

LA MÉLATONINE: UNE OPTION POUR TRAITER L'INSOMNIE CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE TDAH ET TRAITÉS AVEC PSYCHOSTIMULANTS?

PAR MATHILDE CARIGNAN

RÉSIDENTE EN MÉDECINE FAMILIALE

GMF-U NOTRE-DAME, UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

SOUS LA SUPERVISION DE DR CHARLES PLESS

11 MAI 2021



OBJECTIFS

- Présenter une revue de la littérature récente afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la mélatonine pour traiter l'insomnie chez les enfants atteints de TDAH traités avec psychostimulants
- Déterminer la pertinence de prescrire de la mélatonine chez nos patients diagnostiqués avec un TDAH chez qui un traitement par psychostimulants est initié

QUESTION PICO

- Population : Enfants et adolescents ≤ 18 ans avec diagnostic de TDAH traités avec psychostimulants souffrant d'insomnie
- Intervention : Supplément de mélatonine (en association avec les psychostimulants)
- Comparaison : Psychostimulants seuls ou avec placebo
- Outcome : Qualité du sommeil

La mélatonine est-elle une solution efficace et sécuritaire pour soulager l'insomnie chez les enfants et adolescents atteints de TDAH et traités avec psychostimulants?

MISE EN CONTEXTE: TDAH

- 3,4 % des enfants et adolescents à travers le monde
 - ~ 10% au Canada
- Après les interventions non-pharmacologiques, les psychostimulants de type méthylphénidate et dextroamphétamine sont les premières lignes de traitement
 - Effets secondaires fréquents :
 - Perte d'appétit
 - Trouble du sommeil ☆

PERTINENCE CLINIQUE

- Prévalence importante du TDAH et des troubles de sommeil associés en médecine familiale
- Utilisation de psychostimulant responsable des troubles de sommeil chez les patients avec TDAH
- Innocuité et disponibilité de la mélatonine
- Importance du sommeil sur le développement ainsi que sur le fonctionnement cognitif, physique et émotionnel de nos jeunes patients



MÉTHODOLOGIE

Critères d'inclusion des articles

- Âge \leq 18 ans
- Garçons et filles
- Pas de limite de dates de publication
- Études portant sur des sujets avec diagnostic de TDAH
- Études portant sur des sujets traités avec psychostimulants de type méthylphénidate ou dextroamphétamine
- Évaluation du sommeil (latence, durée, qualité, etc.)

Critères d'exclusion des articles

- Critères de langue (français ou anglais)
- Études portant sur des sujets avec diagnostic de TDAH sans traitement pharmacologique
- Autre trouble neuro-développemental associé

MÉTHODOLOGIE (SUITE)

- Recherche sur **PubMed**
 - « Melatonin » AND (« Attention Deficit Disorder with Hyperactivity » OR « ADHD »)
 - 119 articles repérés
 - Lecture des titres → 7 articles retenus
 - 2 articles éliminés après lecture des résumés
 - 1 article non disponible en français ou anglais
 - « Melatonin » AND (« Attention Deficit Disorder with Hyperactivity » OR « ADHD ») AND « Methylphenidate »
 - 20 articles repérés
 - Lecture des titres → 2 doublons, aucun article retenu
 - « Melatonin » AND (« Attention Deficit Disorder with Hyperactivity » OR « ADHD ») AND « Amphetamine »
 - 2 articles repérés
 - Lecture des titres → aucun article retenu

MÉTHODOLOGIE (SUITE)

- Recherche sur **Cochrane Library**
 - « Melatonin » AND (« Attention Deficit Disorder with Hyperactivity » OR « ADHD »)
 - 36 articles repérés → 4 doublons, aucun autre article retenu
- Consultations des bibliographies de articles sélectionnés
 - Aucun autre article retenu

