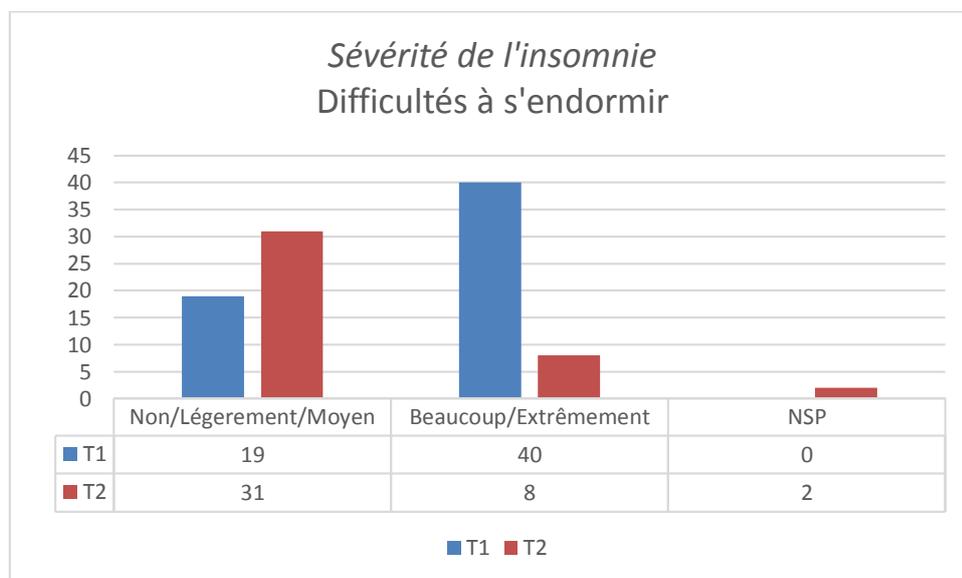
*Détails du changement de situations*

T1\T2	<30 mn	>30 mn	Total
< 30 mn	7	2	9
> 30 mn	19	18	37
Total	26	20	46

Sur ce tableau de contingence, on constate qu'entre T1 et T2, le temps d'endormissement de 19 patients passe en dessous de 30 mn contre seulement 2 qui passent au-dessus. Le reste de la population se maintient dans la même situation en T1 et T2.

Le test du Khi2 de Mac Nemar, nous confirme que ces changements sont significatifs au seuil de 1% avec un degré de signification  $p = 0,02\%$ .

**C2- Réduction significative des difficultés à s'endormir : impression globale de l'aidant**  
(Question 34 du questionnaire : cf. en annexe)



En T1, 80 % des patients (40) éprouvent « beaucoup » à « extrêmement » de difficultés à s'endormir. Un à trois mois plus tard après prescription de Mélatonine, ils ne sont plus que 16 % (8) dans cette situation.

*Analyse détaillée des changements de situation entre T1 et T2 :*

T1\T2	Non/légèrement/moyennement	Beaucoup/Extrêmement	Total
Non/légèrement/moyennement	18	0	18
Beaucoup/Extrêmement	22	8	30
Total	40	8	48

On constate dans ce tableau que 22 patients passent de difficultés « élevées à extrême » pour s'endormir à des difficultés « nulles à moyennes ». Aucun patient ne suit le chemin inverse entre les périodes T1 et T2 c'est-à-dire que pour aucun patient « les difficultés à s'endormir » ont augmenté après le début du traitement.

Le test du Khi2 de Mac Nemar au seuil de 1% valide la réduction significative des difficultés à s'endormir ( $p=2,7.10^{-4}$  %).

### C3-Augmentation de la moyenne du temps de sommeil

(Question 17 du questionnaire : cf. en annexe)

#### Durée moyenne de sommeil (hors sieste)

	Nombre de patients	1 <sup>er</sup> quartile	Médiane en h	3 <sup>ème</sup> quartile	Moyenne en h	Min en h	Max en h
T1	45*	5	7,00	8,0	6,70	3,5	11
T2	46*	6	8,25	9,5	7,89	3,0	11

(\*) Exclusion d'un patient qui selon s'il est sous Atarax ou non a des durées de sommeil très différentes

On observe que de T1 à T2, il y a une augmentation de la durée moyenne de sommeil de 1h11 pour 46 patients, augmentation significative validée par test de comparaison de moyenne (test de Student) au seuil de 1% ( $p=2,24.10^{-3}$  %).

#### *Répartition par patient de l'augmentation moyenne de la durée de sommeil*

Effectif	Changement de la durée de sommeil entre T1 et T2
6	Perte de ½ heure à 4 heures
11	Même temps de sommeil
5	Gain de [½ heure à 1 heure]
12	De ]1 à 2 heures]
12	De [3 à 4 heures]
TOTAL (46)	1h 11

	Effectif	Moyenne $\pm \sigma$		Gain moyen	Moyenne <sup>7</sup> nationale
		T1	T2		
Durée sommeil (hors sieste)					
<6 ans	21	6,48 $\pm$ 1,54	8,00 $\pm$ 2,18	1,52	10 à 17 h
[6 à 12 ans[	14	6,68 $\pm$ 1,67	7,36 $\pm$ 2,57	0,68	9 à 10 h
[12 à 18 ans]	7	7,57 $\pm$ 1,64	8,86 $\pm$ 1,03	1,29	8 à 9 h
> 18 ans	4	6,38 $\pm$ 2,75	7,50 $\pm$ 1,73	1,12	8 h
	46	6,70 $\pm$ 1,69	7,89 $\pm$ 2,15	1,19	

La contribution à cette augmentation de durée de sommeil provient essentiellement des 21 patients âgés de moins de 6 ans (augmentation significative validée par test de Student au seuil de 1% avec  $p=0,035$  %).

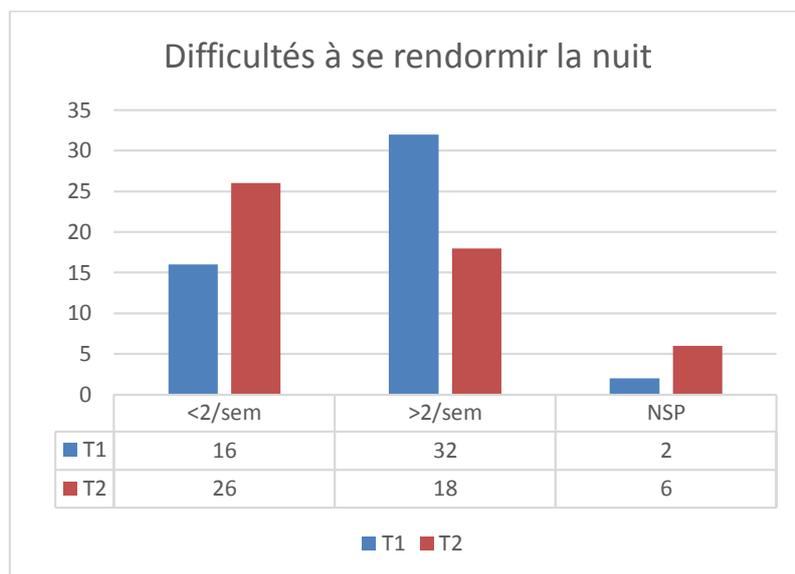
On note que de T1 à T2, il y a une augmentation de la durée moyenne de sommeil de 1h31 pour 21 patients âgés de moins de 6 ans, augmentation significative validée par test de comparaison de moyenne (test de Student) au seuil de 1% ( $p=0,035$  %).

<sup>7</sup> Source : [www.sommeil.org](http://www.sommeil.org)

Sur les autres classes d'âges, le gain moyen de temps de sommeil n'est pas statistiquement significatif.

La durée des siestes étant insuffisamment renseignée, nous ne pouvons pas d'une manière fiable calculer le temps moyen de sommeil sieste comprise.

**C4- Réduction significative des difficultés à se rendormir la nuit après un réveil**  
(Question 21 du questionnaire : cf. en annexe)



En T1, 32 patients sur 48 (66%) ont des difficultés à se rendormir la nuit après un réveil plus de 2 fois par semaine.

1 à 3 mois plus tard après prise de Mélatonine, ces patients ne sont plus que 41% (18).

*Détail de ce qui a changé entre T1 et T2*

T1\T2	< 2 fois / sem	> 2 fois / sem	Total
< 2 fois / sem	13	0	13
> 2 fois / sem	13	18	31
Total	26	18	44

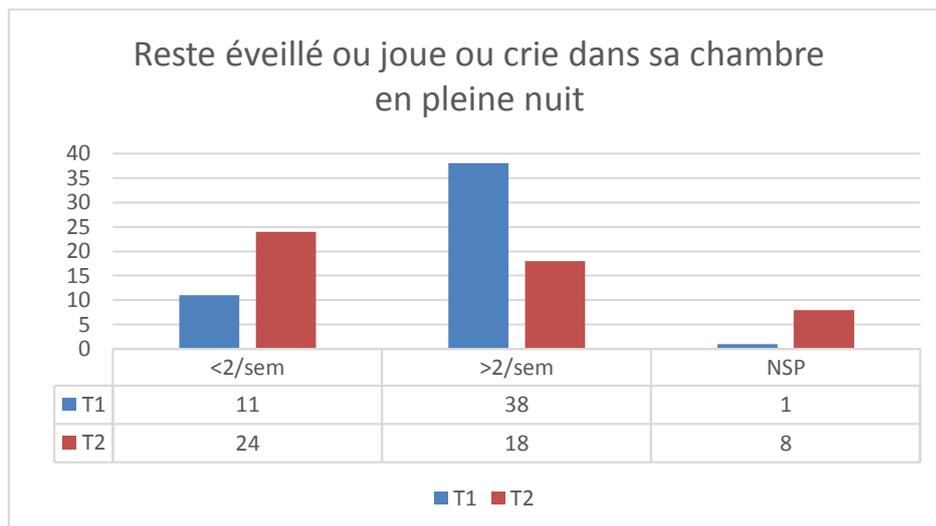
13 patients qui avaient de fréquentes difficultés à se rendormir la nuit après un réveil sont maintenant dans cette situation moins de 2 fois par semaine.

Aucun patient ne voit la fréquence de ces situations augmenter.

La baisse de cette fréquence est significative au seuil de 1% (par test de Mac Nemar) ( $p=3,11.10^{-2} \%$ ).

**C5- Réduction significative de la situation où le patient reste éveillé et joue ou crie dans sa chambre en pleine nuit**

(Question 22 du questionnaire : cf. en annexe)



En T1, 77% patients (38 sur 49) restent éveillés ou jouent ou crient dans leur chambre en pleine nuit plus de 2 fois par semaine.

En T2, ils ne sont plus que 43% (18) dans cette situation.

