

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 collective¹ 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

¹ " 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'insomnie² 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.

² 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^{3,4,5}.

La méta-analyse de Braam⁶ 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).

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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)

⁶ 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 Wasdell⁷ 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 Braam⁸ 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 Coppola⁹ 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 Jan¹⁰ 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

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ 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 Niederhofer¹¹ 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 Dodge¹² 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 Camfield¹³ 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 Garstang¹⁴ 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^{15,16} 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

¹¹ 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.

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

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ 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 1ère 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 McArthur¹⁷ 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^{ème} semaine.

Le rythme circadien de la mélatonine sérique a été étudié par Miyamoto¹⁸ 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.

Yamashita¹⁹ 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.

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

¹⁸ 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.

¹⁹ 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 associent : 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 génétique²⁰.

L'étude ouverte de Leersnyder²¹ 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.

Carpizio²² 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.

Hou²³ 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 Braam²⁴ 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.

²⁰ 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 :111-6.

²¹ De Leersnyder H, Bresson JL, de Blois MC et al. B₁-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet* 2003;40:74-78.

²² Carpizio R, Martinez A, Mediavilla D et al. Smith-Magenis syndrome : a case report of improved sleep after treatment with β_1 -adrenergic antagonists and melatonin. *J Pediatr* 2006;149:409-411

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

²⁴ Braam W, Didden R, Smits MG, Curfs LM. Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Child Neurol*. 2008;23:649-654.

L'étude de Zhdanova²⁵ 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 rétiniens. 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 Hancock²⁶ 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'Callaghan²⁷ 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 psychiatrique²⁸.

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 utilisés²⁹ 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.

²⁵ 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.

²⁶ 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.

²⁷ 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.

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

²⁹ 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 thérapeutique³⁰ 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^{er} 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.

³⁰ 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;159:6S21-26