4 ARTICLES SÉLECTIONNÉS

1. **Mohammadi**, M. R., Mostafavi, S.A., Keshavarz, S.A., Eshraghian, M. R., Hosseinzadeh, P., Hosseinzadeh-Attar, M. J., Kooshesh, S. M., Chamari, M. & Akhondzadeh, S. (2012). Melatonin Effects in Methylphenidate Treated Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Iranian Journal of Psychiatry*, 7(2). 87-92. <https://ijps.tums.ac.ir/index.php/ijps>
2. **Weiss**, M. D., Wasdell, M. B., Bomben, M. M., Rea, K. J. & Freeman, R. D. (2006). Sleep Hygiene and Melatonin Treatment for Children and Adolescents With ADHD and Initial Insomnia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(5). 512-519. https://doi.org/10.1097/01_chi.0000205706.78818.ef
3. **Masi**, G., Fantozzi, P., Villafranca, A., Tacchi, A., Ricci, F., Ruglioni, L. Inguaggiato, E., Pfanner, C. & Cortese, S. Effects of melatonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with sleep disorders after methylphenidate treatment. (2019). *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15. 663-667. <https://doi.org/10.2147/NDT.S193891>
4. **Tjon Pian Gi**, C.V., Broeren, J. P.A., Starreveld, J. S. & Versteegh, F. G.A. (2003). Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study. *European Journal of Pediatrics*, 162. 554-555. DOI: 10.1007/s00431-003-1207-x



[Iran J Psychiatry](#). 2012 Spring; 7(2): 87–92.

PMCID: PMC3428643

PMID: [22952551](#)

Melatonin Effects in Methylphenidate Treated Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Double Blind Clinical Trial

| | |
|--------------------------------|--|
| Devis | Essai clinique randomisé à double aveugle |
| Taille de l'échantillon | N = 50 |
| Population | Enfants de 7 à 12 ans avec diagnostic de TDAH traités avec méthylphénidate |
| Intervention | Mélatonine (3 ou 6 mg) vs placebo |
| Issues primaires | Durée du sommeil, latence du sommeil et qualité du sommeil (<i>Sleep Disturbance Scale for Children</i>) |
| Analyse | Per protocole |

MOHAMMADI ET AL. 2012 (SUITE)

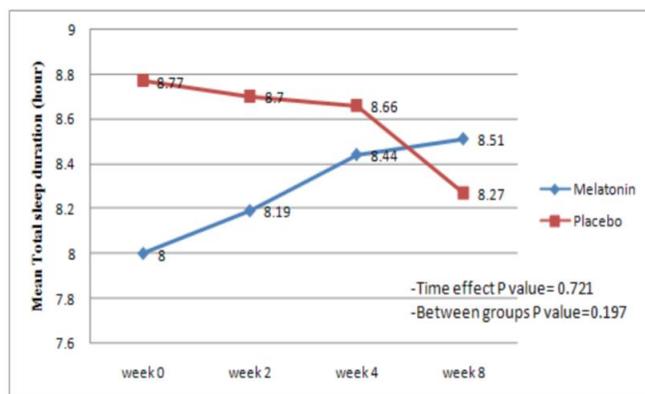


Figure 3. Mean total sleep duration (hour) of two trial groups based on SDSC sleep questionnaire at baseline, 2, 4, and 8 weeks after the treatment using ANOVA with repeated measures.

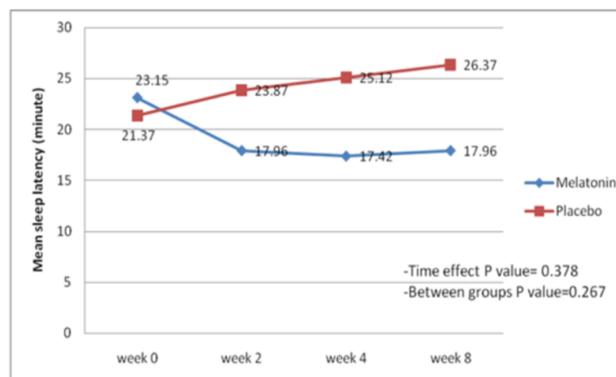


Figure 4. Mean sleep latency (minute) of two trial groups based on SDSC sleep questionnaire at baseline, 2, 4, and 8 weeks after the treatment using ANOVA with repeated measures