#### Détail de ce qui a changé entre T1 et T2

T1\T2	< 2fois / sem	> 2 fois / sem	Total
< 2 fois / sem	7	1	8
> 2 fois / sem	17	17	34
Total	24	18	42

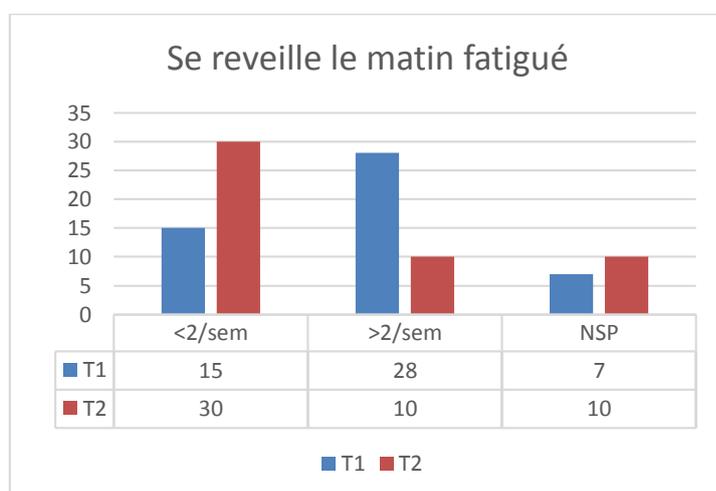
Sur ce tableau de contingence, on constate qu'entre T1 et T2, 17 patients qui restaient éveillés plus de 2 fois par semaine en jouant et crient dans leur chambre en pleine nuit le font maintenant moins de 2 fois par semaine.

La situation s'est aggravée pour un patient seulement (un patient différent de ceux pour lesquels la situation s'est aggravée dans les chapitres C6, C7 et C8)

Cette baisse de fréquence est significative au seuil de 1% (par test de Mac Nemar) ( $p = 1,62 \cdot 10^{-2} \%$ ).

### C6- Réduction significative des réveils le matin fatigué

(Question 30 du questionnaire : cf. en annexe)



En T1, 28 patients sur 43 (65%) se réveillent le matin fatigués plus de 2 fois par semaine.  
En T2, ils ne sont plus que 25% (10) dans ce cas.

*Détail de ce qui a changé entre T1 et T2*

T1\T2	< 2fois / sem	> 2 fois / sem	Total
< 2 fois /sem	12	1	13
> 2 fois / sem	18	8	26
Total	30	9	39

18 patients qui se réveillaient le matin fatigué plus de 2 fois par semaine sont en T2 dans cette situation moins de 2 fois par semaine.

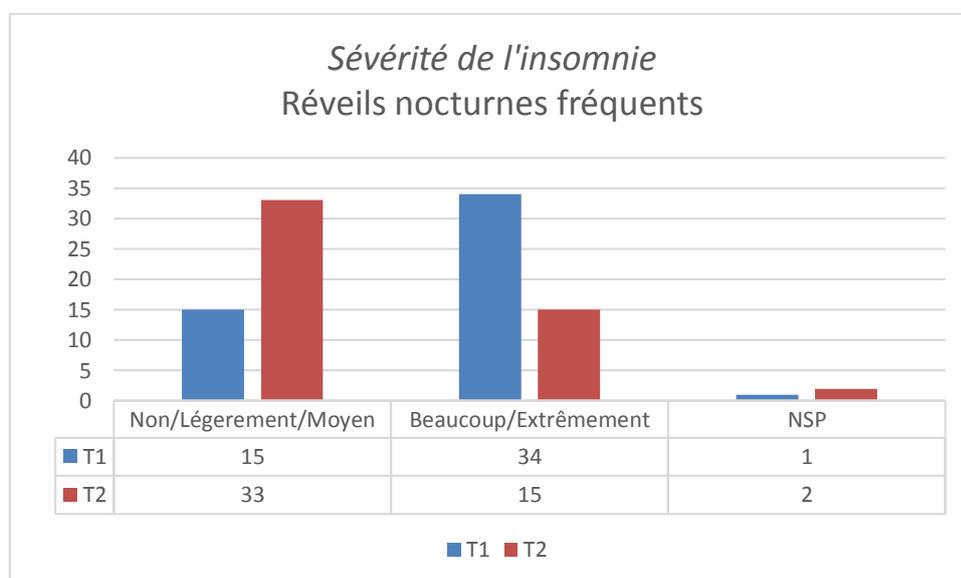
Pour 1 patient, la situation s'est aggravée sur ce plan depuis qu'il prend de la Mélatonine.

(à noter que ce patient n'est pas le même que ceux dont la situation s'est aggravée dans les chapitres C5, C7 et C8)

Cette baisse de fréquence est significative au seuil de 1% ( $p= 9,61.10^{-3} \%$ ).

### **C7- Réduction significative des réveils nocturnes fréquents et/ou prolongés**

*(Question 35 du questionnaire : cf. en annexe)*



En T1, 69 % des patients (34 sur 49) étaient « beaucoup à extrêmement » concernés par des réveils nocturnes fréquents.

En T2, un à trois mois après la prise de Mélatonine, 31 % patients (15 sur 31) restent dans cette situation.

*Détail de ce qui a changé entre T1 et T2*

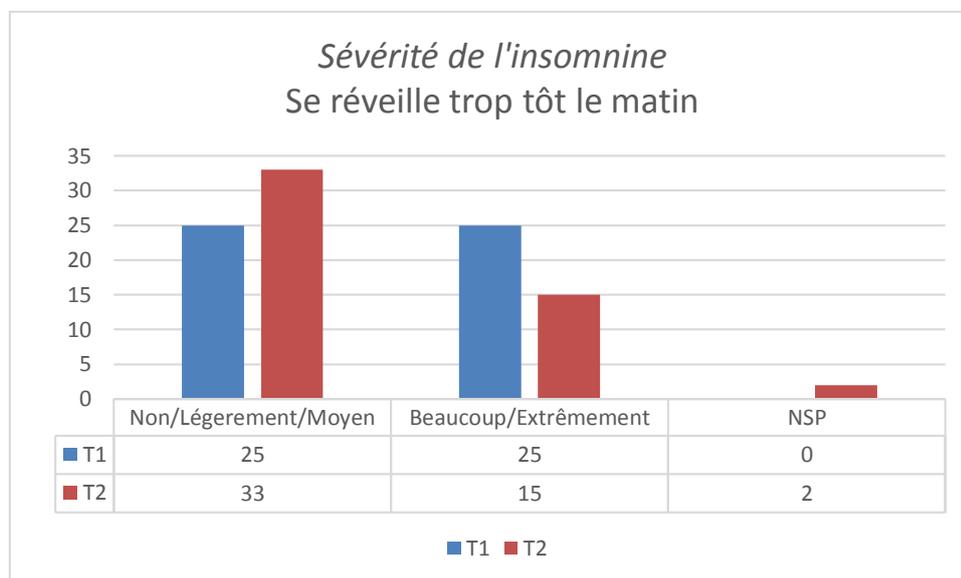
T1\T2	Non/légèrément/moyennement	Beaucoup/Extrêmement	Total
Non/légèrément/moyennement	13	1	14
Beaucoup/Extrêmement	19	14	33
Total	32	15	47

On constate que 19 patients passent de réveils nocturnes « beaucoup à extrêmement fréquents » à une fréquence de ses réveils nocturnes de « nulle à moyenne ».

La situation s'aggrave pour un seul patient entre T1 et T2. (Patient autre que ceux dont la situation s'est aggravée dans les chapitres C5, C6 et C8)

Le test du Khi2 de Mac Nemar<sup>8</sup> au seuil de 1% valide la réduction significative de la fréquence des réveils nocturnes ( $p= 5,69.10^{-3} \%$ ).

**C8- Réduction de la sensation « qu'il se réveille trop tôt le matin »**  
(Question 36 du questionnaire : cf. en annexe)



En T1 50 % des patients se réveille « beaucoup à extrêmement » fréquemment trop tôt le matin.  
En T2, après un à trois mois de Mélatonine, ils ne sont plus que 31% (15 sur 48) dans cette situation.

Détail de ce qui a changé entre T1 et T2

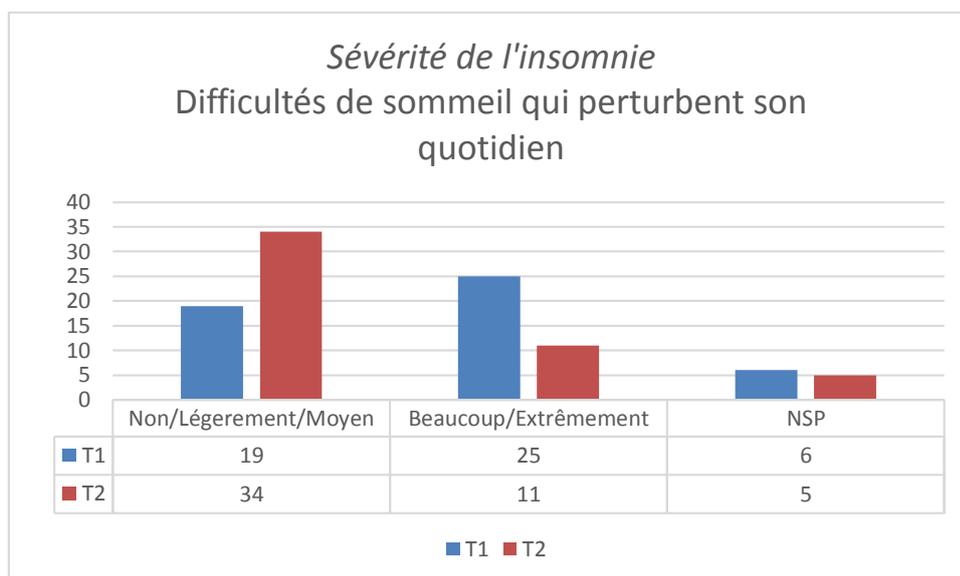
T1\T2	Non/légèrement/moyennement	Beaucoup/Extrêmement	Total
Non/légèrement/moyennement	23	1	24
Beaucoup/Extrêmement	10	14	24
Total	33	15	48

En T2, dix patients se réveillent beaucoup moins fréquemment « trop tôt ».  
La situation semble s'être aggravée pour un seul patient.  
(Patient différent de ceux dont la situation s'est aggravée dans les chapitres C5, C6 et C7)

Le test du Khi2 de Mac Nemar au seuil de 1% valide cette réduction significative ( $p= 0,66 \%$ ).

**C9- Une réduction significative de l'impact des difficultés de sommeil sur le quotidien du patient**  
(Question 37 du questionnaire : cf. en annexe)

<sup>8</sup> Le test du Khi2 de Mac Nemar pour ce qui nous concerne consiste à évaluer la significativité de la différence des réponses entre deux échantillons appariés ; ceci en nous intéressant aux seules réponses des individus qui ont changé de choix entre T1 et T2 et en constatant par un test de Khi2 que ces changements sont significativement au seuil de 5 % ou de 1 % différents d'une répartition 50/50. Ce test passe par la construction de tableaux de contingence pour chaque évaluation.



En T1, 57 % (25/44) des patients ont « beaucoup à extrêmement » de difficultés de sommeil qui perturbent leur quotidien.

En T2, après un à trois mois de Mélatonine, ils ne sont plus que 24 % (11) dans cette situation.

