HAL open science

Approches thérapeutiques des troubles du sommeil et des rythmes chez l'enfant avec TSA

C. M. Schroder, M. A. Broquère, B. Claustrat, R. Delorme, P. Franco, M. Lecendreux, S. Tordjman

To cite this version:

C. M. Schroder, M. A. Broquère, B. Claustrat, R. Delorme, P. Franco, et al.. Approches thérapeutiques des troubles du sommeil et des rythmes chez l'enfant avec TSA. L'Encéphale, 2022, 48 (3), pp.294-303. 10.1016/j.encep.2021.08.005 . hal-03719224

HAL Id: hal-03719224

https://hal.science/hal-03719224

Submitted on 21 Jul 2022

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

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

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

L'Encéphale 48 (2022) 294–303

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue de la littérature

Approches thérapeutiques des troubles du sommeil et des rythmes chez l'enfant avec TSA

Therapeutic approaches for sleep and rhythms disorders in children with ASD

C.M. Schröder[a,b,c,*], M.A. Broquère[d], B. Claustrat[e], R. Delorme[f,g], P. Franco[h,i], M. Lecendreux[j,k], S. Tordjman[l,m]

[a] *Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, centre d'excellence pour l'autisme et les troubles du neurodéveloppement STRAS&ND, hôpitaux universitaires de Strasbourg, université de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France*
[b] *CNRS UPR 3212, institut des neurosciences cellulaires et intégratives, 67000 Strasbourg, France*
[c] *Centre des troubles du sommeil, centre international de recherche en chronosomnologie (CIRCSom), hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France*
[d] *Centre ressource autisme, hôpital La Grave Place Lange, 31300 Toulouse, France*
[e] *Prosom (association nationale de promotion des connaissances du sommeil), 7, place du Griffon, 69001 Lyon, France*
[f] *Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, centre d'excellence pour l'autisme et les troubles du neurodeveloppement inovand, hôpital Robert-Debré, 75019 Paris, France*
[g] *Génétique humaine et fonctions cognitives, institut Pasteur, 75015 Paris, France*
[h] *Inserm-U1028, CNRS UMR5292, CRNL, physiologie intégrée du système d'éveil, université de Lyon 1, Lyon, France*
[i] *Unité de sommeil pédiatrique, hôpital Femme Mère Enfant, hospices civils de Lyon, Lyon, France*
[j] *Centre pédiatrique des pathologies du sommeil, hôpital Robert-Debré, 75015 Paris, France*
[k] *Centre de référence pour la narcolepsie et les hypersomnies idiopathiques et le syndrome de Kleine-Levin (CNR Narcolepsie-Hypersomnie), Paris, France*
[l] *Pôle hospitalo-universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (PHUPEA), centre hospitalier Guillaume-Régnier (CHGR), université de Rennes 1, Rennes, France*
[m] *Centre de neurosciences intégratives et cognition (CNIC), CNRS UMR 8002, université de Paris, 75006 Paris, France*

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Reçu le 15 mars 2021
Accepté le 20 août 2021
Disponible sur Internet le 1 fevrier 2022

Mots clés :
TSA (Trouble du Spectre de l'Autisme)
Enfants
Mélatonine
Troubles du sommeil
Troubles des rythmes
Thérapies comportementales

RÉSUMÉ

Les troubles du sommeil sont extrêmement fréquents (40–86 %) chez l'enfant et les adolescents, en particulier chez ceux avec un trouble du spectre de l'autisme (TSA). Ces anomalies sont, d'ailleurs, une des principales préoccupations parentales lorsque l'on a un enfant avec TSA. Les troubles du sommeil sont essentiellement des anomalies du rythme veille–sommeil – en premier lieu, des insomnies d'endormissement ou de maintien de sommeil (avec réveils nocturnes). Le traitement des troubles du sommeil est relativement systématisé : après avoir éliminé d'autres troubles spécifiques du sommeil associés à la plainte d'insomnie (comme le syndrome d'apnées du sommeil ou le syndrome de jambes sans repos), cette prise en charge sera non pharmacologique en première intention, puis pharmacologique secondairement. Les traitements non pharmacologiques des troubles du sommeil chez les enfants et les adolescents au développement normal se sont révélées très efficaces (dans 94 % des cas), mais ne sont suffisants que chez environ 25 % des personnes avec TSA. Ils nécessitent une combinaison de : 1) psychoéducation des parents pour mieux comprendre les troubles du sommeil ; 2) mise en place de rituels du coucher adaptés à l'âge et aux particularités de l'enfant ; 3) stratégies comportementales spécifiques comprenant le *bedtime fading*, l'extinction progressive et le renforcement positif des comportements adaptés. Sur le plan pharmacologique, la mélatonine occupe une place particulière. Plusieurs essais cliniques ont montré que la mélatonine est efficace dans le traitement des troubles du sommeil

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : carmen.schroder@chru-strasbourg.fr (C.M. Schröder).

https://doi.org/10.1016/j.encep.2021.08.005
0013-7006/© 2021 L'Encéphale, Paris. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

chez les patients atteints de TSA, ayant conduit l'Agence européenne des médicaments à accorder une autorisation de mise sur le marché en 2018 pour une molécule de mélatonine pédiatrique à libération prolongée (Slenyto®).

© 2021 L'Encéphale, Paris. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Keywords:
ASD (Autism Spectrum Disorder)
Children
Melatonin
Sleep disorders
Rhythm disorders
Behavioural therapy

A B S T R A C T

Sleep disturbances are extremely common (40–86%) in children and adolescents, especially those with autism spectrum disorders (ASD) and are often among the first symptoms identified by parents at a very early stage of their child's development. These abnormalities are among the main parental concerns when having a child with ASD and have a significant impact on the quality of life of patients, their parents, and more broadly their siblings. Sleep disorders are essentially abnormalities of the sleep-wake rhythm – primarily sleep onset insomnia or nocturnal awakenings (with difficulty falling back to sleep). These disturbances can be accompanied by other sleep disorders, requiring notably a systematic elimination of the presence of a sleep apnea or restless legs syndrome – to ensure a personalized and efficient therapeutic approach. Physiologically, the determinants of these sleep disorders are poorly understood, even though several studies point to a significant decrease in melatonin synthesis in people with ASD. Melatonin is a hormone that facilitates falling asleep and maintaining sleep and is also involved in the endogenous synchronization of internal biological clocks. However, the causal factors of this decrease in melatonin synthesis are largely unknown, involving to a small extent the genes involved in melatonin synthesis pathway. The treatment of sleep disorders is relatively systematic: after eliminating other specific sleep disorders associated with the complaint of insomnia, as well as other possible associated comorbidities (such as seizures), a global and graduated therapeutic approach must be put in place. This treatment will be non-pharmacological as a first line, then pharmacological as a second line. A number of non-pharmacological treatment strategies for sleep disorders in typically developing children and adolescents, as well as those with ASD, have been shown to be effective. This treatment requires a combination of: 1) parental education to promote sleep development; 2) setting up bedtime rituals adapted to the child's age and particularities; 3) specific behavioral strategies including bedtime fading, gradual extinction and positive reinforcement of adapted behaviors. It is very essential that the parents are accompanied throughout this therapy. Sleep hygiene and behavioral care must also take into consideration the important role of the zeitgebers of sleep-wake rhythms, i.e. the external environmental factors involved in the synchronization of the biological clocks: regular exposure to light at adapted times, regular meal and wake-up times, social activities and times for going to school. The evidence for the effectiveness of behavioral interventions in the treatment of behavioral insomnia in the typical developmental child is strong, since 94% of children show clinically significant improvements in nighttime sleepiness and waking. By contrast, only about 25% of children with ASD are improved by an approach combining sleep hygiene and behavioral therapy. Melatonin has a special and prominent place in the drug management of sleep disorders associated with ASD. Several clinical trials have shown that melatonin is effective in treating sleep disorders in patients with ASD. This work led to the European Medicines Agency (EMA) granting marketing authorization in September 2018 for a sustained-release paediatric melatonin molecule (Slenyto®). This synthetic molecule is a prolonged release melatonin (PRM) which mimics the physiological pharmacokinetic and secretory characteristics of endogenous melatonin, having a very short blood half-life and prolonged secretion for several hours during the night. A recent study evaluated the efficacy and safety of pediatric PRM (mini-tablets) in 125 children, aged 2 to 17.5 years with mainly ASD. After 15 days on placebo, the children were randomized into two parallel groups, PRM or placebo in a double-blind design for 13 weeks. At endpoint, total sleep time was increased by an average of 57.5 minutes on PRM and only 9.14 minutes on placebo ($P = 0.034$). This difference between the two groups was already significant after three weeks of treatment ($P = 0.006$). Sleep latency was also improved in the PRM group (−39.6 minutes) compared to placebo (−12.51 minutes) ($P = 0.01$). Consolidated sleep duration (uninterrupted by awakenings) was improved by 77.9 minutes for the PRM group and only 25.4 minutes for the placebo group ($P < 0.001$). PRM was well tolerated, the most frequent side effects being headache and daytime drowsiness at the same level with PRM or placebo. In addition, the acceptability by the children for swallowing the mini-tablets was excellent (100% compliance). The efficacy and tolerability of PRM was maintained over the medium and long term in the open phase, over a total study duration of 2 years.