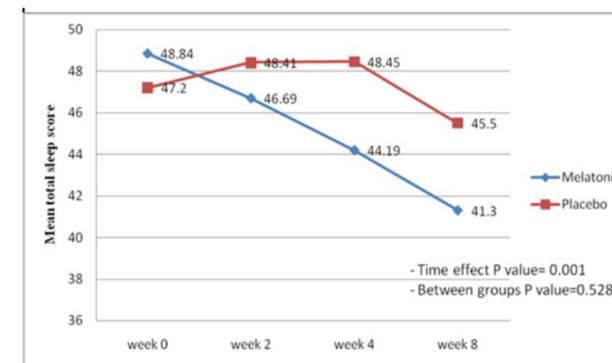


Figure 5. Mean total sleep score of two trial groups based on SDSC sleep questionnaire at baseline, 2, 4, and 8 weeks after the treatment using ANOVA with repeated measures.

| | |
|----------------------------------|--|
| Résultats (8 semaines) | Durée du sommeil (heures): 8.51 vs 8.27 ($p = 0.197$) Latence du sommeil (minutes): 17.96 vs 26.37 ($p = 0.267$) Score SDSC : 41.3 vs 45.5 ($p = 0.528$) |
| Effets secondaires | Aucun |
| Validité de l'étude | Faible |

Sleep Hygiene and Melatonin Treatment for Children and Adolescents With ADHD and Initial Insomnia

MARGARET D. WEISS M.D.  , MICHAEL B. WASDELL M.A., MELISSA M. BOMBEN M.S., KATHLEEN J. REA R.N., ROGER D. FREEMAN M.D.

| | |
|--------------------------------|---|
| Devis | Essai clinique randomisé (type <i>cross-over</i>) à double aveugle |
| Taille de l'échantillon | N = 19 |
| Population | Enfants de 6 à 14 ans avec TDAH traités avec psychostimulants (> 2 mois) et insomnie initiale |
| Intervention | Mélatonine (5 mg) vs placebo |
| Issues primaires | Latence du sommeil et durée du sommeil par <i>somnologue</i> et par actimétrie |
| Analyse | Per protocole |

WEISS, ET AL. 2006 (SUITE)

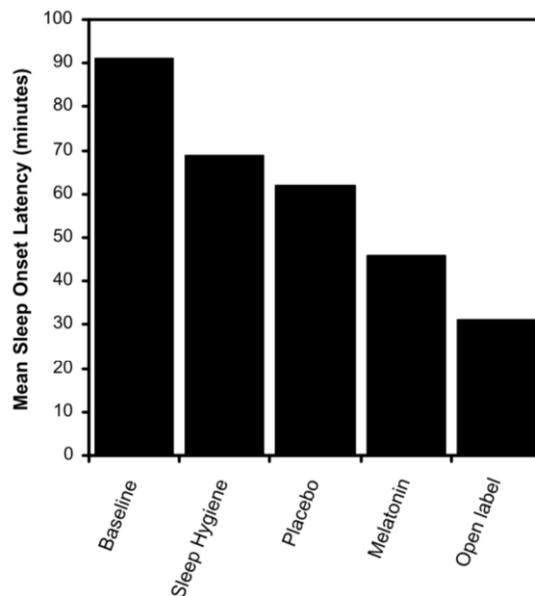


Fig. 2 Somnolog sleep-onset latency by treatment.

| | |
|----------------------------|--|
| Résultats | Latence du sommeil par <i>somnologue</i> : ↓ de 15.7 minutes ($p < 0.01$) Latence du sommeil par actimétrie : ↓ de 16 minutes ($p < 0.01$) Durée du sommeil par <i>somnologue</i> : ↑ de 15 minutes ($p < 0,01$) |
| Effets secondaires | 1 cas de migraine |
| Validité de l'étude | Modérée |