*Détail de ce qui a changé entre T1 et T2*

T1\T2	Non/légèrement/moyennement	Beaucoup/Extrêmement	Total
Non/légèrement/moyennement	19	0	19
Beaucoup/Extrêmement	11	11	22
Total	30	11	41

Pour onze patients, après 1 à 3 mois de Mélatonine, cette impression ne semble plus une préoccupation majeure.

Le test du Khi2 de Mac Nemar au seuil de 1% valide cette réduction significative ( $p=0,091$  %).

Enfin, nous ne constatons aucun lien statistique entre ces améliorations et :

- le fait que certains patients aient une déficience visuelle,
- la forme de Mélatonine prescrite
- la posologie prescrite.

## **B- Les évolutions non significatives entre T1 et T2**

Après 1 à 3 mois de traitement par mélatonine on ne voit pas de différence significative sur les comportements suivants (confirmé par le test du khi2 de Mac Nemar) :

- heure du coucher
- siestes en journée (pratique et durée)
- présence de mouvements répétitifs lors de l'endormissement
- sommeil agité : bouge constamment dans son sommeil
- le patient ne respire pas bien pendant le sommeil
- Présence de pauses dans la respiration ou cherche sa respiration lors du sommeil.
- Ronfle en dormant
- Grince des dents pendant le sommeil
- cris pendant le sommeil sans se réveiller
- difficulté à se réveiller le matin
- est somnolent la journée
- s'endort brutalement de façon inattendue à l'école, au centre ou lors de ses activités
- dort pendant le transport de la maison au centre ou à l'école

*Evolution de l'heure du coucher entre T1 et T2*

	19-20 h	20-21h	21-22h	22-23h	23-24h	>24h
T1	2	29	10	4	2	2
T2	5	26	12	4	2	0

		Nb de patients avant prescription Mélatonine (T1)/1 à 3 mois plus tard (T2)			Tableau de contingence			p-value
		<2fois/sem	>2fois/sem	NSP	T1\T2	<2fois/sem	>2fois/sem	
Siestes en journée	T1	28	22	0	<2 fois/sem	21	7	
	T2	23	25	2	>2fois/sem	2	18	
Présence de mouvements répétitifs lors de l'endormissement	T1	21	23	3	<2 fois/sem	17	2	P=0,51
	T2	28	11	8	>2fois/sem	9	11	
Sommeil agité : bouge constamment dans son sommeil	T1	23	18	3	<2 fois/sem	18	2	P=0,058
	T2	27	12	6	>2fois/sem	8	10	
Le patient ne respire pas bien pendant le sommeil	T1	24	8	18	<2 fois/sem	20	0	
	T2	28	5	17	>2fois/sem	3	5	
Présence de pauses dans la respiration ou cherche sa respiration lors du sommeil.	T1	27	7	3	<2 fois/sem	24	0	
	T2	26	6	8	>2fois/sem	1	5	
Ronfle en dormant	T1	24	12	3	<2 fois/sem	22	1	
	T2	29	8	8	>2fois/sem	4	10	
Grince des dents pendant le sommeil	T1	25	12	3	<2 fois/sem	21	2	
	T2	31	8	8	>2fois/sem	7	4	
Cris pendant le sommeil sans se réveiller	T1	35	6	3	<2 fois/sem	31	2	
	T2	34	6	8	>2fois/sem	1	4	
Difficulté à se réveiller le matin	T1	35	6	3	<2 fois/sem	24	3	P=0,13
	T2	34	6	8	>2fois/sem	8	4	
Est somnolent la journée	T1	26	17	3	<2 fois/sem	20	3	P=0,052
	T2	32	7	8	>2fois/sem	10	5	
S'endort brutalement de façon inattendue à l'école, au centre ou lors de ses activités	T1	28	6	3	<2 fois/sem	25	1	
	T2	33	2	8	>2fois/sem	3	1	
Dort pendant le transport de la maison au centre ou à l'école	T1	27	9	14	<2 fois/sem	23	2	
	T2	27	11	12	>2fois/sem	1	8	

### C- Notes obtenues pour la Mélatonine

46 familles ont donné une note sur l'efficacité de la mélatonine. (0 = pas efficace du tout ; 10 = très efficace), 4 n'en ont pas donné.

Note moyenne	Effectif	1 <sup>er</sup> quartile	Note médiane	3 <sup>ème</sup> quartile	Note Min	Note max
6.65	46	5	7	8	0	10

#### *Note pour la Mélatonine base et pour le Circadin*

	Effectif	Note moyenne	Note médiane	Note Min	Note max
Circadin	9	6.89	8	0	10
Mélatonine base	37	6,59	7	0	10

#### *Note pour les patients avec déficience visuelle*

	Effectif	Note moyenne	Note médiane	Note Min	Note max
DVisuelle	16	6.81	7	1	10
Non-Dvisuelle	29	6,59	8	0	10

43 % des personnes interrogées (20/46) donnent une note entre 8 et 10 à la Mélatonine.

61 % (28/46) donnent une note de 7 à 10.

Nous ne constatons aucun lien statistique entre cette note donnée pour qualifier l'efficacité de la Mélatonine base et du Circadin et :

- le fait que certains patients aient une déficience visuelle,
- la forme de Mélatonine prescrite
- la posologie prescrite.

### D- Abandon du traitement

2 familles ont décidé d'interrompre leur traitement :

- « il y a peu d'effets sur les troubles; il se réveille souvent même si les temps d'éveil sont moins longs et puis le traitement est trop onéreux (préparation en pharmacie non remboursée 70 euros /mois) ».
- " arrêt de la Mélatonine en raison de la survenue de réveils nocturnes après endormissement rapide au bout de 15 jours". (cf. effets indésirables)

## **VI.EFFETS INDESIRABLES DECLARES POUR LA MELATONINE**

Pour 14% des patients (7), des effets secondaires sont cités :

Nombre d'effets secondaires et pourcentage	Type d'effets secondaires
7 (14%)	-douleurs abdominales (1) -augmentation de l'agressivité (1) -agitation nocturne / réveils nocturnes après endormissement rapide (2) -endormissement presque trop rapide après la prise (10 à 15 minutes) (1) -fatigue dans la journée (1) -augmentation des troubles du comportement dans la journée sans amélioration du sommeil(1)

## **VII.BIAIS DE CETTE ETUDE**

### **Cette étude ayant un caractère exploratoire, nous ne disposions pas de chiffres pour anticiper le nombre de patients que nous pouvions recruter.**

De même, nous ne pouvions pas connaître la prévalence de la prescription de Mélatonine pour la population que nous ciblions. Il nous était donc difficile de nous faire à l'avance une idée sur la durée du recrutement pour cette étude.

78 médecins participaient à notre recrutement ; au fil des nombreuses relances téléphoniques (8 à 10) (toujours bien accueillies) que nous réalisons par téléphone, il est apparu que les situations où l'on prescrit pour la première fois de la Mélatonine à une personne en situation de handicap mental sévère sont assez rares.

Le recrutement s'est donc fait au fil de l'eau pendant deux ans sans appliquer de quota particulier.

Ainsi, nous constatons dans la population étudiée :

- Une sur-représentation de la déficience visuelle (36 % de la population) ; La littérature abonde d'articles faisant mention de risques de perturbations du rythme chronobiologique lié à l'absence de stimulation lumineuse pour les personnes aveugles. Nous ne connaissons pas la nature et l'importance de la déficience visuelle des personnes incluses dans cette étude mais nous avons cherché en permanence à mesurer la différence de comportement de cette sous-population (au regard des questions posées) par rapport à l'ensemble des autres patients. Nous n'en n'avons pas trouvé.
- 20 % des personnes incluses dans cette étude ont vécu des événements de vie importants récents avant la première prise de Mélatonine. Ces événements (déménagement, séparation des parents ...) peuvent induire une angoisse qui peut être en partie responsable des troubles du sommeil. Là aussi, nous avons cherché systématiquement à analyser les différences de comportement de cette sous-population. Nous n'en avons pas trouvé non plus.

On pourrait penser que l'Avis de la HAS (L162-17-2-1 du 23/06/2010) pour la prise en charge à titre dérogatoire de la Mélatonine sous la forme galénique du Circadin pour les enfants de plus de 6 ans atteints d'une des maladies rares (Syndrome de Smith Magenis, Syndrome d'Angelman, Sclérose Tubéreuse de Bourneville, Syndrome de Rett) pourrait sur-représenter ces pathologies dans notre étude ce qui n'est pas le cas.

En effet, seuls deux patients atteints d'un syndrome de Smith Magenis, 2 patients atteints du syndrome de Rett ou « Rett like », 1 patient Angelman sont présents dans notre étude.

## **VIII.CONCLUSION**

Cette étude bien qu'exploratoire nous a permis de trouver dans une population de 50 patients en situation de handicap mental sévère, de nombreux liens significatifs entre la prescription de Mélatonine et la réduction de certains troubles du sommeil.

Nous constatons que ce médicament, souvent demandé par les familles comme une « potion magique » dans le cas de troubles du sommeil n'est pas efficace dans toute situation.

La Mélatonine semble efficace dans le cas où le patient, confronté à des troubles graves du sommeil :

- a fréquemment des difficultés à s'endormir,
- a fréquemment des difficultés à se rendormir la nuit après un réveil,
- se réveille fréquemment et/ou de manière prolongée la nuit,
- reste fréquemment éveillé, jouant ou criant dans sa chambre en pleine nuit.

Ces indications sont néanmoins à consolider compte tenu de l'étroitesse de la population étudiée et sa complexité.

Il nous semblerait donc utile de valider ces hypothèses auprès d'une population plus importante dans le cadre d'une étude avec placebo et différents dosages et formes de Mélatonine.

Il n'en demeure pas moins que ces résultats peuvent constituer un repère utile pour les médecins s'interrogeant sur les indications de la Mélatonine.

Enfin, n'oublions pas qu'avant toute prescription, un diagnostic s'impose.

Dans le cas de patients n'ayant pas accès à la parole et ne pouvant exprimer explicitement leurs difficultés, nous vous rappelons que Réseau-Lucioles en collaboration avec R4P et les Docteurs Marie-Josèphe Challamel et Patricia Franco ont développé un outil d'aide au diagnostic des troubles du sommeil pour ces situations de handicap mental sévère.

Cet outil qui se présente sous la forme d'un questionnaire a été joint en annexe de cette étude et est accessible gratuitement sur les sites internet [www.reseau-lucioles.org](http://www.reseau-lucioles.org) et [www.r4p.fr](http://www.r4p.fr), fiche technique n°1 d'un ouvrage collectif intitulé « Troubles du sommeil et handicap ».

Cette étude ayant pour but la mutualisation des pratiques sur la Mélatonine, ses résultats seront diffusés à l'ensemble des médecins et des familles qui y ont participé et plus largement à la communauté des familles et professionnels confrontés aux troubles du sommeil des personnes ayant un handicap mental sévère.

## **IX.REMERCIEMENTS**

Nous adressons un grand merci à la SFRMS (Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil), ORALIA, Klésia, Malakoff Médéric et le CCAH (Comité national Coordination Action Handicap) qui ont soutenu financièrement la réalisation de cette étude.

Merci aussi aux familles ainsi qu'à tous les médecins qui ont participé à ce travail.

Merci enfin à Marlène Bernard pour ses conseils en statistiques.