© 2021 L'Encéphale, Paris. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

1. Introduction

Le sommeil est une fonction ayant un rôle majeur dans les processus de développement et de maturation cérébrale. L'altération du sommeil en qualité ou en quantité est susceptible d'entraîner des répercussions immédiates ou à terme sur le fonctionnement des individus. La privation de sommeil, qu'elle soit aiguë ou chronique, conduit à des dysfonctionnements à la fois sur le plan somatique, cérébral et cognitif. Sur le plan neurophysiologique, le sommeil est indispensable à la construction, au renforcement et à l'élagage synaptique, jouant un rôle majeur dans la flexibilité et l'adaptation cognitive. Il est bien montré, par des études, chez l'animal, mais aussi chez l'homme, que la privation de sommeil, même modérée, entraîne des conséquences pouvant être très péjoratives sur le fonctionnement des personnes.

Effectivement, la population des enfants et des adolescents est particulièrement exposée à la privation de sommeil. Le rôle de la pression scolaire, des habitudes parentales, de la luminosité ambiante, des écrans et stimuli de toutes sortes sont bien évidemment des facteurs de conditionnement négatif au sommeil. Si ces éléments sont une réalité chez l'enfant sain en population générale, ils le sont encore davantage chez des enfants présentant des

troubles du neurodéveloppement, dont la vulnérabilité à de telles perturbations du sommeil ou de ses rythmes est bien établie. Ces troubles peuvent conduire à une désorganisation sévère de la vie du patient et de sa famille et à la mise en place de comportements inadaptés et délétères de la part des parents ou de l'entourage qui peuvent en accentuer l'expression.

La mise en place à un stade précoce de mesures, visant à identifier les difficultés de sommeil, chez des enfants porteurs de troubles du neurodéveloppement, est donc recommandée. Elle devrait permettre de promouvoir des actions susceptibles d'optimiser la qualité du sommeil nocturne et le fonctionnement des sujets à l'état de veille. Des traitements adaptés à chaque cas sont alors envisagés en fonction des pathologies identifiées.

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) font partie des troubles neurodéveloppementaux (TND), et sont caractérisés par des déficits persistants de la communication et des interactions sociales ainsi que des comportements, intérêts et activités restreints et répétitifs [1]. Leur prévalence actuelle se situe autour de 1 %, et la majorité des patients avec TSA ont des troubles comorbides [2]. En effet, 70 % des personnes avec TSA présentent des comorbidités somatiques ou psychiatriques dont des troubles anxieux, gastro-intestinaux, une épilepsie, ou encore des troubles du sommeil [3,4]. Les troubles du sommeil sont parmi les troubles associés les plus fréquents, avec des prévalences variant entre 50 à 80 %, selon les études [5,6].

2. Les troubles du sommeil chez l'enfant et adolescent avec TSA

Des anomalies du rythme veille–sommeil sont fréquemment observées chez les enfants avec TSA et font partie des principales préoccupations parentales pour lesquelles les médecins généralistes, pédiatres et pédopsychiatres sont souvent consultés [7]. De nombreux chercheurs se sont intéressés à ce problème et ont étudié les troubles du sommeil dans l'autisme, et ce, depuis plusieurs décennies. De façon générale, ces études rapportent une prévalence élevée de l'insomnie, comprenant des troubles de l'initiation du sommeil et de son maintien avec un rythme veille–sommeil irrégulier. Il est décrit, plus particulièrement, parmi ces troubles du rythme veille–sommeil, une durée réduite du sommeil total, une augmentation du temps de latence d'endormissement, ainsi que des réveils nocturnes (fréquents et longs) et précoces matinaux [8–13].

La méta-analyse de Rossignol et Frye (2011) [14], menée sur 35 études, fait état de troubles du rythme veille–sommeil observés chez 40 à 86 % des enfants avec autisme. Les prévalences varient selon qu'on se réfère uniquement aux événements présents ou que l'on inclut aussi les troubles du sommeil passés, selon l'âge des enfants, leur niveau de fonctionnement intellectuel (la déficience intellectuelle serait associée à une prévalence plus importante de troubles du sommeil), la prise ou non médicamenteuse, et le type de mesures utilisées [15]. En comparant ces prévalences à celle des études menées chez les enfants ne présentant pas de TSA, il apparaît clairement que les troubles du sommeil sont plus fréquemment observés dans l'autisme, comme l'avaient d'ores et déjà souligné Clements et al. (1986) [16].

Patzold et Richdale (1998) [17] soulignaient d'emblée la relation existante entre, d'une part, l'âge des patients et, d'autre part, les troubles du sommeil, leur apparition ou sévérité. Une importante étude prospective [18] portant sur 1096 enfants conclut que le nombre de réveils nocturnes à l'âge de 1 an serait un facteur de risque de développement de symptômes précoces de TSA à 2 ans. Cette étude suggère que les enfants présentant des troubles du sommeil significatif à l'âge de 1 an constitueraient une population vulnérable à risque de développement de TSA. Ceci ouvre d'importantes perspectives de prévention et de prise en charge thérapeutique précoce.

Les répercussions des troubles du sommeil sur la qualité de vie et la dynamique familiale (incluant la fratrie), ainsi que sur la vie professionnelle et les niveaux de stress parental, ont été largement relevées par différents auteurs [19,20]. Les parents peuvent se plaindre d'avoir des nuits plus difficiles (moins d'heures de sommeil, réveils nocturnes, etc.), voire d'épuisement, quand leur enfant présente des troubles du sommeil. De plus, les troubles du sommeil peuvent également altérer les capacités cognitives (attention, apprentissage, mémoire, compréhension, etc.) de l'enfant avec TSA et sa qualité de vie [21,22], mais aussi augmenter ses troubles du comportement, notamment les conduites auto/hétéroagressives, y compris à l'adolescence [21,23–25], majorant ainsi les difficultés de l'ensemble de la famille [26] et possiblement les troubles du sommeil de l'enfant avec la mise en place d'un véritable cercle vicieux auto-entretenu [27].

Par ailleurs, des relations ont été mises en évidence entre les problèmes de sommeil et les symptômes autistiques dans les principaux domaines des TSA, en particulier celui de la communication sociale. Ainsi, des associations significatives ont été rapportées entre les problèmes de sommeil observés chez les enfants avec autisme et l'intensité des troubles de la communication (essentiellement verbale, mais aussi non verbale) et des difficultés d'interaction sociale [28–30]. Ces résultats ne sont pas spécifiques à l'autisme dans la mesure où il a été aussi décrit des associations entre les troubles de la communication et les problèmes d'endormissement chez des enfants avec déficience intellectuelle [31]. À noter, certains auteurs [32] soulignent que le langage verbal implique une rythmicité qui suivrait celle du rythme veille–sommeil (le temps optimal pour l'analyse syntaxique du langage se situerait entre 3 à 6 heures après l'heure habituelle de réveil). Ces résultats sont à rapprocher de ceux suggérant une association dans l'autisme entre une production réduite de mélatonine [33] (neurohormone facilitant l'endormissement et le maintien du sommeil, mais aussi synchroniseur endogène des horloges biologiques internes et de leurs oscillations périphériques qui synchronise les rythmes circadiens) et les troubles de la communication sociale [34–36]. D'autres auteurs [37,38] ont fait l'hypothèse que les problèmes d'horloges biologiques et de rythmes circadiens, incluant le rythme veille–sommeil, pourraient avoir des conséquences physiologiques et psychologiques possiblement impliquées dans le développement des troubles autistiques, notamment des troubles de la communication. Cependant, même si ces théories sont intéressantes, les liens étiopathogéniques entre troubles du sommeil et TSA sont encore à établir. En effet, si des troubles du rythme veille–sommeil sont bien observés dans les TSA, les relations de cause à effet (cause ou conséquence ?), entre TSA et problèmes de sommeil, ainsi qu'avec les anomalies génétiques associées, portant notamment sur les gènes *clock*, restent cependant à être clarifiées.