Effects of melatonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with sleep disorders after methylphenidate treatment

| | |
|--------------------------------|--|
| Devis | Étude de cohorte |
| Taille de l'échantillon | N = 74 |
| Population | Enfants (âge moyen 11.6 ans) avec TDAH traités avec méthylphénidate et insomnie initiale |
| Intervention | Mélatonine 1 mg avec augmentation possible de 0,5 mg/semaine (dose moyenne = 1,85 mg/jour) |
| Issues primaires | Sévérité du trouble du sommeil selon score CGI-S (<i>Clinical Global Impression Severity Score</i>) et amélioration du sommeil selon score CGI-I (<i>Clinical Global Impression Improvement score</i>) |
| Analyse | Par intention thérapeutique |

MASI, ET AL. (2019)

| | |
|----------------------------|--|
| Résultats | Sévérité de l'insomnie avant vs après intervention: 3.41 vs 2.13 ($p < 0.001$) Amélioration du sommeil : 2.35 +/- 1.01 (60.8% de réponse) |
| Effets secondaires | ? |
| Validité de l'étude | Modérée |

Cecil V. Tjon Pian Gi · Joris P. A. Broeren
J. Sander Starreveld · Florens G A. Versteegh

Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study

| | |
|--------------------------------|---|
| Devis | Essai clinique non-randomisé sans groupe témoin |
| Taille de l'échantillon | N = 24 (court terme) N= 13 (long terme) |
| Population | Enfants avec TDAH traités avec méthylphénidate et insomnie initiale |
| Intervention | Mélatonine (3 mg) |
| Issues primaires | Latence du sommeil tel que rapportée par parents |
| Analyse | Par intention thérapeutique |

TJON, ET AL. (2003)

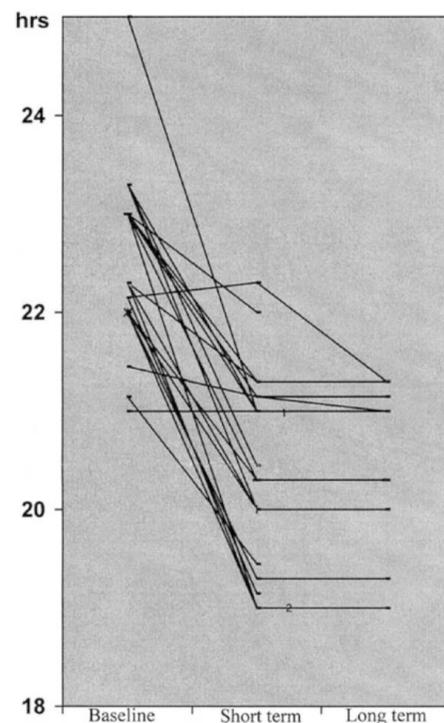
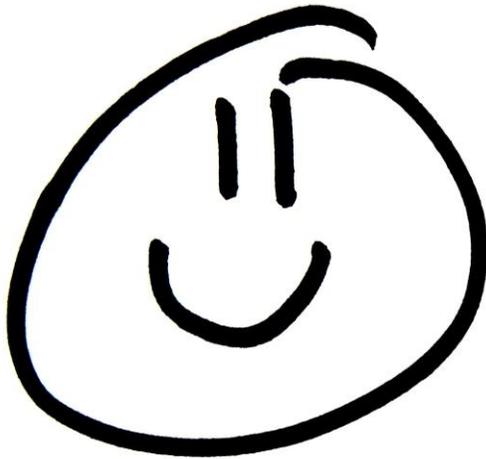


Fig. 1 Baseline recordings of falling asleep time in 24 subjects before melatonin medication. Short-term: recordings of falling asleep time after melatonin use (1–4 weeks) in 24 subjects. Long-term: recordings of falling asleep time after 3 months melatonin use in 13 subjects *Lines 1 and 2* each represent the results of three properly registered long-term subject data