# ***X.ANNEXES***

Nom du médecin : .....

*Ce numéro (à inventor) doit être le même sur le formulaire de consentement, sur le questionnaire « T1 » et sur questionnaire « T2 »***QUESTIONNAIRE « T1 »**  
à remplir avant la première prise de Mélatonine ou de Circadin**Vous et le patient :**

- 1- Aujourd'hui, jour de la consultation, nous sommes le : ..... / ..... / .....
- 2- Date prévue pour la prochaine consultation sommeil du patient : ..... / ..... / .....
- 3- Vous êtes :  le père  la mère  le frère ou la sœur du patient  
(#)  un accompagnant (précisez) .....
- 5- Année de naissance du patient : .....
- 6- Le patient est  un garçon  une fille
- 7- Nom de la maladie du patient .....
- 8- Une anomalie génétique a-t-elle été identifiée ?  Oui  Non  Ne sais pas
- 9- Si oui, précisez .....
- 10- Depuis combien de mois rencontre-t-il des problèmes de sommeil ? .....
- 11- Le patient a-t-il vécu ces derniers temps un évènement de vie important ? (Décès, divorce, perte d'emploi, mariage... d'un proche, déménagement...)  Oui  Non  
(#) Si oui, précisez .....
- 13- Peut-on dire du patient qu'il ne parle pas et qu'il a besoin d'être aidé pour réaliser la plupart des actes du quotidien : s'habiller, manger, communiquer, jouer...  Oui  Non
- 14- A-t-il une déficience visuelle ?  Oui  Non
- 15- Médicament prescrit :  Mélatonine  Circadin 2mg LP
- 16- A quel dosage prend-il ce médicament ?  2 mg/jour  4 mg/jour  6mg/jour
- 17- Autres médicament pris par le patient actuellement ? .....

**Description du sommeil du patient :**

- 18- A quelle heure se couche le patient ?  
19-20h      20-21h      21-22h      22-23h      23-24h      >24h
- 19- Combien de temps se passe-t-il en moyenne entre le coucher et l'endormissement (ou combien de temps pour trouver le sommeil) ?  
Moins de 30 min      de 30 à 45 min      plus de 45 min      ne sais pas
- 20- Combien d'heures en moyenne le patient dort-il vraiment la nuit ?  ..... heures
- 21- Fait-il des siestes dans la journée ?  Oui  Non

(22) Si oui précisez combien de temps par jour : .....

	Répondre aux questions en cochant la case correspondante Ces questions portent sur le dernier mois	De 0 à 2 fois par semaine	Plus de 2 fois par semaine	Ne sais pas
23	Présence de mouvements répétitifs lors de l'endormissement (balancements)			
24	Difficultés à se rendormir la nuit après un éveil			
25	Reste éveillé ou joue ou crie dans sa chambre en pleine nuit			
26	Sommeil agité : bouge constamment dans son sommeil			
27	Le patient ne respire pas bien pendant son sommeil			
28	Présence de pause dans la respiration ou cherche sa respiration lors du sommeil			
29	Ronfle en dormant			
30	Grince des dents pendant le sommeil			
31	Crie pendant son sommeil sans se réveiller			
32	Difficile de se réveiller le matin			
33	Se réveille le matin fatigué			
34	Est somnolent la journée			
35	S'endort brutalement de façon inattendue à l'école, au centre ou lors de ses activités			
36	Dort pendant le transport de la maison au centre ou à l'école			

Sévérité de l'insomnie :

	Compléter ces affirmations en cochant la case correspondante Ces observations portent sur les 3 derniers mois	Pas du tout	Légèrement	Moyennement	Beaucoup	Extrêmement
37	Il a des difficultés à s'endormir					
38	Il a des réveils nocturnes fréquents et/ou prolongés					
39	Il se réveille trop tôt le matin					
40	Ses difficultés de sommeil perturbent son quotidien (fatigue, concentration, humeur...)?					

41- Vos observations complémentaires : .....

.....

.....

**Questionnaire à remplir aujourd'hui et à remettre à votre médecin qui le retournera dans les 7 jours à :**

**Dr. Patricia FRANCO – Unité de sommeil pédiatrique – HFME –  
59 boulevard Pinel – 69677 BRON Cedex**

Nom du médecin : .....

**QUESTIONNAIRE « T2 »**  
à remplir après 1 à 3 mois de traitement sous Mélatonine ou Circadin

**Vous et le patient :**

- 1- Aujourd'hui, jour de la consultation, nous sommes le : ..... / ..... / .....
- 2- Date prévue pour la prochaine consultation sommeil du patient : ..... / ..... / .....
- 3- Vous êtes :  le père  la mère  le frère ou la sœur du patient  
(4)  un accompagnant (précisez) .....
- 5- Année de naissance du patient : .....
- 6- Le patient est  un garçon  une fille
- 7- Nom de la maladie du patient .....
- 8- Une anomalie génétique a-t-elle été identifiée ?  Oui  Non  Ne sais pas
- 9- Si oui, précisez .....
- 10- Depuis combien de mois rencontre-t-il des problèmes de sommeil ? .....
- 11- Le patient a-t-il vécu ces derniers temps un événement de vie important ? (décès, divorce, perte d'emploi, mariage... d'un proche, déménagement...)  Oui  Non  
(12) Si oui, précisez .....
- 13- Peut-on dire du patient qu'il ne parle pas et qu'il a besoin d'être aidé pour réaliser la plupart des actes du quotidien : s'habiller, manger, communiquer, jouer...  Oui  Non
- 14- A-t-il une déficience visuelle ?  Oui  Non
- 15- Médicament prescrit :  Mélatonine  Circadin 2mg LP
- 16- A quel dosage prend-il ce médicament ?  2 mg/jour  4 mg/jour  6mg/jour
- 17- Autres médicament pris par le patient actuellement ? .....

**Description du sommeil du patient :**

- 18- A quelle heure se couche le patient ?  
19-20h      20-21h      21-22h      22-23h      23-24h      >24h
- 19- Combien de temps se passe-t-il en moyenne entre le coucher et l'endormissement (ou combien de temps pour trouver le sommeil) ?  
Moins de 30 min      de 30 à 45 min      plus de 45 min      ne sais pas
- 20- Combien d'heures en moyenne le patient dort-il vraiment la nuit ?  ..... heures

21- Fait-il des siestes dans la journée ? Oui Non

(22) Si oui précisez combien de temps par jour : .....

	Répondre aux questions en cochant la case correspondante Ces questions portent <u>sur le dernier mois</u>	De 0 à 2 fois par semaine	Plus de 2 fois par semaine	Ne sais pas
23	Présence de mouvements répétitifs lors de l'endormissement (balancements)			
24	Difficultés à se rendormir la nuit après un éveil			
25	Reste éveillé ou joue ou crie dans sa chambre en pleine nuit			
26	Sommeil agité : bouge constamment dans son sommeil			
27	Le patient ne respire pas bien pendant son sommeil			
28	Présence de pause dans la respiration ou cherche sa respiration lors du sommeil			
29	Ronfle en dormant			
30	Grince des dents pendant le sommeil			
31	Crie pendant son sommeil sans se réveiller			
32	Difficile à se réveiller le matin			
33	Se réveille le matin fatigué			
34	Est somnolent la journée			
35	S'endort brutalement de façon inattendue à l'école, au centre ou lors de ses activités			
36	Dort pendant le transport de la maison au centre ou à l'école			

Sévérité de l'insomnie :

	Compléter ces affirmations en cochant la case correspondante Ces observations portent <u>sur les 3 derniers mois</u>	Pas du tout	Légèrement	Moyennement	Beaucoup	Extrêmement
37	Il a des difficultés à s'endormir					
38	Il a des réveils nocturnes fréquents et/ou prolongés					
39	Il se réveille trop tôt le matin					
40	Ses difficultés de sommeil perturbent-elles son quotidien (fatigue, concentration, humeur...)?					

41- Vos observations complémentaires : .....

.....

Efficacité de la Mélatonine (Ne répondez à ces questions que si la Mélatonine est prise depuis au moins 1 mois)

42- Quelle note entre 0 et 10 donnez-vous à l'efficacité de la Mélatonine ou du Circadin ? (0 = pas efficace du tout; 10 = très efficace) : .....

43- Avez-vous noté des effets indésirables ? Oui Non

44- Si oui merci de préciser : .....

**Questionnaire à remplir aujourd'hui et à remettre à votre médecin  
qui le retournera dans les 7 jours à :**  
Dr. Patricia FRANCO – Unité de sommeil pédiatrique – HFME –  
59 boulevard Pinel – 69677 BRON Cedex

Libellé de la saisine : « Circadin 2 mg, comprimé à libération prolongée (INN mélatonine), dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil (TRVS) de l'enfant confirmés par enregistrement actimétrique, en particulier encéphalopathie sévère avec ou sans déficience visuelle, TRVS lors de pathologies d'origine neurogénétique (Syndrome d'Angelman, syndrome de Rett, syndrome de Smith-Magenis...) »

Spécialité actuellement commercialisée en France :

**CIRCADIN 2 mg, comprimé**

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 11 juin 2009

**AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE**

- Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire  
 Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

**CRITERES DE PRISE EN CHARGE SELON L'ARTICLE L162-17-2-1**

- Maladie rare ou ALD  
 Indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation  
 Absence d'alternative appropriée et remboursable

Il est recommandé d'explorer les enfants par actimétrie. En pratique, peu de centres sont équipés d'un actimètre ; le coût de cette exploration qui n'est pas prise en charge est important. Une forme galénique de mélatonine retard adaptée au petit enfant serait souhaitable.

**AVIS DE L'AFSSAPS (en annexe) Avis en date du 26/03/2010**

**CONDITIONS DE L'AVIS**

**Maladies rares concernées :**

- Syndrome de Smith Magenis,
- Syndrome d'Angelman,
- Sclérose tubéreuse de Bourneville.
- Syndrome de Rett

**ALD concernées :**

- Affections psychiatriques de longue durée

## Indications proposées à la prise en charge à titre dérogatoire

Chez l'enfant : Trouble du rythme veille-sommeil caractérisé, associé à :

- un déficit intellectuel associé à un trouble envahissant du développement,
- un autisme, un syndrome de Rett,
- une maladie neurogénétique (telle qu'un syndrome de Smith Magenis, un syndrome d'Angelman, ou une sclérose tubéreuse de Bourneville).

## Posologie et modalités d'utilisation

Les posologies de mélatonine à libération immédiate ou contrôlée utilisées au cours des études cliniques ont variées entre 0,1 et 15 mg/jour. CIRCADIN est prescrit à la posologie de 6 mg/jour dans le syndrome de Smith Magenis.

La posologie et les modalités d'administration de Circadin ou d'une préparation magistrale de mélatonine à libération immédiate dans ces situations restent à déterminer et à adapter, si possible, au cas par cas afin d'optimiser l'efficacité du traitement.

La forme galénique de Circadin n'est pas adaptée à une administration chez le jeune enfant dans l'incapacité d'avaler un comprimé (en pratique chez l'enfant de moins de 6 ans). Chez ces enfants, Circadin, comprimé à libération prolongée est usuellement broyé artisanalement et reconditionné dans des gélules à la pharmacie à usage interne afin de pouvoir être administré. Certains centres se procurent la mélatonine sous forme de poudre.

## Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

Il est recommandé d'explorer les enfants par actimétrie pour confirmer le diagnostic et permettre d'individualiser nosologiquement les troubles et de choisir ou d'associer la(les) formulation(s) de mélatonine adaptée(s).

La prescription de mélatonine sera réalisée après avis du centre de référence ou des centres de compétences existants appropriés.

## Précautions d'emploi / Effets indésirables

cf RCP

Le quatrième PSUR (du 29/12/2008 au 28/06/2009) mentionne les "cauchemars", comme étant un nouvel effet indésirable. Ceci ne modifie pas le rapport bénéfice/risque. La survenue de cet effet reste à confirmer en prenant connaissance du prochain PSUR.

Les risques d'hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde, de troubles visuels et le risque infectieux sont mentionnés dans un Plan de gestion des risques.

## Nombre de patients concernés

La fréquence des troubles envahissants du développement reste l'objet de discussion.

Dans son expertise collective<sup>1</sup> sur le dépistage et la prévention des troubles mentaux chez l'enfant et l'adolescent (2001), l'INSERM propose une prévalence (nombre de personnes atteintes rapporté à la population) de l'autisme de 9 pour 10 000 habitants, et, au total, une prévalence de toutes les formes de troubles envahissants du développement d'environ 27/10 000 (soit environ 34 000 enfants ou adolescents). Il faut indiquer cependant que des

<sup>1</sup> " Troubles mentaux - Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent " Editions Inserm, 2002, 900 p.

études récentes rapportent des prévalences plus élevées pour l'ensemble du spectre autistique (60/10 000 US Centers for Disease Control).

La prévalence du syndrome de Rett est estimée à 1/30 000 (soit environ 400 enfants ou adolescents).

La prévalence des maladies rares concernées est estimée à :

- 1/25 000 pour le syndrome de Smith Magenis (soit environ 500 enfants ou adolescents)
- 1/12 000 pour le syndrome d'Angelman (soit environ 1 000 enfants ou adolescents)
- 8,8/100 000 pour la sclérose tubéreuse de Bourneville (soit environ 1 100 enfants ou adolescents)

Soit un total d'environ 37 000 enfants ou adolescents concernés par ces pathologies.

D'après Mindell, la prévalence de l'insomnie<sup>2</sup> varie de 50 à 75% chez l'enfant ayant une pathologie du développement neurologique ou psychiatrique. Une estimation du nombre de ces enfants ou adolescents ayant une insomnie serait comprise entre 18 000 et 28 000 ; les patients ayant un trouble du rythme veille/sommeil susceptibles de bénéficier d'un traitement par mélatonine restent à déterminer.

---

**Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée**

Oui

Non

Commentaires :

**Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients**

Oui

Non

Si oui, préciser les modalités :

L'Afssaps demande à ce que :

- un suivi de cohorte des patients traités par CIRCADIN soit mis en place pour renseigner les posologies effectives, la durée de traitement, les risques liés à l'utilisation à court et long termes et les causes d'arrêt. L'Afssaps souhaite valider le protocole de suivi.
- dans un délai maximal de 2 ans, des données complémentaires de sécurité concernant les facultés cognitives, la croissance, la maturation sexuelle (notamment testiculaire) des enfants traités soient fournies.
- une forme galénique adaptée à l'enfant soit développée.

---

<sup>2</sup> Mindell JA et al. Pharmacologic Management of Insomnia in Children and Adolescents: Consensus Statement. *Pediatrics* 2006 ;117:e1223-e1232.

## **ARGUMENTAIRE**

### **I. Historique**

De juillet 2005 à avril 2008, environ 390 patients ont bénéficié d'au moins une ATU de CIRCADIN dont 60% (230 patients) étaient âgés de 2 à 11 ans :

- 327 patients (84%) ont été traités pour des troubles du sommeil associés à une maladie neurogénétique. Au sein de ces maladies neurogénétiques, 82 patients (25%) avaient un syndrome de Smith Magenis.
- 21 (5%) présentaient une cécité.
- 18 (5%) avaient subi une épiphysectomie.

### **II. Etudes cliniques issues de la littérature**

Les troubles du sommeil chez les enfants ayant des troubles du développement secondaires à une pathologie neurologique ou psychiatrique sont fréquents et ont d'importantes répercussions sur la qualité de vie de l'enfant et de la famille. Il faut souligner la pénibilité pour le patient mais aussi pour l'entourage notamment les parents de la prise en charge de ces troubles.

La majorité des études évaluant l'efficacité de la mélatonine ont été réalisées avec une forme à libération immédiate sous forme de préparation magistrale ou de complément alimentaire. Seule l'étude de Wasdell réalisée chez des enfants ayant des troubles du développement neurologique a évalué, versus placebo, l'utilisation d'une forme à libération prolongée de mélatonine chez l'enfant.

Dans la plupart des cas, les troubles du rythme circadien n'ont pas été clairement caractérisés (retard de phase, avance de phase, syndrome hypertychéméral ou rythme veille/sommeil irrégulier). Ces troubles étaient décrits comme étant des difficultés d'endormissement et de fréquents réveils nocturnes.

Cinq situations pathologiques ayant fait l'objet d'essais cliniques évaluant l'efficacité de la mélatonine dans les troubles du sommeil ont été abordées :

#### **II.1. Déficit intellectuel associé à un trouble envahissant du développement**

De nombreuses publications dans les troubles du sommeil associés au déficit intellectuel chez l'enfant sont des séries de cas ou des études réalisées en ouvert<sup>3,4,5</sup>.

La méta-analyse de Braam<sup>6</sup> publiée en 2009 a inclus des enfants âgés de 1 à 78 ans. Elle a en particulier évalué l'efficacité de la mélatonine dans les troubles du sommeil chez des enfants ayant un déficit intellectuel. La recherche systématique a été effectuée à l'aide des bases bibliographiques informatisées PubMed, Medline et Embase entre janvier 1990 et juillet 2008. L'analyse a inclus 9 études randomisées, en double aveugle contrôlées versus placebo incluant 183 patients ayant une maladie neurogénétique ou un trouble envahissant du développement (autisme, syndrome de Rett).

<sup>3</sup> Pillar G, Shahar E, Peled N, Ravid S, Lavie P, Etzioni A. Melatonin improves sleep-wake patterns in psychomotor retarded children. *Pediatr Neurol.* 2000;23:225-228.  
Etude en ouvert chez 5 enfants.

<sup>4</sup> Jan JE, Espezel H, Appleton RE. The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev Med Child Neurol* 1994;6:97-107.  
Etude en ouvert chez 15 enfants âgés de 6 mois à 14 ans dont 9 enfants ayant une déficience visuelle.

<sup>5</sup> Jan MM. Melatonin for the treatment of handicapped children with severe sleep disorders. *Pediatr Neurol.* 2000;23:229-232.  
Etude ouverte chez 10 enfants handicapés mentaux âgés de 1 à 11 ans (7 enfants avec épilepsie et déficience visuelle)

<sup>6</sup> Braam W, Smits MG, Didden R, Korzilius H, Van Geijlswijk IM, Curfs LM. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51:340-349.

Les posologies de mélatonine ont été comprises entre 0,5 et 9 mg/j. Les durées de traitement ont été de 1 à 4 semaines. La formulation de la mélatonine a été spécifiée pour 4 études : forme à libération immédiate (3 études), forme à libération immédiate et prolongée (1 étude).

Les résultats ont montré en moyenne une diminution de la latence d'endormissement de 34 min (IC 95% [0,57 ; 42,97], 7 études), une augmentation de la durée de sommeil totale de 50 min (IC 95% [0,57 ; 1,08], 7 études) et une diminution du nombre de réveils nocturnes de 0,16 (IC 95% [-0,30 ; 0,02], 8 études).

L'étude de Wasdell<sup>7</sup> randomisée, en double-aveugle versus placebo, croisée, a évalué l'efficacité dans le traitement de troubles du sommeil de l'association de mélatonine à libération immédiate 1 mg et de mélatonine à libération prolongée 4 mg administrée, pendant 10 jours, 20 à 30 min avant le coucher chez des enfants ayant des troubles du développement neurologique : déficit intellectuel sévère (32), infirmité motrice cérébrale (26), épilepsie (23), handicap visuel (20), mobilité réduite (18), autisme (16). Un retard de phase était observé chez 32 enfants, un trouble du maintien du temps du sommeil chez 34 enfants. Les paramètres du sommeil ont été mesurés à l'aide de l'agenda du sommeil et de l'actigraphie.

Parmi les 51 enfants âgés de 2 à 18 ans (moy. âge 7 ans) ne répondant pas aux mesures d'hygiène du sommeil inclus, 50 ont complété l'étude. Une amélioration de la durée totale de sommeil et de la latence d'endormissement d'environ 30 min a été observée.

L'étude de Braam<sup>8</sup> randomisée, en double aveugle versus placebo, a évalué l'effet de la mélatonine à libération immédiate à la dose de 5 mg (âge > 6 ans, administré à 19 h) et 2,5 mg (âge < 6 ans, administré à 18 h) pendant 4 semaines chez 58 patients ayant un déficit intellectuel et un trouble du sommeil depuis plus d'un an. L'analyse a porté sur les données de 51 patients (mélatonine n=29, placebo n=22) âgés de 2 à 78 ans ; 30 patients avaient moins de 19 ans. Les résultats ont montré en moyenne un début du sommeil avancé de 34 min, une diminution de la latence d'endormissement de 29 min et du nombre de réveils nocturnes de 0,4, une augmentation de la durée totale du sommeil de 48 min et un cycle de la mélatonine (dosages salivaires) avancé de 1,4 h.

L'étude de Coppola<sup>9</sup> randomisée, en double aveugle versus placebo, croisée, a évalué l'efficacité de la mélatonine à libération immédiate administrée pendant 4 semaines chez 25 patients âgés de 3,6 à 26 ans ayant un retard mental associé à des crises d'épilepsie pour 18 patients. La mélatonine, administrée à la dose initiale de 3 mg au coucher était augmentée, en cas d'inefficacité, par palier de 3 mg/semaine jusqu'à la dose de 9 mg/j. L'analyse des données des agendas du sommeil a montré une diminution de la latence d'endormissement (0,3 h versus 0,7 h sous placebo) et du nombre de réveils nocturnes (0,9 versus 1,5 sous placebo) et une augmentation de la durée totale du sommeil (7,9 h versus 7 h sous placebo).

L'étude de Jan<sup>10</sup> randomisée double aveugle croisée a comparé l'efficacité de la mélatonine à libération immédiate à celle de la mélatonine à libération prolongée administrée pendant 11 jours chez 16 enfants (âgés de 4 à 21 ans) ayant des troubles sévères du développement

<sup>7</sup> Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rietveld WJ, Tai J, Hamilton D, Weiss MD. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res.* 2008 ;44:57-64.