Dans tous les cas, il apparaît nécessaire de prendre en charge systématiquement les troubles du sommeil dans les TSA, au regard de leurs associations significatives avec les troubles autistiques (sans préjuger du sens de ces associations), mais aussi de leurs répercussions déjà mentionnées ici, tant sur les enfants que leurs familles, avec le risque, souligné par certains auteurs [23], de chronicisation de ces troubles du sommeil en l'absence d'intervention. Une telle approche thérapeutique systématique doit être non pharmacologique en première intention, et porter alors sur la psychoéducation sur le sommeil de l'enfant en fonction de son âge, sur un accompagnement parental autour de la mise en place des règles d'hygiène de sommeil adaptés, puis sur des approches comportementales plus spécifiques (cf. 3.1). Si ces approches non pharmacologiques se révèlent insuffisantes, la mise en place d'une

pharmacothérapie adjuvante est nécessaire, et la mélatonine y occupe une place particulière et prépondérante [33].

3. Au-delà de l'insomnie : quels sont les autres troubles du sommeil spécifiques ou liés à des comorbidités à éliminer ?

Si l'insomnie et les troubles des rythmes circadiens sont bien les troubles du sommeil les plus prévalents, l'enfant avec TSA peut aussi présenter d'autres troubles du sommeil (pour revue 39–45). Il est important pour le clinicien de les repérer, pour pouvoir adresser ces patients aux spécialistes du sommeil.

3.1. Le syndrome d'apnées du sommeil (SAOS)

Un à 4 % des enfants en population générale présente un SAOS, caractérisé par la présence d'épisodes d'obstructions des voies aériennes supérieures (VAS) complètes ou partielles durant le sommeil [39]. La cause la plus fréquente du SAOS de l'enfant est l'hypertrophie des amygdales et des végétations. Ces apnées conduisent à une fragmentation du sommeil et à des épisodes répétés de désaturation pendant le sommeil. Les répercussions de ces apnées peuvent être considérables en causant une cassure de la croissance staturopondérale, des troubles du comportement, des déficits cognitifs, mais aussi des complications cardiovasculaires.

Les autres facteurs de risque sont la prématurité, les infections récidivantes des VAS, l'asthme, l'obésité, les antécédents familiaux de SAOS. Les malformations craniofaciales, les maladies génétiques, neuromusculaires diminuant la perméabilité ou la tonicité des VAS peuvent aussi conduire à un SAOS. Le diagnostic de SAOS repose sur la recherche de symptômes nocturnes (ronflement, effort respiratoire, apnée, sommeil agité, transpirations profuses, énurésie) et de symptômes diurnes (somnolence, hyperactivité, difficultés scolaires, troubles de l'humeur, céphalées matinales), sur les données de l'examen clinique, sur les résultats des enregistrements polygraphiques de sommeil et les investigations ORL.

3.2. Le syndrome des jambes sans repos (SJSR)

Le SJRS est relativement peu connu en pédiatrie, bien que sa prévalence atteigne 2 à 6 % [40]. Chez l'enfant, on retrouve souvent un antécédent familial de SJSR. La carence martiale (< 50 ug/L) sans anémie associée est la première cause du SJSR chez l'enfant, et peut être retrouvée chez certains enfants avec TSA du fait de leur alimentation sélective [41]. L'hypothèse pathophysiologique impliquerait un dysfonctionnement du système dopaminergique, le fer étant impliqué dans le métabolisme de la dopamine centrale. Le SJRS se caractérise par des sensations désagréables dans les jambes, partiellement ou totalement soulagées par les mouvements, qui s'aggravent dans les périodes de repos ou d'inactivité (allongé ou assis) souvent le soir et la nuit. L'expression de cette pathologie peut ressembler chez l'enfant à un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : du fait de l'impossibilité de rester en place en soirée ou pendant la nuit, la présence d'un sommeil raccourci et de mauvaise qualité, d'une fatigue, d'une irritabilité et d'une hyperactivité pendant la journée.

3.3. L'hypersomnie

Le diagnostic d'hypersomnie chez l'enfant peut être suspecté lorsque l'enfant continue ou recommence à faire des siestes quotidiennement après l'âge de 7 ans [42], dort plus que la moyenne des enfants de son âge [43], s'endort à tout moment lors d'activités monotones (télévision, cours, trajets brefs en voiture...) ou parfois dans des conditions tout à fait anormales (lorsque l'enfant est en train de parler, de manger, de jouer ou même de marcher). L'enfant peut avoir des stratégies pour se maintenir éveillé, la somnolence est alors remplacée par une hyperactivité anormale. Cette somnolence anormale peut se manifester aussi par des troubles émotionnels comme de l'agressivité, des troubles de l'attention et une diminution des performances scolaires.

Une hypersomnolence peut être secondaire à des conditions environnementales (privation de sommeil, consommation de boissons caféinées ou d'écrans en fin de journée, activités physiques tardives...), à des maladies endocriniennes (hypothyroïdie...) ou à des troubles psychiatriques (dépression...). Toutes les étiologies, conduisant à une mauvaise qualité du sommeil, devraient être recherchées, telles que des douleurs chroniques (dentaires...), des causes ORL (otites, apnées du sommeil...), pneumologiques (asthme...), digestives (reflux gastro-œsophagien...), dermatologiques (eczéma...), neurologiques (épilepsie...), le SJSR, les effets secondaires de médicaments (anti-allergiques, sédatifs, antiépileptiques, psychostimulants).

Mais il existe aussi des hypersomnies primaires qui sont des pathologies spécifiques du sommeil comme la narcolepsie, l'hypersomnie idiopathique ou le syndrome de Kleine–Levin. Ces pathologies du sommeil sont rares et classées parmi les maladies orphelines. Elles débutent souvent dans l'adolescence, mais des formes à début dans l'enfance sont largement rapportées. Ces affections sont définies par des critères cliniques et polysomnographiques spécifiques et nécessitent une prise en charge particulière.

La narcolepsie ou maladie de Gelineau est une maladie neurologique grave qui se traduit par des accès de sommeil incoercibles dans la journée, des cataplexies (perte de tonus musculaire au cours d'une émotion, souvent le rire), des hallucinations lors de l'endormissement ou à l'éveil, des paralysies du sommeil et/ou du réveil. En plus de ces quatre signes, le sommeil est perturbé, et il existe souvent une prise de poids importante en début de maladie chez l'enfant. Certains traits de personnalité retrouvés fréquemment chez l'enfant narcoleptique font parfois penser à un TSA [44]. Les causes de la narcolepsie sont encore mal connues. L'association étroite à HLA DQB1*0602 et la perte des neurones à hypocrétine de l'hypothalamus font suspecter une origine autoimmune.

3.4. Les parasomnies

Les parents confondent parfois éveils nocturnes et parasomnies. Les parasomnies sont des phénomènes moteurs, verbaux ou sensoriels indésirables survenant pendant le sommeil. Elles sont classées en troubles de la transition veille–sommeil (rythmies du sommeil ou *jactatio capitis*), troubles de l'éveil en début de nuit, en lien avec le sommeil lent profond (terreurs nocturnes, éveils confusionnels, somnambulisme), et parasomnies associés au sommeil paradoxal en fin de nuit (cauchemars...) [45]. Les autres formes sont le bruxisme, la somniloquie, l'énurésie...

Les parasomnies en sommeil lent sont fréquentes chez l'enfant de 3 à 12 ans. Les facteurs favorisants sont la privation de sommeil, les rythmes de sommeil irréguliers, l'excès de fatigue, le stress psychologique, la fièvre. Au niveau thérapeutique, il faut surtout rassurer les parents et l'enfant, réorganiser les rythmes veille–sommeil et protéger des accidents. Un avis spécialisé est recommandé lorsque les accès se répètent dans la nuit et sont de courte durée, ne diminuent pas en fréquence avec l'âge, ont des caractéristiques inhabituelles, conduisent à des comportements potentiellement dangereux et violents ou à une somnolence diurne importante.

4. Approches thérapeutiques de l'insomnie chez l'enfant et l'adolescent avec TSA

Après avoir éliminé d'autres troubles spécifiques du sommeil associés à la plainte d'insomnie, ainsi que d'autres possibles

Tableau 1
Approche thérapeutique de l'insomnie chez l'enfant avec TSA.

