

Utilisation de la mélatonine pour le traitement de l'insomnie chez l'enfant

Christian Héroux, Marie-David Simoneau

Introduction

L'insomnie, toutes formes confondues, est présente chez 1 à 6 % de la population pédiatrique générale et atteint 50 à 75 % des enfants présentant des troubles neurodéveloppementaux ou des pathologies psychiatriques, comme le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH)¹. Les hypnotiques, comme les benzodiazépines et les anti-histaminiques, ont fait l'objet de peu d'études en pédiatrie, et les données sur leur efficacité et leur sécurité sont très limitées^{1,2}. Depuis septembre 2005, une nouvelle option s'offre aux enfants atteints de troubles du sommeil : la mélatonine. Puisqu'elle est considérée par Santé Canada comme un produit de santé naturel, la mélatonine est disponible sans ordonnance, ce qui la rend d'autant plus attrayante³. Mais cette molécule est-elle efficace et d'utilisation sûre chez l'enfant ?

Mécanisme d'action

La mélatonine, une hormone synthétisée par l'hypophyse, semble augmenter la liaison de l'acide gamma-aminobenzoïque et des benzodiazépines à leurs récepteurs. Sa libération est stimulée par l'obscurité et inhibée par la lumière, d'où son rôle dans la régulation du sommeil et du rythme circadien. Elle jouerait aussi un rôle dans la sécrétion de l'hormone de croissance, le contrôle de la douleur et l'activité sexuelle. Sa production atteint son maximum entre l'âge de 1 et 3 ans et diminue lors de la puberté^{4,5}.

Données chez la population générale

Une étude en double aveugle contrôlée par placebo, d'une durée de quatre semaines, sur 40 enfants âgés de 6 à 12 ans, souffrant d'insomnie idiopathique en début de nuit, indique que la mélatonine, à raison de 5 mg administrés à 18 h, est sans danger et efficace pour diminuer l'attente de l'endormissement et pour augmenter la durée du sommeil⁶. Dans une seconde étude, les mêmes auteurs ont démontré que 5 mg de mélatonine administrés à 19 h améliorait l'état de santé global, réduisait l'heure du début du sommeil de 57 minutes et le délai d'endormissement de 17 minutes comparativement au placebo. Cette étude, d'une durée de quatre semaines, a été réalisée sur 62 enfants de 6 à 12 ans⁷.

Données sur le trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité

Dans une étude randomisée et contrôlée par placebo menée auprès de 105 enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de TDAH et présentant un trouble chronique d'endormissement, on a administré de la mélatonine (3 mg

si < 40 kg, 6 mg si > 40 kg) à 19 h pendant une période de quatre semaines. Aucun enfant n'a reçu de traitement pour le TDAH pendant l'étude. Comparativement aux données initiales, les résultats démontrent un endormissement plus rapide (27 min plus tôt c. 10 min plus tard ; $p > 0,0001$) et un sommeil plus long (19,8 min de plus c. 13,6 min de moins) avec la prise de mélatonine. Aucune différence n'a été observée sur le plan du comportement, de la cognition ou de la qualité de vie⁸.

L'effet combiné de la mélatonine, à raison de 5 mg prise 20 minutes avant le coucher, et de moyens non pharmacologiques sur l'insomnie du début de la nuit a été étudié sur 19 enfants âgés de 6 à 14 ans, souffrant de TDAH et recevant des psychostimulants. Il s'agit d'une étude croisée randomisée en double aveugle d'une durée de 30 jours, suivie d'une période de traitement ouvert de 90 jours. La mélatonine a eu un effet additif à celui des mesures non pharmacologiques et a maintenu son efficacité pendant les 120 jours de l'étude⁹.