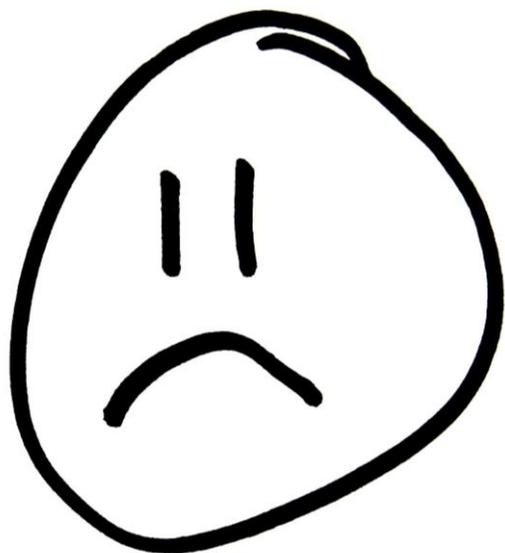
| | |
|----------------------------|---|
| Résultats | Latence du sommeil: ↓ de 15 à 240 minutes (médiane: 135 minutes) $T = 16.05$ ($p < 0.01$) |
| Effets secondaires | ? |
| Validité de l'étude | Faible |

DISCUSSION ET CONCLUSIONS



- Bénéfices de la mélatonine
 - Résultats statistiquement significatifs dans la majorité des études
 - Diminution de la latence du sommeil
 - Augmentation de la durée du sommeil
 - Amélioration de la qualité du sommeil
- Aucun effet secondaire significatif rapporté

DISCUSSION ET CONCLUSIONS (SUITE)



- Peu de littérature sur le sujet
 - Faible qualité des articles existants
 - Peu d'essais cliniques randomisés et contrôlés contre placebo
 - Peu d'articles récents (2003 → 2019)
 - Taille des échantillons (19 → 74)
 - Hétérogénéité des échantillons
 - Critères d'exclusion parfois absents ou peu développés
- Effet de la mélatonine à long terme?
 - Innocuité
 - Risque de rechute à l'arrêt du traitement

LA POSITION DE LA SPC

POINT DE PRATIQUE

La mélatonine pour traiter les troubles du sommeil chez les enfants et les adolescents

Affichage : le 1 juin 2012 | **Mise à jour :** le 27 août 2018

La Société canadienne de pédiatrie vous autorise à imprimer une copie unique de ce document tiré de notre site Web. Pour obtenir l'autorisation d'en réimprimer ou d'en reproduire des copies multiples, lisez notre politique sur les droits d'auteur, à l'adresse www.cps.ca/fr/policies-politiques/droits-auteur.

Auteur(s) principal(aux)

C Cummings; Société canadienne de pédiatrie, [Comité de la pédiatrie communautaire](#)

Conclusions

Le traitement à la mélatonine contre certains troubles du sommeil peut être utile chez les enfants et les adolescents. Des études auprès de populations particulières fournissent les meilleures données probantes quant à l'utilité de la mélatonine dans le traitement de ces troubles du sommeil. Les effets indésirables semblent bénins et résolutifs. Il faudrait envisager une pharmacothérapie des troubles du sommeil seulement après un essai d'intervention en matière d'hygiène du sommeil.

LA POSITION DE CADDRA



Lignes directrices canadiennes sur le TDAH

Troisième édition

Traitements validés pour la perturbation du sommeil

Le seul produit sans prescription à avoir été testé dans des essais randomisés pour l'insomnie chez les enfants avec le TDAH est la mélatonine. Deux essais ont démontré son efficacité, un en combinaison avec des techniques d'hygiène du sommeil²²¹ et un sans intégrer l'hygiène du sommeil²²⁵. Le comité du LDC-TDAH croit que ces données tendent à en démontrer l'efficacité et la sûreté de l'utilisation de la mélatonine. Son faible coût est aussi un facteur à considérer quand l'initiation au sommeil est un problème, avec ou sans les médicaments spécifique au TDAH. La mélatonine 3 à 6 mg devrait être administrée 30 minutes et plus avant l'heure désirée de sommeil. Elle peut constituer une façon sécuritaire et efficace pour traiter l'insomnie initialement associée au TDAH. Nous ne disposons cependant d'aucune donnée sur la sûreté et l'efficacité de la mélatonine prise à long terme.