1.Éducation parentale au développement du sommeil et à l'hygiène de sommeil
- en particulier adéquation de la durée totale du sommeil et des besoins de sommeil en fonction de l'âge
- hygiène de veille et de sommeil :
coucher et lever aux horaires réguliers
exposition à la lumière du jour
activité physique quotidienne
éviter des écrans idéalement 2 heures avant le coucher
chambre calme, à température entre 18–20 degrés
lit : endroit confortable et adapté aux besoins de l'enfant avec TSA
2.Rituels du coucher consistants
- tous les soirs, durée prévisible
- partagés et co-construits avec les parents chez le petit enfant (berceuse, histoire. . .)
- plus autonome chez l'enfant plus grand (lecture, écoute de musique calme. . .)
- réduire progressivement la présence parentale à l'endormissement
3.*Bedtime fading*(variante du contrôle du stimulus)
- retarder transitoirement l'horaire du coucher (à l'horaire de l'endormissement habituel) pour assurer un endormissement rapide
- maintenir l'horaire du lever habituel
- quand l'enfant s'endort rapidement, avancer progressivement (« *fading* ») l'horaire du coucher jusqu'à l'heure souhaitée
4.Extinction graduelle
- éliminer l'attention parentale en tant que renforçateur des comportements non désirés (p.ex. résistance au coucher)
- principe : modelage graduel des comportements
- intervention parentale intermittente et courte (15 sec à 1 min max), d'après des intervalles prédéfinis qui sont espacés de plus en plus (p.ex. : après 3′, puis 5′, puis 10′. . .)
- les pleurs et colères pendant des intervalles prédéfinis sont ignorés
5.Renforcement positif des comportements adaptés
- méthode des jetons, p.ex. autocollants le matin si l'enfant n'est pas sorti du lit le soir
- l'enfant cumule ainsi des points/jetons/autocollants et gagne des récompenses
6.Traitement pharmacologique
- Mélatonine
- d'autres traitements sont peu validés

Les approches 2–5 sont des éléments retrouvés dans la plupart des programmes comportementaux.

comorbidités associées (cf. 2), une approche thérapeutique globale et graduée doit être mise en place. Cette prise en charge sera non pharmacologique en première intention (cf. 3.1.). Seulement si l'approche non pharmacologique se révèle insuffisante, la mise en place d'une pharmacothérapie adjuvante est nécessaire (cf. 3.2.).

4.1. Approches thérapeutiques non pharmacologiques

De nombreuses études ont validé les approches thérapeutiques non pharmacologiques pour la prise en charge des troubles du sommeil chez l'enfant et l'adolescent à développement typique [46–51], mais aussi chez l'enfant avec trouble du neurodéveloppement dont l'autisme [52–55]. Cette prise en charge associe, en général, l'éducation parentale au développement du sommeil, une approche en hygiène de sommeil adaptée à l'âge de l'enfant et à ses particularités, et des approches comportementales plus spécifiques (cf. Tableau 1). Il est très important que les parents soient accompagnés tout au long de cette thérapie. La prise en charge en hygiène de sommeil et comportementale prend également en considération le rôle important des *zeitgebers* dans les rythmes veille–sommeil (cf. 3.2. et Fig. 1), les *zeitgebers* étant les facteurs externes d'environnement participant à une synchronisation des horloges biologiques : la régularité de l'exposition à la lumière à des horaires adaptés, les horaires réguliers de repas et de lever, des activités sociales ainsi que des horaires pour aller à l'école [56].

4.1.1. Éducation parentale au développement du sommeil et à l'hygiène de sommeil

L'éducation parentale au développement du sommeil tient compte de l'âge de l'enfant, et permet d'ajuster les attentes parentales par rapport à la physiologie du développement du sommeil, notamment la durée totale du sommeil attendu pour l'âge [57], répartie entre le sommeil nocturne et les siestes diurnes. L'hygiène de veille et de sommeil doit également être revue avec les parents (cf. Tableau 1), mais doit être adaptée aux particularités de fonctionnement des enfants avec TSA (https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/wp-content/uploads/sites/5/2019/06/190028-Biocodex-brochure-Parent_210X210-220519_JAUNE-V2.pdf).

4.1.2. Routines du coucher positives et régulières

Les routines positives [47,52,55] impliquent que les parents développent une routine définie au coucher, prévisible dans sa durée pour l'enfant, caractérisée par des activités agréables et calmes, afin d'établir une chaîne comportementale menant au sommeil. Alors que chez un jeune enfant avec TSA, ces routines sont co-construites avec les parents (berceuse, histoire. . .), elles seront plus autonomes chez les enfants plus grands (lecture, écoute de musique calme. . .).

On associe souvent une technique consistant à réduire progressivement la présence parentale à l'endormissement [58], p.ex. en augmentant progressivement la distance entre l'enfant et le parent de jour en jour, encourageant ainsi les capacités d'auto-apaisement des enfants.

4.1.3. « Bedtime fading »

Le « *bedtime fading* » est une variante de la technique du contrôle du stimulus [49,51]. La thérapie débute par un coucher de l'enfant aux horaires habituels de son endormissement, même s'il s'agit d'un horaire tardif, tout en maintenant un lever aux horaires habituels. Lorsque l'enfant réussit à s'endormir rapidement, l'horaire du coucher est progressivement avancé. Cela implique de sortir l'enfant du lit pendant de brèves périodes prescrites s'il ne s'endort pas. Ces stratégies visent à réduire l'excitation affective et physiologique au coucher.

4.1.4. Extinction graduelle

Les techniques appelées « extinction » consistent à éliminer l'attention parentale en tant que renforçateur des comportements non désirés (p.ex. résistance au coucher), sur le principe du modelage des comportements. La méthode d'extinction complète [49,51] consiste pour les parents à ignorer les pleurs nocturnes de l'enfant

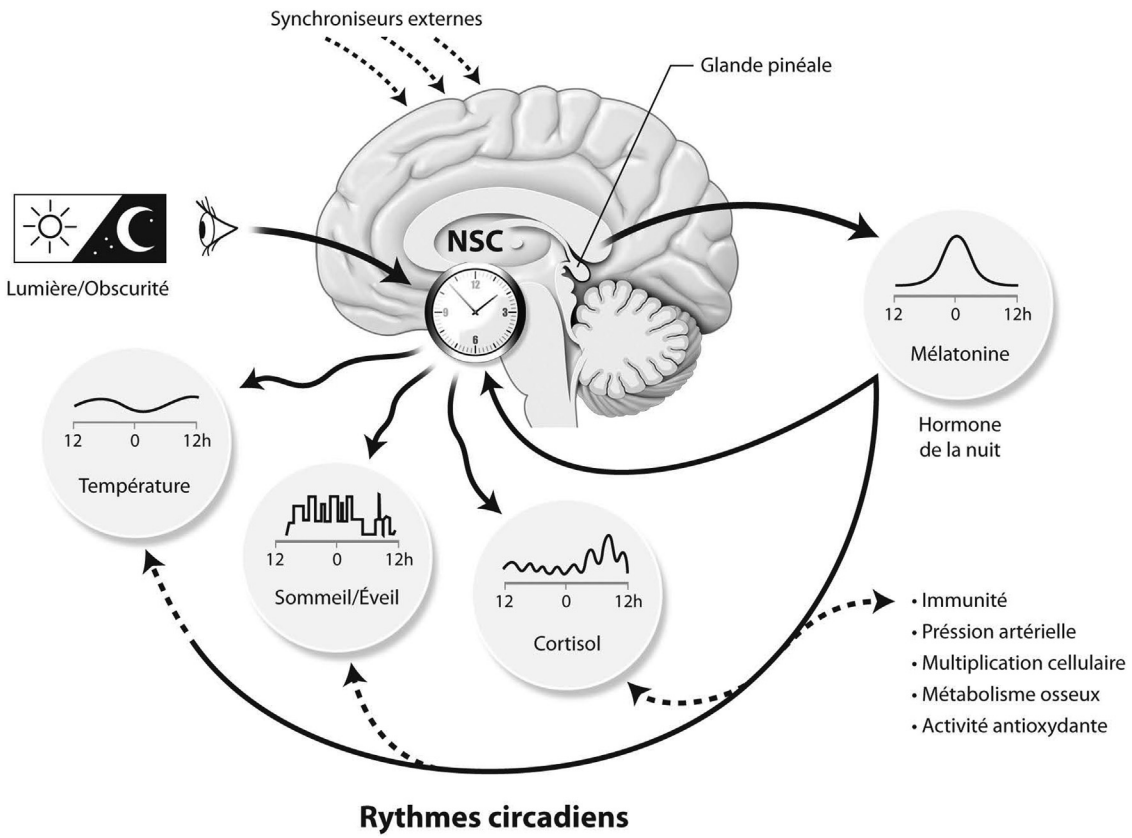

Fig. 1. La mélatonine, un synchroniseur endogène du système circadien (d'après B Claustrat, Médecine du Sommeil. 2009) [69]. NSC : noyaux suprachiasmatiques.

jusqu'au matin, tout en gardant une surveillance en cas de maladie ou d'insécurité. L'objectif est de réduire les comportements indésirables (e.g. pleurer, crier) en éliminant l'attention des parents en tant que renforçateur. Bien validée chez l'enfant à développement typique, cette technique est déconseillée chez l'enfant avec TSA car génératrice d'angoisse.