<sup>8</sup> Braam W, Didden R, Smits M, Curfs L. Melatonin treatment in individuals with intellectual disability and chronic insomnia: a randomized placebo-controlled study. *Intellect Disabil Res.* 2008;52:256-264.

<sup>9</sup> Coppola G, Lervolino G, Mastro Simone M, La Torre G, Ruiu F, Pascotto A. Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain Dev.* 2004;26:373-376.

<sup>10</sup> Jan JE, Hamilton D, Seward N, Fast DK, Freeman RD, Laudon M. Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *J Pineal Res.* 2000;29:34-39.

neurologique et des durées de sommeil inférieure à 5-6 h après 3 mois de traitement par mélatonine à libération immédiate. L'article ne mentionne que l'observation d'une amélioration des paramètres du sommeil chez 11 enfants sans autre précision.

L'étude de Niederhofer<sup>11</sup> randomisée, double aveugle versus placebo, croisée, a évalué l'efficacité de deux doses de mélatonine (0,1 et 0,3 mg) administrées pendant une semaine, 30 min avant le coucher chez 20 patients âgés de 14 à 18 ans ayant un retard mental. L'auteur décrit une amélioration de l'efficacité du sommeil et une normalisation des dosages de mélatonine plasmatique mais les résultats des mesures polysomnographiques ne sont pas mentionnés.

L'étude de Dodge<sup>12</sup> randomisée, double aveugle, versus placebo, croisée, évaluant l'efficacité de la mélatonine 5 mg administrée à 20h pendant 6 semaines a inclus 36 enfants ayant des troubles du développement, dont 20 âgés de 1 à 15 ans (dont 15 avec une infirmité motrice cérébrale) ont terminé l'étude. Chez ces enfants, une diminution du délai d'endormissement (0,7 versus 1,2 h sous placebo) a été observée. La durée du sommeil et le nombre de réveils nocturnes sous mélatonine n'ont pas différé de ceux observés sous placebo.

L'étude de Camfield<sup>13</sup> randomisée double aveugle contrôlée versus placebo croisée a évalué l'effet de la mélatonine à la posologie de 0,5 à 1 mg/j pendant 1 à 2 semaines chez 6 enfants ayant un déficit intellectuel modéré et des troubles de la fragmentation du sommeil. Il n'a pas été observé d'amélioration des paramètres du sommeil.

## **II.2 Autisme et syndrome de Rett**

### **a. Autisme**

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par des déficiences dans les domaines des interactions sociales et de la communication ainsi que par de comportements répétitifs et stéréotypés. Les troubles de développement débutent généralement avant l'âge de trois ans. Le langage est souvent retardé ou absent. Les sujets atteints présentent souvent un déficit intellectuel, certains peuvent avoir une épilepsie.

L'étude de Garstang<sup>14</sup> randomisée, double aveugle, versus placebo, croisée, a évalué la mélatonine 5 mg chez 11 enfants ayant un trouble autistique. Sept enfants ont terminé l'étude. Chez ces enfants, la latence d'endormissement et le nombre de réveils nocturnes ont diminué : respectivement 1,06 versus 1,91 h sous placebo et 0,08 versus 0,26 sous placebo. La durée totale de sommeil a augmenté (9,84 versus 8,75 h sous placebo).

Deux études réalisées en ouvert<sup>15,16</sup> ont été publiées :

Cent sept enfants âgés de 2 à 18 ans ayant un trouble autistique et recevant des traitements psychotropes ont reçu de la mélatonine à la dose de 0,75 à 6 mg pour des troubles du

<sup>11</sup> Niederhofer H, Staffen W, Mair A, Pittschieler K. Brief report: melatonin facilitates sleep in individuals with mental retardation and insomnia. *J Autism Dev Disord.* 2003;33:469-472.

<sup>12</sup> Dodge NN, Wilson GA. Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *J Child Neurol.* 2001;16:581-4.

<sup>13</sup> Camfield P, Gordon K, Dooley J, Camfield C. Melatonin appears ineffective in children with intellectual deficits and fragmented sleep: six "N of 1" trials. *J Child Neurol.* 1996;11:341-343.

<sup>14</sup> Garstang J, Wallis M. Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev.* 2006;32:585-589.

<sup>15</sup> Andersen IM, Kaczmarek J, McGrew SG, Malow BA. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol.* 2008 May;23(5):482-5

<sup>16</sup> Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A, Bernabei P. An open-label study of controlled-release melatonin in treatment of sleep disorders in children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2006;36:741-752.

sommeil. Une amélioration des troubles du sommeil a été rapportée par une grande majorité des parents.

Une deuxième étude a été réalisée chez 25 enfants âgés de 3 à 10 ans ayant un autisme traités par mélatonine à libération contrôlée pendant 6 mois. Les paramètres du sommeil étudiés à l'aide d'un questionnaire (Children's Sleep Habits Questionnaire) et d'un agenda du sommeil ont été améliorés.

### **b. Syndrome de Rett**

Le syndrome de Rett se caractérise, chez les filles, par un trouble grave et global du développement du système nerveux central. La maladie a une évolution caractéristique dans les formes typiques. Après un développement quasi normal lors de la 1<sup>ère</sup> année, on note une régression rapide survenant entre 1 et 3 ans. Elle s'accompagne d'une perte de l'utilisation volontaire des mains associée à un retrait social. Le tableau clinique est dominé par des stéréotypies manuelles très évocatrices ; le langage est absent ou rudimentaire. La marche est très instable (« apraxique ») ou n'est parfois jamais acquise. Une décélération de la croissance du périmètre crânien s'observe parallèlement et correspond à une atrophie cérébrale diffuse, affectant surtout la substance grise. Les fillettes évoluent ensuite dans un tableau de polyhandicap souvent compliqué d'épilepsie puis de l'apparition d'une scoliose. Des formes variantes, de sévérité variable, ont été décrites.

L'étude de McArthur<sup>17</sup> réalisée en double aveugle contrôlée versus placebo croisée a évalué l'efficacité de la mélatonine à libération immédiate 2,5 à 7,5 mg/j pendant 4 semaines sur les paramètres d'actigraphie chez neuf enfants (âge moyen 10 ans) ayant un syndrome de Rett et recevant des antiépileptiques. A l'inclusion, la latence moyenne d'endormissement était de 42 min, le nombre moyen de réveils nocturnes de 15, la durée totale moyenne de sommeil de 7,5 h. La latence d'endormissement a été diminuée sous mélatonine (19 versus 32 min sous placebo) au cours des 3 premières semaines de traitement ; la différence n'est pas significative à la 4<sup>ème</sup> semaine.

Le rythme circadien de la mélatonine sérique a été étudié par Miyamoto<sup>18</sup> chez 2 patients âgés de 4 ans et 10 ans ayant des troubles du sommeil sévères associés à un syndrome de Rett. Le premier enfant a un rythme veille/sommeil en libre cours, le second, un sommeil fragmenté. Un traitement par mélatonine 5 mg administrée avant le coucher a amélioré le rythme veille/sommeil du premier enfant et a eu un effet hypnotique sans effet sur les réveils matinaux précoces pour le second. La ré-administration de mélatonine à la dose de 3 mg/j a été efficace chez les deux enfants, efficacité qui s'est maintenu sans effet indésirable pendant 2 à 3 ans.

Yamashita<sup>19</sup> rapporte le cas d'un enfant âgé de 10 ans ayant un syndrome de Rett et un sommeil fragmenté avec réveils nocturnes non amélioré par nitrazépam et flunitrazépam. Un traitement par mélatonine 3 mg/j administré avant le coucher a amélioré les troubles : diminué la durée moyenne d'endormissement et d'éveils nocturnes et avancé l'horaire du lever. Cette amélioration des troubles s'est maintenue pendant 2 ans.

<sup>17</sup> McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol.* 1998;40:186-192.

<sup>18</sup> Miyamoto A, Oki J, Takahashi S, Okuno A. Serum melatonin kinetics and long-term melatonin treatment for sleep disorders in Rett syndrome. *Brain Dev.* 1999;21:59-62.

<sup>19</sup> Yamashita Y, Matsuishi T, Murakami Y, Kato H. Sleep disorder in Rett syndrome and melatonin treatment. *Brain Dev.* 1999;21:570

## **II. 3 Maladies neuro-génétiques**

### **a. Syndrome de Smith Magenis**

Le syndrome de Smith Magenis se caractérise par une dysmorphie faciale, une brachydactylie, une petite taille et une hypotonie précoce. Le retard mental avec retard de langage est constant associé à une hyperactivité avec déficit de l'attention et auto-agressivité. Les autres signes associés : voix rauque, cardiopathie congénitale, anomalies rénales, ORL et ophtalmologiques, scoliose, neuropathie périphérique.

La mise en évidence d'une inversion totale du rythme circadien de la sécrétion de mélatonine anormalement sécrétée pendant le jour a fait de ce syndrome le premier modèle biologique de trouble du sommeil dans une maladie génétique<sup>20</sup>.

L'étude ouverte de Leersnyder<sup>21</sup> a évalué l'efficacité de l'association acétabutol 10 mg/kg administré à 8h et mélatonine à libération prolongée 6 mg administrée à 20h pendant 6 mois chez 10 enfants âgés de 4 à 18 ans ayant un syndrome de Smith Magenis et une insomnie idiopathique chronique. Le traitement par mélatonine a été arrêté chez un enfant dans l'incapacité d'avaler le comprimé. Une amélioration des paramètres du sommeil mesurés par actigraphie a été observée : l'horaire de l'endormissement est passé de 21h15 à 21h45, l'horaire de réveil de 5h40 à 6h40 et la durée totale du sommeil de 8h20 à 8h50 sans réveil nocturne.

Carpizio<sup>22</sup> rapporte le cas d'un enfant de 4 ans ayant un syndrome de Smith Magenis traité par acétabutol 10 mg le matin et mélatonine LP 3 mg 1 h avant le coucher avec une amélioration de la qualité du sommeil évalué par polysomnographie et agenda du sommeil.

Hou<sup>23</sup> rapporte une amélioration des troubles du sommeil sous mélatonine chez un enfant de 3 ans ayant un retard psychomoteur modéré et des troubles du comportement.

### **b. Syndrome d'Angelman**

Le syndrome d'Angelman est une maladie neurogénétique touchant le cerveau, qui se traduit par un ensemble de signes cliniques incluant des troubles du développement moteur (acquisition de la marche, ataxie), un déficit intellectuel avec un langage minimal ou absent, des crises d'épilepsie, des troubles du sommeil, un visage aux traits caractéristiques et un comportement gai avec des rires très faciles.

L'étude de Braam<sup>24</sup> randomisée contrôlée versus placebo a évalué l'efficacité de la mélatonine à libération immédiate 5 ou 2,5 mg (n=4) versus placebo (n=4) chez 8 patients âgés de 4 à 20 ans ayant un syndrome d'Angelman et une insomnie idiopathique chronique. Dans le groupe mélatonine, une amélioration des paramètres a été observée ; le début du sommeil est avancé de 28 min, la latence d'endormissement de 32 min ; la durée totale du sommeil est augmentée de 56 min, le nombre de nuits avec réveils est passé de 3,1 à 1,6 par semaine.