RÉFÉRENCES

- Bruni, O., Alonso-Alconada, D., Besag, F., Biran, V., Braam, W., Cortese, S., Moavero, R., Parisi, P., Smits, M., Van der Heijden, K. & Curatolo, P. (2015). Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations. *European Journal of Paediatric Neurology*, 19(2), 122-133. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.12.007
- Canadian ADHD Resource Alliance. (2011). *Lignes directrices canadiennes sur le TDAH: Troisième édition*. https://www.caddra.ca/pdfs/fr_caddraGuidelines2011.pdf
- Kidwell, K. M., Van Dyk, T. R., Lundahl, A. & Nelson, T. D. (2015). Stimulant Medications and Sleep for Youth With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 136(6), 1144. DOI: 10.1542/peds.2015-1708
- Masi, G., Fantozzi, P., Villafranca, A., Tacchi, A., Ricci, F., Ruglioni, L., Inguaggiato, E., Pfanner, C. & Cortese, S. Effects of melatonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with sleep disorders after methylphenidate treatment. (2019). *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 663-667. <https://doi.org/10.2147/NDT.S193891>
- Mohammadi, M. R., Mostafavi, S. A., Keshavarz, S. A., Eshraghian, M. R., Hosseinzadeh, P., Hosseinzadeh-Attar, M. J., Kooshesh, S. M., Chamari, M. & Akhondzadeh, S. (2012). Melatonin Effects in Methylphenidate Treated Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Iranian Journal of Psychiatry*, 7(2), 87-92. <https://ijps.tums.ac.ir/index.php/ijps>

RÉFÉRENCES (SUITE)

- Polanczyk, GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56(3):345–65
- Société Canadienne de Pédiatrie. (27 août 2018). *La mélatonine pour traiter les troubles du sommeil chez les enfants et les adolescents*. <https://www.cps.ca/fr/documents/position/melatonine-pour-traiter-troubles-du-sommeil-enfants-adolescents#ref15>
- Tjon Pian Gi, C.V., Broeren, J. P.A., Starreveld, J. S. & Versteegh, F. G.A. (2003). Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study. *European Journal of Pediatrics*, 162. 554-555. DOI: 10.1007/s00431-003-1207-x
- Weiss, M. D., Wadell, M. B., Bomben, M. M., Rea, K. J. & Freeman, R. D. (2006). Sleep Hygiene and Melatonin Treatment for Children and Adolescents With ADHD and Initial Insomnia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(5). 512-519. https://doi.org/10.1097/01_chi.0000205706.78818.ef

Merci pour votre attention!

Des questions?



ANNEXE I

PEDIATRICS[®]

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Review Article

Stimulant Medications and Sleep for Youth With ADHD: A Meta-analysis

Katherine M. Kidwell, Tori R. Van Dyk, Alyssa Lundahl and Timothy D. Nelson

Pediatrics December 2015, 136 (6) 1144-1153; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1708>

ANNEXE I (SUITE)

| | |
|--------------------------------|--|
| Taille de l'échantillon | N = 246 (9 articles) |
| Population | Enfants et adolescents avec TDAH |
| Intervention | Psychostimulants (amphétamine et méthylphénidate) vs placebo |
| Issues primaires | Latence du sommeil, efficacité du sommeil et temps de sommeil (actimétrie ou polysomnographie) |
| Résultats | Latence du sommeil: $r = 0.78$ (95% CI 0.54 à 1.02; $P = 0.054$; $I^2 = 67.30\%$) Efficacité du sommeil : $r = - 0.39$ (95% CI : -0.69 à -0.08; $P < 0.001$, $I^2 = 83.37\%$) Durée du sommeil : $r = - 0.59$ (95% CI : -0.84 à -0.35; $P < 0.001$, $I^2 = 82.67\%$) |
| Validité de l'étude | Bonne |