En revanche, la méthode d'extinction graduelle peut être indiquée chez certains enfants avec TSA. Elle consiste pour les parents à laisser leur enfant seul dans son lit et dans sa chambre et d'attendre un certain délai temporel avant de retourner à nouveau dans la chambre de l'enfant ; le délai est progressif (par exemple, 3 minutes, puis 5 minutes, puis 10 minutes) dans une même soirée. Les pleurs et colères pendant des intervalles prédéfinis seraient à ignorer. À l'instar de l'extinction complète, l'objectif est de permettre à un enfant de développer ses aptitudes « auto-apaisantes » et de s'endormir de façon autonome, sans associations indésirables pour le sommeil.

4.1.5. *Renforcement positif des comportements adaptés*

La méthode des jetons [59] a été décrite chez l'enfant à développement typique, et avec des variantes chez l'enfant avec TDAH [60], mais n'est pas encore validée chez l'enfant avec TSA. Elle consiste à récompenser l'enfant de plus de 4 ans par des points qui lui permettent de faire des activités extraordinaires avec ses parents (piscine, manège. . .) s'il ne sort pas de son lit et n'appelle pas ses parents pendant plusieurs nuits d'affilée.

Les preuves de l'efficacité des interventions comportementales dans le traitement de l'insomnie comportementale de l'enfant à développement typique sont solides. L'Académie américaine de la médecine du sommeil a revu 52 études publiées sur le sujet [46,49,51], et 94 % d'entre elles montrent des améliorations cliniques significatives pour les endormissements et les réveils nocturnes. Le sommeil a été amélioré chez 80 % des jeunes enfants inclus. A contrario, elles sont souvent insuffisantes dans la gestion des troubles du sommeil de l'enfant et l'adolescent avec TSA : seuls 25 % des enfants et adolescents environ sont améliorés par une approche associant hygiène de sommeil et thérapie comportementale [61]. Il est donc essentiel de pouvoir proposer, en complément des thérapies décrites ci-dessus, un traitement pharmacologique pour ces enfants (cf. Tableau 1 et 3.2.).

4.2. *Approches pharmacologiques*

4.2.1. *Mélatonine*

La mélatonine occupe une place particulière et prépondérante dans l'arsenal thérapeutique des troubles du sommeil associés aux TSA. En effet, les troubles du rythme veille–sommeil précédemment décrits, ainsi que les altérations du système sérotoninergique centrales et périphériques observées dans l'autisme (l'hypersérotoninémie plaquettaire autistique faisant partie des anomalies biologiques les mieux répliquées et connues depuis 1961 [62–64]), ont suggéré l'existence dans l'autisme de perturbations de la sécrétion circadienne de mélatonine, une neurohormone impliquée dans la régulation des rythmes veille–sommeil et synthétisée à partir de la sérotonine. De nombreuses études biochimiques ont confirmé cette hypothèse en mettant en évidence des taux de 6-sulphatoxymélatonine (principal métabolite de la mélatonine) anormalement bas dans l'autisme, en particulier chez les enfants prépubères [33,35,36]. Ces résultats ont donné lieu à plusieurs essais cliniques validant l'efficacité de la mélatonine dans les troubles du sommeil associés aux TSA, ayant permis en septembre 2018 une autorisation de mise sur le marché par l'Agence européenne du médicament (EMA) d'une molécule de mélatonine pédiatrique à libération prolongée [65]. À ce jour, la mélatonine est donc le traitement pharmacologique préférentiel des troubles du sommeil dans les TSA.

4.2.1.1. Effets physiologiques de la mélatonine sur le sommeil et le rythme veille–sommeil. Le rythme de mélatonine ainsi que l'ensemble des rythmes circadiens (rythmes veille–sommeil, de température, de cortisol, de prise alimentaire et de boisson, de fonctions cognitives...) sont générés par une horloge interne située dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus. Le cycle lumière/obscurité est le principal *zeitgeber* (i.e. donneur de temps) imposé au système de régulation. L'entraînement de l'horloge par ce synchroniseur contribue au positionnement nocturne du rythme de mélatonine. La mélatonine n'est ainsi pas l'hormone du sommeil mais « l'hormone de la nuit ». À ce titre, elle module le déroulement nocturne de fonctions physiologiques, comme le sommeil dans l'espèce humaine. Elle joue le rôle d'un synchroniseur endogène capable de renforcer les rythmes circadiens, de les stabiliser et de maintenir leur relation de phase (synchronisation interne) (cf. Fig. 1). En particulier, le bon déroulement du sommeil nécessite la coïncidence entre minimum de température centrale et pics de sécrétion de la mélatonine [66]. La mélatonine facilite le sommeil mais peut aussi modifier la position du rythme veille sommeil en l'avançant ou le retardant : c'est l'effet chronobiotique qui se manifeste sur la phase du rythme.

Un chronobiotique se définit comme une substance capable de modifier un ou plusieurs des paramètres caractéristiques d'un rythme biologique (période, amplitude et acrophase, heure de survenue du maximum). Bien qu'elle soit une neurohormone, la sécrétion de mélatonine n'est pas soumise à un rétrocontrôle négatif classique, mais à un mécanisme original qui contribue à modifier la position de cette sécrétion (avance ou retard de phase) selon l'heure d'administration de l'hormone exogène [67,68]. Ainsi, quand la mélatonine est administrée dans l'après-midi (début ou fin), une avance de la sécrétion est observée, l'effet maximum étant obtenu avec une prise de mélatonine 4 à 5 heures avant le début de la sécrétion endogène. Au contraire, avec l'administration matinale, la sécrétion est retardée. L'administration de mélatonine permet donc de manipuler les rythmes par l'intermédiaire de l'horloge circadienne. En pratique, l'effet « avance de phase » est mis à profit dans le syndrome de retard de phase, pour l'entraînement du rythme veille–sommeil chez les personnes aveugles, la prévention des effets du décalage horaire après un vol transméridien vers l'est, et aussi chez tous les patients associant un retard de phase à leur symptomatologie, comme cela peut être le cas dans le Trouble déficit de l'attention hyperactivité (TDAH) ou encore les TSA. Cet effet « avance de phase » peut être renforcé par l'administration matinale de lumière.

4.2.1.2. Le rôle de la mélatonine dans le traitement de l'insomnie.

4.2.1.2.1. Mélatonine à libération immédiate. La mélatonine a fait l'objet de multiples études dans l'insomnie, réalisées avec des préparations à libération immédiate, à des doses souvent élevées (plusieurs mg) pour contrebalancer l'élimination très rapide. En effet, la demi-vie plasmatique est de l'ordre de 20 à 30 minutes après administration per os, à relier à un effet de premier passage hépatique important [70]. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 20 et 240 minutes après la prise orale, mais le pic présente une durée plus courte que celle d'un profil endogène (1 à 2 heures versus 8–10 heures). Dans une méta-analyse, basée sur les publications parues jusqu'en début 2004 et qui rassemble 14 essais impliquant l'administration de mélatonine (218 patients) versus placebo (207 patients) sur une durée de 1 à 4 semaines [71], il a été conclu à l'absence d'effet significatif de la mélatonine à libération immédiate par rapport au placebo. Les conclusions de la méta-analyse sont en accord avec les conclusions du groupe Consensus de la Société française de recherche et de médecine du sommeil (novembre 2018).

Contrairement à son efficacité limitée dans le traitement de l'insomnie en population générale, plusieurs études ont testé la mélatonine à libération immédiate dans le traitement de l'insomnie de l'enfant et l'adolescent avec TSA, sur la base de l'existence dans l'autisme de perturbations de la sécrétion circadienne de mélatonine. Effectivement, un déficit de sécrétion de la mélatonine et de son métabolite principal mesurable dans l'urine, la 6-sulphatoxymélatonine, pendant la nuit et globalement sur les 24 heures a été décrit par plusieurs auteurs [35,36,72,73], possiblement en lien avec des mutations de l'expression des gènes de l'horloge [74,75]. L'ensemble des études réalisées chez l'enfant avec TSA [52,61,76–80], qui sont de qualité hétérogène, conclut à une bonne efficacité notamment sur la latence d'endormissement, possiblement lié à l'effet avance de phase de la mélatonine [14,53] ; en revanche, l'effet sur le temps total de sommeil est plus modeste, car la mélatonine à libération immédiate peut provoquer un réveil matinal précoce.