<sup>20</sup> De Leersnyder H, de Blois MC, Claustrat B et al. Inversion of the circadian rhythm of melatonin in Smith-Magenis syndrome. *J Pediatr* 2001 ;139 :111-8.

<sup>21</sup> De Leersnyder H, Bresson JL, de Blois MC et al.  $\beta_1$ -adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet* 2003;40:74-78.

<sup>22</sup> Carpizio R, Martinez A, Mediavilla D et al. Smith-Magenis syndrome : a case report of improved sleep after treatment with  $\beta_1$ -adrenergic antagonists and melatonin. *J Pediatr* 2006;149:409-411

<sup>23</sup> Hou JW. Smith-Magenis syndrome: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan*.2003;44:161-164.

<sup>24</sup> Braam W, Didden R, Smits MG, Curfs LM. Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Child Neurol*. 2008;23:849-854.

L'étude de Zhdanova<sup>25</sup> a évalué l'effet de la mélatonine administrée à la dose de 0,3 mg/j, pendant 5 jours, 30 min à 1 heure avant le coucher chez 13 enfants (âgés de 2 à 10 ans) ayant un syndrome d'Angelman avec retard sévère du développement et crises d'épilepsie. Les paramètres du sommeil mesurés par actigraphie ont été améliorés sous traitement : diminution de l'activité motrice nocturne (11 enfants) et augmentation de la durée totale de sommeil (9 enfants). Les pics nocturnes initiaux de mélatonine (19 à 177 pg/ml) ont été augmentés après administration de mélatonine (128 à 2800 pg/ml).

### c. Sclérose tubéreuse de Bourneville

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique autosomique dominante. A l'âge adulte, 95% des malades sont porteurs de lésions très évocatrices : angiofibromes faciaux, tumeurs de Koenen, plaques fibreuses du front et du cuir chevelu, angiomyolipomes rénaux, nodules sous-épendymaires ou tubers corticaux multiples, hamartomes rétinien. Chez l'enfant, les symptômes peuvent être très discrets. L'épilepsie, le plus souvent généralisée, est fréquente (60% des cas) et peut être difficile à contrôler. Le retard mental existe dans plus de 50% des cas.

L'étude de Hancock<sup>26</sup> randomisée, double aveugle croisée a évalué l'effet de 2 doses de mélatonine (5 et 10 mg) chez 8 patients ayant des troubles du sommeil associés à une sclérose tubéreuse.

Les paramètres du sommeil n'ont pas différé entre les deux doses de traitement : latence d'endormissement 86 et 76 min ; durée du sommeil 8 h 57 min et 9 h 4 min.

L'étude d'O'Callaghan<sup>27</sup> randomisée, double aveugle versus placebo, croisée, a évalué l'effet de la mélatonine 5 mg chez 7 patients (2 à 28 ans) ayant une sclérose tubéreuse et un trouble du sommeil (retard à l'endormissement et sommeil fragmenté). La durée totale de sommeil a augmenté sous mélatonine chez 6 patients (+ 0,55 h en moy.), le délai d'endormissement a diminué chez 4 patients et augmenté chez 2 patients.

### III. Stratégie thérapeutique

Les règles de bonne hygiène du sommeil, traitement de première intention chez l'enfant, nécessitent d'être adaptées et sont difficiles à mettre en œuvre chez l'enfant ayant des troubles du développement liés à une pathologie neurologique ou psychiatrique<sup>28</sup>.

Ces troubles sont en général difficiles à traiter par les seules méthodes de thérapies comportementales conventionnelles. Leur prise en charge implique le plus souvent l'association d'une stratégie thérapeutique comportementale et pharmacologique. Les traitements hypnotiques utilisés<sup>29</sup> ne sont pas dénués d'effets indésirables.

L'activité régulatrice de la mélatonine pourrait aider à resynchroniser le rythme veille/sommeil avec le cycle jour/nuit ou sociétal.

<sup>25</sup> Zhdanova IV, Wurtman RJ, Wagstaff J. Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12:57-67.

<sup>26</sup> Hancock E, O'Callaghan F, Osborne JP. Effect of melatonin dosage on sleep disorder in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2005;20:78-80.

<sup>27</sup> O'Callaghan FJ, Clarke AA, Hancock E, Hunt A, Osborne JP. Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:123-126.

<sup>28</sup> Jan JE, Owens JA, Weiss MD et al. Sleep Hygiene for Children with Neurodevelopmental Disabilities. *Pediatrics* 2008;122(6):1343-50

<sup>29</sup> Mindell JA, Emslie G, Blumer J et al. Pharmacologic Management of Insomnia in Children and Adolescents: Consensus Statement. *Pediatrics*;117(6):e1123-32

#### **IV. Conclusion**

Les études cliniques réalisées chez l'enfant ayant des troubles du développement variés suggèrent l'existence d'un effet bénéfique de l'administration de mélatonine en particulier sur la latence d'endormissement dans les troubles veille/sommeil associés à une maladie neurogénétique ou un trouble envahissant du développement. Les données sont limitées et de faible niveau de preuve.

La plupart des études ont été réalisées avec une forme à libération immédiate de mélatonine. Les posologies et les schémas d'administration ne sont pas établis et sont à adapter, si possible, au cas par cas afin d'optimiser l'efficacité du traitement.

Dans le syndrome de Smith Magenis, une approche thérapeutique<sup>30</sup> associe la prise d'un bêta-bloquant le matin et de mélatonine à libération prolongée le soir.

L'effet de la mélatonine dans le déficit avéré en mélatonine (patients ayant une tumeur de la glande pinéale, patients pinéalectomisés) a été très peu étudié.

La forme galénique de Circadin n'est pas adaptée à une administration chez le jeune enfant dans l'incapacité d'avaler un comprimé. Une préparation de mélatonine pourrait être utilisée chez ces enfants. Cependant, la mélatonine n'est listée ni dans la pharmacopée française ni dans la pharmacopée européenne ce qui l'exclut du champ du remboursement d'après la réglementation de prise en charge des préparations magistrales.

**Règles de remboursement des préparations magistrales et officinales  
Décret n°2006-1498 du 29 novembre 2006 [JO du 1<sup>er</sup> décembre 2006]  
Arrêté du 20 avril 2007 [JO du 12 mai 2007]  
Une première circulaire de la CNAM a été publiée le 7 août 2007**

**Une deuxième circulaire publiée le 5 novembre 2008 précise :**

Il a été décidé d'exclure du champ du remboursement toutes les préparations répondant à au moins l'un des critères suivants :

- dépourvues de caractère thérapeutique ;
- comportant des matières premières ne répondant pas aux spécifications de la pharmacopée ;
- ayant un place mineure dans la stratégie thérapeutique (il s'agit notamment des préparations à base de plantes ou d'oligo-éléments) ;
- dont l'efficacité est mal établie ou n'est pas établie ;

*Les préparations homéopathiques sont prises en charge par l'assurance maladie (la participation de l'assuré est fixée dans la limite de 60 à 79%) - Décret du 29 novembre 2006.*

- destinées à traiter des maladies sans caractère de gravité.

Dans l'hypothèse où des spécialités ou produits sont commercialisés (remboursables ou non) et répondent au même usage thérapeutique que la préparation, le recours aux spécialités et produits est privilégié au regard notamment des aspects de sécurité sanitaire. Les préparations concernées sont donc exclues également du remboursement.

Le médecin doit apposer sur l'ordonnance la mention manuscrite : « Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles »

La mélatonine n'a pas de monographie dans la pharmacopée européenne.

<sup>30</sup> De Leersnyder H, de Blois MC, Bresson JL et al. Inversion du rythme circadien de la mélatonine dans le syndrome de Smith-Magenis. Rev Neurol 2003;159:8S21-28

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 3 mai 2011 portant inscription d'une spécialité pharmaceutique sur la liste prise en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale et modifiant l'arrêté du 12 août 2010 portant inscription, sur ladite liste, de spécialités pharmaceutiques pour les patients atteints de myopathies inflammatoires

NOR : ETSS1100086A

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et le ministre du budget, des comptes publics, de la fonction publique et de la réforme de l'État, porte-parole du Gouvernement,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 162-17-2-1 et R. 163-26 à R. 163-30 ;

Vu le code de la santé publique ;

Vu l'avis de la Haute Autorité de santé en date du 30 juin 2010 ;

Vu l'avis de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie en date du 6 avril 2011,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – La spécialité pharmaceutique mentionnée dans l'annexe au présent arrêté fait l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement sur facture pour une durée de trois ans en dehors du périmètre des biens et services remboursables, au titre de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale, dans les conditions fixées dans ladite annexe.

**Art. 2.** – L'opportunité médicale du maintien de la prescription de la spécialité mentionnée dans l'annexe du présent arrêté est évaluée conjointement par le médecin traitant et le médecin-conseil au terme du délai de deux ans après le début de l'application du protocole de soins.

**Art. 3.** – L'annexe de l'arrêté du 12 août 2010 portant inscription de spécialités pharmaceutiques, pour les patients atteints de myopathies inflammatoires, sur la liste prise en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale est complétée par les dispositions suivantes :

« La ou les entreprises exploitant les spécialités pharmaceutiques contenant le principe actif visé à la présente annexe mettent en place un suivi particulier des patients traités. La ou les entreprises titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques concernées déposent, au plus tard au terme du délai de trois ans visé à l'article 1<sup>er</sup> du présent arrêté, une demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication suivante : traitement des myopathies inflammatoires en cas d'atteinte musculaire ou articulaire sévère ne répondant pas au traitement corticoïde. »

**Art. 4.** – Le directeur de la sécurité sociale et le directeur général de la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que son annexe au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 3 mai 2011.

*Le ministre du travail,  
de l'emploi et de la santé,*

Pour le ministre et par délégation :

*La sous-directrice  
du financement  
du système de soins,  
K JULIENNE*

*L'adjoint à la sous-directrice  
de la politique des pratiques  
et des produits de santé,  
R. MORIN*

*Le ministre du budget, des comptes publics,  
de la fonction publique et de la réforme de l'Etat,  
porte-parole du Gouvernement,*

Pour le ministre et par délégation :

*La sous-directrice  
du financement  
du système de soins,  
K. JULIENNE*

## ANNEXE

(1 inscription)

DÉNOMINATION et caractéristiques des produits	POPULATION CONCERNÉE	INDICATIONS	MONTANT ANNUEL EN EUROS par patient du forfait remboursé par l'assurance maladie (ART. L. 162-17-2-1, alinéa 4, du code de la sécurité sociale)
Circadin 2 mg, comprimé à libération prolongée (INN mélatonine)	Enfants âgés de plus de 6 ans, atteints d'une des maladies rares suivantes : syndrome de Smith Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome de Rett.	Traitement du trouble du rythme veille-sommeil, chez l'enfant de plus de 6 ans, associé à un syndrome de Rett ou à l'une des maladies neurogénétiques suivantes : syndrome de Smith Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse de Bourneville.	500 €

Le remboursement des frais engagés au titre de la spécialité mentionnée à la présente annexe et donnant lieu à l'application d'un forfait annuel s'effectue sur présentation par l'assuré, à la caisse d'assurance maladie dont il relève, de la facture attestant de l'achat en pharmacie du médicament, accompagnée de la prescription médicale. La facture adressée par l'assuré devra obligatoirement mentionner le nom et le numéro de sécurité sociale de l'assuré, la date d'achat, le prix acquitté, ainsi que le nom du médicament. Les frais correspondants sont remboursés dans les meilleurs délais à l'assuré à compter de la réception de la demande par la caisse. Les remboursements pour chaque assuré s'effectuent dans la limite du montant annuel du forfait indiqué à la présente annexe.