Données dans les désordres neurodéveloppementaux

Les publications sur l'utilisation de la mélatonine par les enfants atteints de désordres neurologiques divers sont nombreuses. Une revue de la littérature médicale cumulant 368 patients souffrant de problèmes neurologiques, étudiés en aveugle ou non, révèle des avantages en ce qui a trait au cycle du sommeil, au comportement, aux fonctions cognitives et à la socialisation. Par contre, ces résultats proviennent de sources présentant une grande variabilité, notamment dans le type d'atteintes neurologiques et dans les doses utilisées (0,3 à 12 mg par jour)¹⁰. Une récente revue de la littérature scientifique étudiant l'effet de la mélatonine sur le sommeil d'enfants ayant un déficit intellectuel a démontré un effet positif quant à la durée de veille avant l'endormissement. De plus, on a noté que la mélatonine tendait à prolonger le sommeil sans tou-

Christian Héroux, B. Pharm, M. Sc., est pharmacien au CHUL du Centre hospitalier universitaire de Québec

Marie-David Simoneau, B.Pharm., était résidente en pharmacie à l'hôpital Laval lors de la rédaction de cet article. Elle est maintenant pharmacienne à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec

tefois qu'il y ait de modification du nombre d'éveils nocturnes. Ces données proviennent de séries de cas, d'études ouvertes et de quelques petites études randomisées de courte durée. Les doses utilisées variaient de 0,3 à 10 mg, mais la plupart des résultats positifs ont été obtenus avec l'administration de doses d'au moins 2,5 mg².

Sécurité

La plupart des études publiées à ce jour concluent que l'utilisation à court terme de la mélatonine en pédiatrie est sans danger. On rapporte principalement des nausées, de la somnolence et des céphalées, mais leur fréquence est comparable à ce qui est décrit avec l'administration de placebo^{2,4,6-10}. Comme les taux sériques de mélatonine sont inversement liés au développement des gonades, il est théoriquement possible que l'administration de mélatonine puisse interférer avec la puberté^{2,4}. L'effet de la mélatonine sur l'épilepsie demeure incertain. Alors qu'elle pourrait avoir un effet bénéfique sur le nombre de crises, certains cas de détérioration ont été rapportés^{2,4,6}. La mélatonine est métabolisée par les cytochromes P450 1A2 et 2C19. On rapporte des augmentations importantes de sa biodisponibilité lorsqu'elle est administrée avec la fluvoxamine^{4,5}. De plus, elle pourrait interférer avec l'action des immunosuppresseurs⁴.

Conclusion

Les données sur l'efficacité de la mélatonine en pédiatrie sont très encourageantes, principalement pour ce qui est de l'insomnie de début de nuit, et ce, chez une population variée d'enfants. Toutefois, on ne dispose que de peu de données sur son utilisation à long terme. Il semble prudent de la réserver aux patients âgés d'au moins 6 ans, de l'administrer à des doses de 2,5 à 5 mg, environ 30 minutes avant le coucher, pendant une période ne dépassant pas quelques semaines. De plus, des mesures non pharmacologiques devraient être préalablement mises en œuvre.

Pour toute correspondance :

Christian Héroux
Département de pharmacie
Centre hospitalier universitaire de Québec
CHUL
2705, boul. Laurier
Québec (Québec) G1V 4G2
Téléphone : 418 654-2200
Télécopieur : 418 654-2201
Courriel : christian.heroux@chuq.qc.ca

Références

1. Mindell JA, Emslie G, Blumer J, Genel M, Glaze D, Ivanenko A et coll. Pharmacologic Management of Insomnia in Children and Adolescents: Consensus Statement. *Pediatrics* 2006;117:1223-32.
2. Sajith SG, Clarke D. Melatonin and sleep disorders associated with intellectual disability: a clinical review. *J Intellect Disabil Res* 2007;51:2-13.
3. Santé Canada. Liste des produits de santé naturels homologués, [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licenprod/lists/listapprnhp-listeapprpsn_f.html (Site visité le 1^{er} avril 2007)
4. Natural Medicines Comprehensive Database. Melatonin, [En ligne]. <http://www.naturaldatabase.com> (Site visité le 27 mars 2007)
5. Natural Standard. Melatonin, [En ligne]. <http://www.naturalstandard.com/monographs/herbssupplements/melatonin.asp> (Site visité le 27 mars 2007)
6. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001;16:86-92.
7. Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1286-93.
8. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:233-41.
9. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:512-9.
10. Jan JE, Freeman RD, Fast DK. Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:491-500.