4.2.1.2.2. Mélatonine à libération prolongée (MLP). Les caractéristiques pharmacocinétiques et sécrétoires de la mélatonine (renouvellement très rapide dans le cerveau [81], demi-vie sanguine très courte, et sécrétion prolongée plusieurs heures pendant la nuit) ont conduit au développement d'une forme galénique à libération prolongée qui mime davantage le profil endogène [82]. La mélatonine à libération prolongée (MLP) génère ainsi une augmentation progressive de la concentration sanguine, avec un pic atteint en trois heures environ après la prise, une phase de plateau d'une durée d'environ 3 à 4 heures à une concentration maximum se situant autour de 1000 pg/mL pour un dosage à 2 mg, et un retour à la valeur basale dans les 10 heures suivant la prise (cf. Fig. 2). Jusqu'à récemment, cette préparation constituait la seule spécialité pharmaceutique (Circadin®) disponible en thérapeutique, avec une AMM limitée à la personne âgée de plus de 55 ans avec insomnie.

L'efficacité du Circadin® dans l'insomnie chez l'adulte, sa bonne tolérance et le fait que les anomalies de sécrétion de la mélatonine semblent être le mécanisme physiopathologique principal des troubles du sommeil associés aux TSA ont conduit à envisager son utilisation chez l'enfant avec TSA. Le Circadin® a fait l'objet depuis 2015 d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour le traitement des troubles du sommeil chez des enfants présentant des TSA ou des troubles neurogénétiques (TNG) comme la maladie de Rett, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Smith–Magenis et le syndrome d'Angelman. Les résultats positifs ont conforté l'idée de développer une MLP spécifiquement adaptée à la pédiatrie, en particulier pour résoudre le problème de la prise orale (problème de déglutition, et troubles sensoriels dans le TSA avec sensibilité à l'odeur, au goût). L'objectif de la MLP est ainsi d'améliorer non seulement la latence d'endormissement (comme la mélatonine à libération immédiate), mais également le maintien du sommeil et la durée totale du sommeil nocturne.

Une étude récente [84] a évalué l'efficacité et la tolérance de la MLP pédiatrique (en mini comprimés) chez 125 enfants, âgés de 2 à 17,5 ans présentant un TSA ou un TNG. Les enfants présentaient une insomnie depuis au moins 3 mois, avec un temps de sommeil continu inférieur ou égal à 6 heures et/ou une latence d'endormissement après l'extinction de la lumière supérieure à 30 minutes pendant au moins trois nuits sur cinq, et n'avaient pas répondu à une approche préalable par hygiène de sommeil et thérapie comportementale. Le temps total de sommeil (critère principal) et la latence d'endormissement étaient évalués avec l'agenda rempli par les parents de l'enfant. Après 15 jours sous placebo, les enfants étaient randomisés en deux groupes parallèles, MLP ou placebo en double aveugle pendant 13 semaines. Pendant cette période, la dose pouvait être augmentée de 2 à 5 mg la semaine 3, lorsque le temps de sommeil ne s'était pas amélioré d'au moins une heure. Après 13 semaines de traitement en double aveugle, le temps total de sommeil était augmenté en moyenne de 57,5 minutes sous MLP et de 9,14 minutes seulement sous placebo ($p = 0{,}034$). Cet effet était rapide, car la différence entre les deux groupes s'avérait

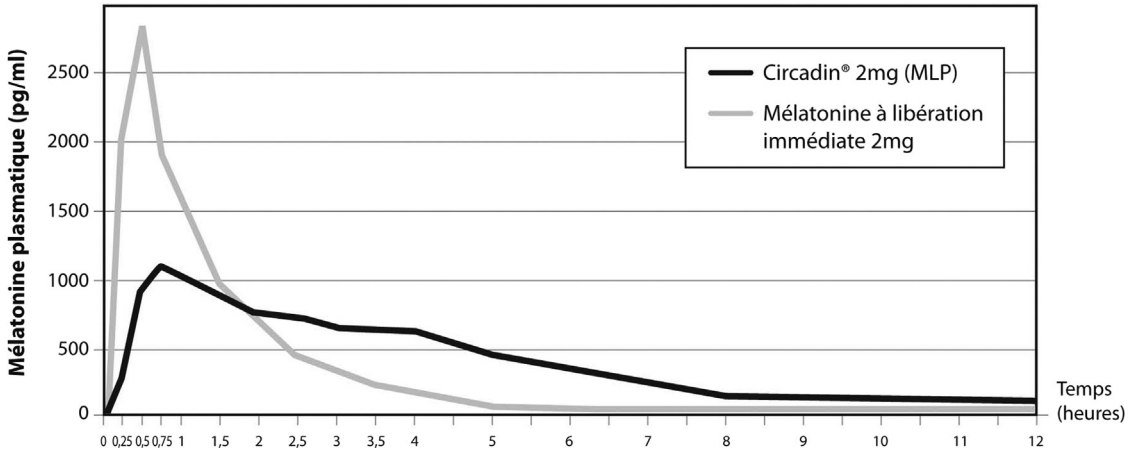

Fig. 2. Comparaison des cinétiques plasmatiques après administration d'une préparation de mélatonine à libération immédiate et d'une préparation à libération prolongée (d'après N Zisapel, *The Open Neuroendocrinology Journal*. 2010) [83].

déjà significative après trois semaines de traitement ($p = 0{,}006$). La latence d'endormissement était aussi améliorée dans le groupe MLP (−39,6 minutes) par rapport au groupe placebo (−12,51 minutes) ($p = 0{,}01$). Enfin, la durée du sommeil consolidé (non interrompu par des réveils) s'était améliorée de 77,9 minutes pour le MLP et seulement 25,4 minutes pour le placebo ($p < 0{,}001$). La MLP s'est révélée bien tolérée, les effets secondaires les plus fréquents étaient des céphalées et une somnolence diurne de même niveau avec MLP ou placebo. De plus, l'acceptabilité par les enfants pour avaler les mini-comprimés était excellente (100 % d'observance). L'efficacité et la tolérance de la MLP ont été maintenues à moyen et long terme [85,86] en phase ouverte, sur une durée totale d'étude de 2 ans. De manière importante, la MLP pédiatrique a pu améliorer les troubles du comportement externalisés, mesurés par le *Strength and Difficulties Questionnaire* (SDQ) après 13 semaines de traitement, en particulier les symptômes d'hyperactivité et d'inattention [87]. À la fois l'amélioration du sommeil des enfants et de leur comportement était associée alors à une meilleure qualité de vie des parents (questionnaire du WHO-5) après 3 mois de traitement, et maintenue tout au long de l'étude [85,87].

En conclusion, la mélatonine à libération prolongée pédiatrique, ayant obtenu l'AMM européenne en septembre 2018, est aujourd'hui l'unique spécialité pharmaceutique validée pour le traitement des troubles du sommeil chez l'enfant et l'adolescent avec TSA.

La dose initiale recommandée est de 2 mg de la MLP pédiatrique. Si une réponse insuffisante est observée (2 à 4 semaines après l'initiation du traitement), la dose est augmentée à 5 mg, puis au besoin 2 à 4 semaines plus tard à 10 mg. L'évaluation de la réponse au traitement se fait sur la base de critères cliniques concernant le sommeil (latence d'endormissement < 30 minutes, temps de sommeil continu > 6 heures, durée de sommeil correspondant à la durée recommandée selon l'âge) et les répercussions diurnes (amélioration de la fatigue, de l'irritabilité, des troubles du comportement, du déficit d'attention), en tenant compte de la satisfaction des parents. En cas de réponse suffisante (effets cliniques pertinents), il convient de poursuivre le traitement avec le même dosage et de réévaluer le patient à intervalles réguliers (au moins tous les 6 mois). Un arrêt de traitement peut être proposé aux parents une fois par an, lors de vacances scolaires par exemple, pour évaluer si le traitement est toujours nécessaire.

4.2.2. Autres

Étant donné la forte prévalence des troubles du sommeil chez l'enfant et l'adolescent avec TSA, et en l'absence de traitement pharmacologique spécifique disponible en AMM jusqu'à récemment, un grand nombre d'autres traitements ont été largement prescrits, dont des antihistaminiques (hydroxyzine, alimémazine), des antipsychotiques (rispéridone, cyanmémazine), des antidépresseurs sédatifs et de la clonidine, entre autres. Aucune de ces molécules n'a démontré son efficacité dans les troubles du sommeil associés aux TSA. Par ailleurs, certaines d'entre elle induisent l'apparition d'effets indésirables variés et non négligeables.