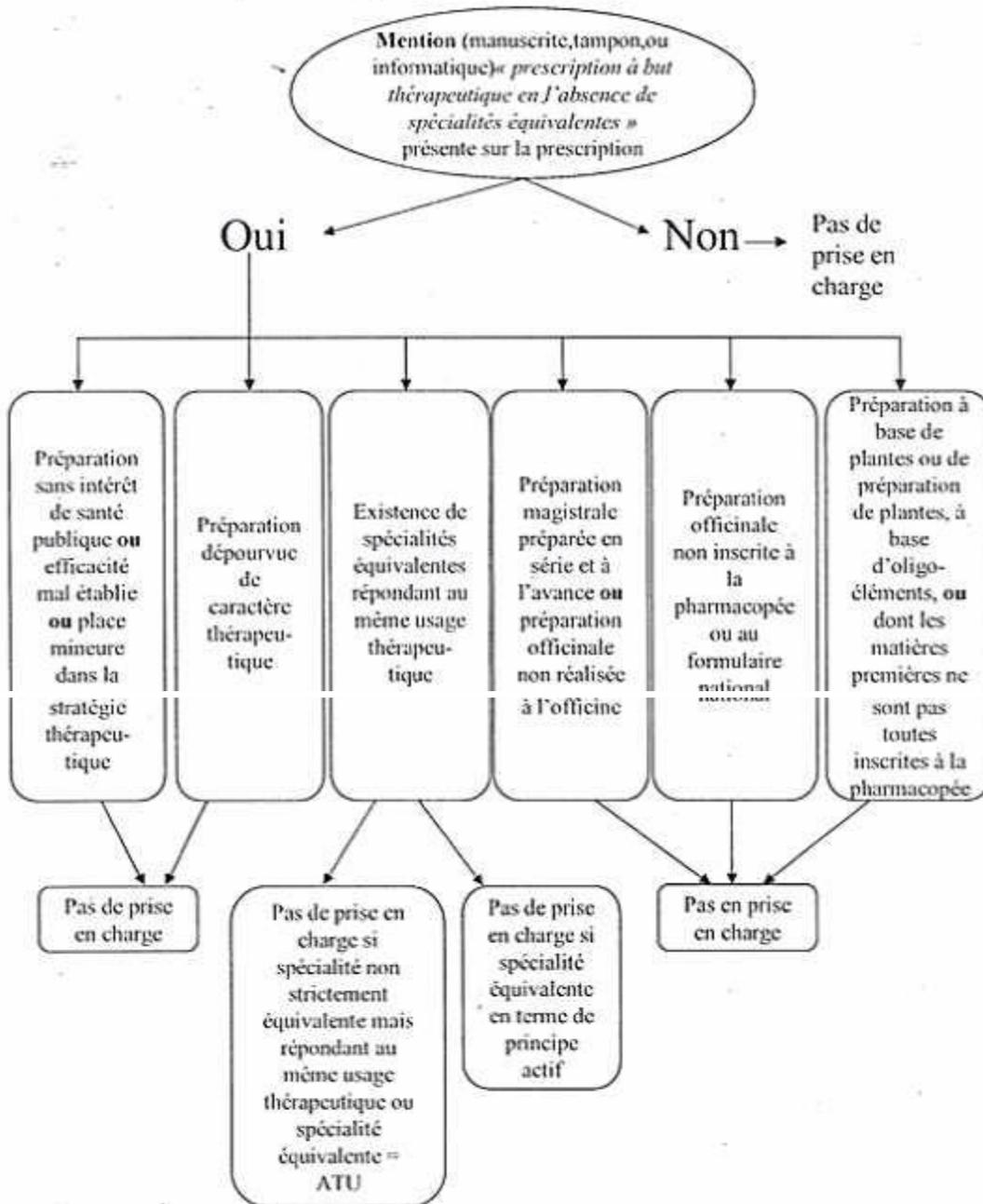
La ou les entreprises exploitant la spécialité pharmaceutique visée à la présente annexe mettent en place un suivi des patients traités. Ce suivi renseigne sur les posologies effectives, la durée du traitement, les risques d'utilisation à court et long terme, les causes d'arrêt. Il apporte en outre des données complémentaires de sécurité concernant les facultés cognitives, la croissance, la maturation sexuelle (notamment testiculaire), qui sont transmises à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dans un délai maximal de deux ans à compter de la publication du présent arrêté.

La ou les entreprises titulaires de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité déposent, au plus tard au terme du délai de trois ans visé à l'article 1<sup>er</sup> du présent arrêté, une demande d'extension d'indication de l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication suivante : Traitement du trouble du rythme veille-sommeil chez l'enfant associé à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith Magenis, un syndrome d'Angelman ou une sclérose tubéreuse de Bourneville.

**Arbre de décision : Préparations magistrales et officinales**



Préparations magistrales et officinales : Arbre de décision



## FICHE TECHNIQUE N°1

VI-1107

*Auteurs : Drs. Patricia Franco, Marie-Jo Challamel*

### QUESTIONNAIRE SUR LES TROUBLES DU SOMMEIL ADAPTÉ À L'ENFANT HANDICAPÉ

Ce questionnaire vous aidera à établir un autodiagnostic sur les troubles du sommeil dont votre enfant est susceptible de souffrir.

Pour y répondre, basez-vous sur les observations que vous avez pu faire durant les six derniers mois et cochez les cases qui correspondent à ce que vous avez observé. (Par exemple, si votre enfant dort six heures la nuit, cochez la case 3 pour la question n°1. S'il a « parfois » des difficultés à s'endormir, cochez la case 2 pour la question n°4.) Reportez-vous ensuite à la partie « Interprétation des réponses », présentée à la suite du questionnaire.

Âge de l'enfant : ..... ans

Poids : ..... kg

Taille : ..... cm

Traitement actuel : .....

	0	1	2	3	4
1 Combien d'heures votre enfant dort-il la nuit ?	9 à 11 h	8 à 9 h	7 à 8 h	5 à 7 h	Moins de 5 h
2 Combien de temps se passe-t-il entre sa mise au lit et son endormissement ou combien de temps votre enfant met-il pour trouver le sommeil ?	Moins de 15 min	15-30 min	30-45 min	45-60 min	Plus de 60 min

	Jamais	Rarement 1 à 3 fois / mois	Parfois 1 à 2 fois / semaine	Souvent 3 à 5 fois / semaine	Toujours Tous les jours
3	0	1	2	3	4
4	0	1	2	3	4
5	0	1	2	3	4
6	0	1	2	3	4
7	0	1	2	3	4
8	0	1	2	3	4
9	0	1	2	3	4
10	0	1	2	3	4
11	0	1	2	3	4
12	0	1	2	3	4
13	0	1	2	3	4
14	0	1	2	3	4
15	0	1	2	3	4
16	0	1	2	3	4
17	0	1	2	3	4
18	0	1	2	3	4
19	0	1	2	3	4
20	0	1	2	3	4
21	0	1	2	3	4
22	0	1	2	3	4
23	0	1	2	3	4

Questionnaire adapté par Franco P. et Challamel MJ. de Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, et al. *The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) Construction and Validation of an Instrument to Evaluate Sleep Disturbances in Childhood and Adolescence. J Sleep Res 1996;5:251-61.*

## Interprétation des réponses que vous avez apportées au questionnaire :

Additionnez maintenant pour les ensembles de questions donnés ci-dessous les nombres (de 0 à 4) qui figurent dans les cases correspondant à vos diverses réponses. C'est leur total qui vous donnera le diagnostic.

### 1. Questions 1, 2, 3, 4, 9 et 10

Si leur total est supérieur ou égal à 17, votre enfant pourrait souffrir d'insomnies avec des troubles d'endormissement ou de maintien du sommeil.

### 2. Questions 10, 11, 12, 13 et 14

Si leur total est supérieur ou égal à 15, votre enfant pourrait présenter des troubles respiratoires du sommeil.

### 3. Questions 15 et 17

Si leur total est supérieur ou égal à 2, votre enfant pourrait souffrir de parasomnies en sommeil lent.

### 4. Questions 5, 6 et 16

Si leur total est supérieur ou égal à 3, votre enfant pourrait présenter d'autres parasomnies.

### 5. Questions 18, 19, 20 et 21

Si leur total est supérieur ou égal à 9, votre enfant pourrait souffrir de somnolence diurne excessive.

### 6. Concernant la sieste (question 23)

Il est anormal de faire la sieste tous les jours à partir de l'âge de 7 ans. Si votre enfant a plus de 8 ans et si votre réponse à la question 23 est supérieure ou égale à 1, ajoutez-le au total du score obtenu au point 5 (somnolence diurne excessive).

### 7. Si vous obtenez un score supérieure ou égal à 1 à la question 22

Votre enfant pourrait présenter des cataplexies.

**Attention :** d'une façon générale, si vous avez coché pour une question une case qui porte un nombre en caractère gras (par exemple case 3 pour la question n°21), il s'agit déjà d'un symptôme anormal.

## L'insomnie de votre enfant a-t-elle une cause comportementale ?

Au moment de l'endormissement de votre enfant ou s'il se réveille durant la nuit, quel comportement adoptez-vous ?

- Je reste près de lui jusqu'à son endormissement.
- Je le berce.
- Je déambule avec lui.
- Je lui donne un biberon.
- Je me couche dans son lit et/ou je m'endors auprès de lui.
- Il s'endort dans notre lit/notre chambre.

*Si vous avez coché une de ces réponses, votre enfant peut présenter un problème de conditionnement au sommeil.*

## L'insomnie de votre enfant a-t-elle une cause organique ?

*Si vous cochez une des réponses suivantes, demandez conseil à votre médecin référent.*

Votre enfant :

- A une toux chronique
- A fréquemment des infections ORL (otites, rhinopharyngites...)
- A des difficultés pour avaler
- A un reflux gastro-oesophagien persistant
- A une constipation chronique (selles moins souvent que tous les trois jours)
- A une épilepsie  La nuit  Stabilisée  
 Le jour  Non stabilisée
- A des problèmes de peau (eczéma, escarres)
- Présente des signes de douleurs dentaires
  - Il a régulièrement des problèmes dentaires ou de gencives
  - non  oui  NSP
  - Sa dernière visite chez un dentiste a eu lieu il y a plus d'un an
  - non  oui  NSP

Manifeste des signes d'inconfort la nuit

Il dort avec une coque, un corset, une attelle

non       oui       NSP

Il dort avec une pompe qui fait du bruit

non       oui       NSP

Il conserve des blessures sur la peau ou des rougeurs permanentes même longtemps après le retrait du matériel

non       oui       NSP

(NB. « NSP »= ne sait pas)