5. Conclusion

Chez l'enfant et l'adolescent, les altérations du sommeil sont fréquemment associées aux troubles du neurodéveloppement et plus particulièrement au trouble du spectre de l'autisme. L'insuffisance de sommeil et les insomnies sont susceptibles de majorer les symptômes autistiques, ainsi que certains symptômes associés déjà invalidants comme l'impulsivité, l'agitation motrice ou les troubles de l'attention. Ainsi, les problèmes de sommeil retentissent sur le fonctionnement diurne des patients en perturbant leurs capacités d'apprentissage et de régulation émotionnelle.

Ils nécessitent donc une évaluation de la part du médecin traitant ou du médecin spécialiste en charge de l'enfant et parfois une expertise en centre spécialisé des troubles du sommeil de l'enfant. Ils sont accessibles à des traitements qui ont démontré leur efficacité et qui se doivent d'être mis en place le plus précocement possible afin d'améliorer la qualité et la continuité du sommeil des enfants porteurs de TND.

Les traitements non pharmacologiques reposent essentiellement sur l'hygiène de sommeil et des mesures comportementales qui permettent de diminuer les habitudes contrariant l'initiation ou le maintien du sommeil au cours de la nuit. Ils s'adressent aux parents et à l'enfant et visent à favoriser une mise en place adaptée de comportements qui rendront l'enfant autonome par rapport à sa gestion du sommeil. Ils permettront de diminuer les comportements d'opposition au coucher et d'appréhender les manifestations d'anxiété souvent liées à des difficultés de séparation ou de non-respect des besoins physiologiques de l'enfant et de ses rythmes de sommeil, comme un coucher trop précoce ou trop tardif.

Les traitements pharmacologiques ont très nettement progressé au cours des dernières années et ne sont plus utilisés uniquement pour leurs propriétés sédatives, mais pour permettre un meilleur alignement des rythmes circadiens dont on sait qu'ils peuvent être fortement perturbés chez les enfants porteurs de TSA.

Ces traitements, essentiellement basés sur la mélatonine, qu'il s'agisse de formulations à libération immédiate ou prolongée, respectent donc les rythmes circadiens et visent à repositionner les temps de veille et de sommeil sur les 24 heures ; la mélatonine

à libération prolongée permet, par ailleurs, une augmentation de la durée totale du sommeil nocturne et un meilleur maintien du sommeil.

Leur innocuité et leur efficacité ont été montrées chez les enfants et les adolescents porteurs de TSA et en font des traitements de première intention après évaluation précise des difficultés présentées par l'enfant.

Les nouvelles galéniques (concernant notamment la mélatonine à libération prolongée) sont particulièrement adaptées aux jeunes enfants et facilitent l'administration des traitements dès leur initiation et sur la durée.

Les études à venir devraient confirmer les résultats déjà disponibles menés en pédiatrie et s'ouvrir à des champs plus larges de la discipline au sein de laquelle les troubles du sommeil sont particulièrement prévalents et représentent un enjeu thérapeutique non négligeable pour les cliniciens dans l'intérêt du bien-être des patients.

Déclaration de liens d'intérêts

C.S. : essais cliniques : en qualité d'investigateur principal pour l'étude (Neurim, Servier). Interventions ponctuelles : comité d'experts et consultant pour Neurim, Biocodex. Conférences : invitation en qualité d'intervenant pour Neurim, Biocodex, Takeda, Janssen.

M.B. : interventions ponctuelles : activités de conseil pour Biocodex. Congrès : invitations en qualité d'orateur pour HAS Pharma.

B.C. : interventions ponctuelles : activités de conseil pour Biocodex, Sanofi, Pilèje.

R.D. : interventions ponctuelles : activités de conseil pour Biocodex.

P. F. : essais cliniques : en qualité d'investigateur principal pour Procter & Gamble. Essais cliniques : en qualité de co-investigateur pour Bioprojet. Interventions ponctuelles : activités de conseil pour Biocodex. Conférences : invitations en qualité d'orateur pour UCB. Journée nationale ou régionale : dans le comité scientifique pour UCB et Elivi.

M.L. : interventions ponctuelles : activités de conseil pour Biocodex.

S.T. : interventions ponctuelles : activités de conseil pour Biocodex.

Références

[1] American Psychiatric Association, and American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
[2] Blumberg SJ, Bramlett MD, Kogan MD, et al. Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U.S. children: 2007 to 2011–2012. Natl Health Stat Report 2013;65:1–11 [1 p following 11].
[3] Simonoff E, Pickles A, Charman T, et al. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008;47(8):921–9.
[4] Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. Lancet 2014;383(9920):896–910.
[5] Couturier JL, Speechley KN, Steele M, et al. Parental perception of sleep problems in children of normal intelligence with pervasive developmental disorders: prevalence, severity, and pattern. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44(8):815–22.
[6] Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I, et al. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. J Sleep Res 2008;17(2):197–206.
[7] McConachie H, Livingstone N, Morris C, et al. Parents suggest which indicators of progress and outcomes should be measured in young children with autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord 2018;48(4):1041–51.
[8] Richdale AL. Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention. Dev Med Child Neurol 1999;41(1):60–6.
[9] Kotagal S, Broomall E. Sleep in children with autism spectrum disorder. Pediatr Neurol 2012;47(4):242–51.
[10] Devnani PA, Hegde AU. Autism and sleep disorders. J Pediatr Neurosci 2015;10(4):304–7.
[11] Schröder CM. Troubles du spectre autistiques, sommeil et rythmes biologiques. In: Sommeil, rythmes et psychiatrie. Eds CM Schröder & I Poirot, Dunod; 2016. p. 141–55.
[12] Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. Curr Neuropharmacol 2017;15(3):434–43.
[13] Trickett J, Heald M, Oliver C, et al. A cross-syndrome cohort comparison of sleep disturbance in children with smith-magenis syndrome, angelman syndrome, autism spectrum disorder and tuberous sclerosis complex. J Neurodev Disord 2018;10(1):9.
[14] Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol 2011;53(9):783–92.
[15] Elrod MG, Hood BS. Sleep differences among children with autism spectrum disorders and typically developing peers: a meta-analysis. J Dev Behav Pediatr 2015;36(3):166–77.
[16] Clements J, Wing L, Dunn G. Sleep problems in handicapped children: a preliminary study. J Child Psychol Psychiatry 1986;27(3):399–407.
[17] Patzold LM, Richdale AL, Tonge BJ. An investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's disorder. J Paediatr Child Health 1998;34(6):528–33.
[18] Nguyen AKD, Murphy LE, Kocak M, et al. Prospective associations between infant sleep at 12 months and autism spectrum disorder screening scores at 24 months in a community-based birth cohort. J Clin Psychiatry 2018;79(1):16m11127.
[19] Levin A, Scher A. Sleep problems in young children with autism spectrum disorders: a study of parenting stress, mothers' sleep-related cognitions, and bedtime behaviors. CNS Neurosci Ther 2016;22(11):921–7.
[20] Polimeni M, Richdale A, Francis A. The impact of children's sleep problems on the family and behavioural processes related to their development and maintenance. E-J Appl Psychol 2007;3(1):76–85.
[21] Blackmer AB, Feinstein JA. Management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: a review. Pharmacotherapy 2016;36(1):84–98.
[22] Veatch OJ, Sutcliffe JS, Warren ZE, et al. Shorter sleep duration is associated with social impairment and comorbidities in ASD. Autism Res 2017;10(7):1221–38.
[23] Cohen S, Conduit R, Lockley SW, et al. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. J Neurodev Disord 2014;6(1):44.
[24] Mazurek MO, Sohl K. Sleep and behavioral problems in children with autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord 2016;46(6):1906–15.
[25] Phung J, Goldberg W. Poor sleep quality is associated with discordant peer relationships among adolescents with autism spectrum disorder. Res Autism Spectr Disord 2017;34:10–8.
[26] Doo S, Wing YK. Sleep problems of children with pervasive developmental disorders: correlation with parental stress. Dev Med Child Neurol 2006;48(8):650–5.
[27] Charrier A, Olliac B, Roubertoux P, et al. Clock genes and altered sleep-wake rhythms: their role in the development of psychiatric disorders. Int J Mol Sci 2017;18(5):938.
[28] Elia M, Ferri R, Musumeci SA, et al. Sleep in subjects with autistic disorder: a neurophysiological and psychological study. Brain Dev 2000;22(2):88–92.
[29] Malow BA, Marzec ML, McGrew SG, et al. Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: a multidimensional approach. Sleep 2006;29(12):1563–71.
[30] Kotagal S, Broomall E. Sleep in children with autism spectrum disorder. Pediatr Neurol 2012;47(4):242–51.
[31] Quine L. Sleep problems in children with mental handicap. J Ment Defic Res 1991;35(Pt 4):269–90.
[32] Rosenberg J, Pusch K, Dietrich R, et al. The tick-tock of language: is language processing sensitive to circadian rhythmicity and elevated sleep pressure? Chronobiol Int 2009;26(5):974–91.
[33] Lalanne S, Fougerou-Leurent C, Anderson GM, et al. Melaton from pharmacokinetics to clinical use in autism spectrum disorder. Int J Mol Sci 2021;22(3):1490.
[34] Nir I, Meir D, Zilber N, et al. Brief report: circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin, and cortisol levels in serum of young adults with autism. J Autism Dev Disord 1995;25(6):641–54.
[35] Tordjman S, Anderson GM, Pichard N, et al. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. Biol Psychiatry 2005;57(2):134–8.
[36] Tordjman S, Anderson GM, Bellissant E, et al. Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. Psychoneuroendocrinology 2012;37(12):1990–7.
[37] Boucher J. Lost in a sea of time: time-parsing and autism. In: Hoerl C, McCormack T, editors. Time and memory. Oxford: Clarendon; 2001. p. 111–37.
[38] Wimpory D, Nicholas B, Nash S. Social timing, clock genes and autism: a new hypothesis. J Intellect Disabil Res 2002;46(Pt 4):352–8.
[39] Franco P, Challamel MJ, Konofal E, et al. Pediatrie et sommeil. Les troubles du sommeil (Dauvilliers Y, ed). 3e édition Elsevier Masson; 2019. p. 375–404.
[40] Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al., International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis–Elbornm disease diagnostic criteria: updated international Retless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description and significance. Sleep Med 2014;15:860–73.
[41] Youssef J, Singh K, Huntington N, et al. Relationship of serum ferritin levels to sleep fragmentation and periodic limb movements of sleep on polysomnography in autism spectrum disorders. Pediatr Neurol 2013;49:274–8.
[42] Iglowstein F, Jenni O, Molinari L, et al. Sleep duration from infancy to adolescents: reference values and generational trends. Pediatrics 2003;111:302–7.

[43] Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. Sleep Health 2015;1:233–43.
[44] Posar A, Visconti P, Blunda V, et al. Autism spectrum disorder and narcolepsy: a possible connection that deserves to be investigated. Front Psychiatry 2020;11:265.
[45] Laberge L, Tremblay RE, Vitaro F, et al. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. Pediatrics 2000;106:67–74.
[46] Mindell JA, Kuhn B, Lewin DS, et al. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. Sleep 2006;29(10):1263–76.
[47] Mindell JA, Telofski LS, Wiegand B, et al. A nightly bedtime routine: impact on sleep in young children and maternal mood. Sleep 2009;32(5):599–606.
[48] Mindell JA, Lee CI, Leichman ES, et al. Massage-based bedtime routine: impact on sleep and mood in infants and mothers. Sleep Med 2018;41:51–7.
[49] Morgenthaler TI, Owens J, Alessi C, et al. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. Sleep 2006;29(10):1277–81.
[50] Spruyt K, Curfs LM. Non-pharmacological management of problematic sleeping in children with developmental disabilities. Dev Med Child Neurol 2015;57(2):120–36.
[51] Meltzer LJ, Mindell JA. Systematic review and meta-analysis of behavioral interventions for pediatric insomnia. J Pediatr Psychol 2014;39(8):932–48.
[52] Malow BA, Byars K, Johnson K, et al. A practice pathway for the identification, evaluation, and management of insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders. Pediatrics 2012;130(Suppl 2):S106–24.
[53] Cuomo BM, Vaz S, Lee EAL, et al. Effectiveness of sleep-based interventions for children with autism spectrum disorder: a meta-synthesis. Pharmacotherapy 2017;37(5):555–78.
[54] Rigney G, Ali NS, Corkum PV, et al. A systematic review to explore the feasibility of a behavioural sleep intervention for insomnia in children with neurodevelopmental disorders: a transdiagnostic approach. Sleep Med Rev 2018;41:244–54.
[55] Kirkpatrick B, Louw JS, Leader G. Efficacy of parent training incorporated in behavioral sleep interventions for children with autism spectrum disorder and/or intellectual disabilities: a systematic review. Sleep Med 2019;53:141–52.
[56] Wiss M, Tordjman S. Creating a social zeitgeber to synchronize family emotional rhythms: a new therapeutic approach in child and adolescent psychiatry. J Physiol Paris 2016;110(4 Pt B):480–6.
[57] Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. Sleep Health 2015;1(1):40–3.
[58] Minde K, Faucon A, Falkner S. Sleep problems in toddlers: effects of treatment on their daytime behavior. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1994;33(8):1114–21.
[59] Burke RV, Kuhn BR, Peterson JL. Brief report: a "storybook" ending to children's bedtime problems – the use of a rewarding social story to reduce bedtime resistance and frequent night waking. J Pediatr Psychol 2004;29(5):389–96.
[60] Sciberras E, Mulraney M, Mensah F, et al. Sustained impact of a sleep intervention and moderators of treatment outcome for children with ADHD: a randomised controlled trial. Psychol Med 2020;50(2):210–9.
[61] Gringras P, Gamble C, Jones AP, et al., MENDS Stdy Group. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. Version 2. BMJ 2012;345:e6664.
[62] Shain RJ, Freedman DX. Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. J Pediatr 1961;58:315–20.
[63] Cook EH, Leventhal BL. The serotonin system in autism. Curr Opin Pediatr 1996;8(4):348–54.
[64] Anderson GM. Genetics of childhood disorders: XLV. Autism, part 4: serotonin in autism. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41(12):1513–6.
[65] EMA. Slenyto®. Accessible sur: https://www.ema.europa.eu.
[66] Lack LC, Gradisar M, Van Someren EJ, et al. The relationship between insomnia and body temperatures. Sleep Med Rev 2008;12(4):307–17.
[67] Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, et al. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. Chronobiol Int 1992;9(5):380–92.
[68] Zaidan R, Geoffriau M, Brun J, et al. Melatonin in able to influence its secretion in humans: description of a phase-response curve. Neuroendocrinology 1994;60(1):105–12.
[69] Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille–sommeil. Médecine du sommeil 2009;6(1):12–24.
[70] Iguchi H, Kato KI, Ibayashi H. Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis. J Clin Endocrinol Metab 1982;54(5):1025–7.
[71] Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. J Gen Intern Med 2005;20(12):1151–8.
[72] Kulman G, Lissoni P, Rovelli F, et al. Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children. Neuro Endocrinol Lett 2000;21(1):31–4.
[73] Leu RM, Beyderman L, Botzolakis EJ, et al. Relation of melatonin to sleep architecture in children with autism. J Autism Dev Disord 2011;41(4):427–33.
[74] Bourgeron T. The possible interplay of synaptic and clock genes in autism spectrum disorders. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2007;72:645–54.
[75] Melke J, Goubran Botros H, Chaste P, et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. Mol Psychiatry 2008;13(1):90–8.
[76] Andersen IM, Kaczmarska J, McGrew SG, et al. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. J Child Neurol 2008;23(5):482–5.
[77] Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R, et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. J Clin Sleep Med 2009;5(2):145–50.
[78] Wright B, Sims D, Smart S, et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. J Autism Dev Disord 2011;41(2):175–84.
[79] Guénolé F, Godbout R, Nicolas A, et al. Melatonin for disordered sleep in individuals with autism spectrum disorders: systematic review and discussion. Sleep Med Rev 2011;15(6):379–87.
[80] Goldman SE, Adkins KW, Calcutt MW, et al. Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep. J Autism Dev Disord 2014;44(10):2525–35.
[81] Le Bars D, Thivolle P, Vitte PA, et al. PET and plasma pharmacokinetic studies after bolus intravenous administration of 11 C Melatonin in humans. Int J Rad Appl Instrum B 1991;18(3):357–62.
[82] Garfinkel D, Laudon M, Nof D, et al. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. Lancet 1995;346(8974):541–4.
[83] Zisapel N. Melatonin and sleep. Open Neuroendocrinol J 2010;3:85–95.
[84] Gringras P, Nir T, Breddy J, et al. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017;56(11):948e4–57e4.
[85] Maras A, Schroder CM, Malow BA, et al. Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2018;28(10):699–710.
[86] Malow BA, Findling RL, Schroder CM, et al. Sleep, growth, and puberty after 2 years of prolonged-release melatonin in children with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2020:252–61 [S0890-8567(20)30034-4].
[87] Schröder CM, Malow BA, Maras A, et al. Pediatric prolonged-release melatonin for sleep in children with autism spectrum disorder: impact on child behavior and caregiver's quality of life. J Autism Dev Disord 2019;49(8):3218–30.