

Insomnie

Conférences scientifiques

Offert par la Société canadienne du sommeil aux fins de la formation médicale continue des collègues médecins

Les rythmes circadiens et l'insomnie – une approche pour intégrer la barrière du temps

Par Diane B. Boivin, M.D., Ph.D. et Philippe Boudreau, B.Ing., Ph.D.

Les troubles des rythmes circadiens peuvent être causés par un décalage de l'horaire de sommeil imposé extérieurement (p. ex. travail posté et voyage rapide à travers plusieurs fuseaux horaires) ou découlant d'une tendance intrinsèque de l'individu à dormir à des heures inhabituelles. Les affections telles que le syndrome de retard de phase de l'éveil et sommeil, le syndrome d'avance de phase de l'éveil et sommeil ou le trouble associé à un rythme circadien autre que 24 heures ont une étiologie intrinsèque, souvent aggravée par le comportement de sommeil du patient. Il existe suffisamment de preuves quant au rôle joué par les facteurs circadiens dans la pathophysiologie de l'insomnie chronique, bien que les patients ayant des difficultés d'endormissement et de maintien du sommeil ne soient généralement pas conscients de leur trouble et de rythmes circadiens. Dans le présent numéro d'Insomnie – Conférences scientifiques, nous examinons les principaux troubles des rythmes circadiens ainsi que le rôle des rythmes circadiens dans l'étiologie de l'insomnie chronique, et nous clarifions comment ces connaissances peuvent améliorer le traitement des patients insomniaques.

Que sont les rythmes circadiens?

Les rythmes circadiens sont des rythmes d'environ 24 heures (du latin *circa*, signifiant « environ » et *dies*, signifiant « jour »). Ils sont observés chez les êtres humains pour la plupart des paramètres physiologiques et comportementaux, incluant la sécrétion hormonale, la propension au sommeil, l'architecture du sommeil, l'humeur subjective et les niveaux de vigilance et de performances. Ces rythmes sont auto-entretenus et générés par le noyau supra-chiasmique (NSC) de l'hypothalamus antérieur, considéré comme l'horloge circadienne principale. L'horloge circadienne du NSC comprend une population de cellules « horloges » interconnectées ayant la capacité intrinsèque de générer un rythme de leur activité électrique suivant une périodicité d'environ 24 heures. En effet, des boucles de rétroaction négatives et positives régulent l'expression d'une série de gènes de l'horloge qui sont activés ou réprimés par leurs propres protéines. Les gènes de l'horloge régissent également les rythmes circadiens localisés dans d'autres régions cérébrales et de nombreux tissus périphériques, incluant la peau, le tissu adipeux, la muqueuse buccale, les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP), la moelle osseuse, les cellules du colon et les follicules pileux^{1,2}. D'une manière générale, les horloges de ces tissus intègrent les signaux temporels provenant du NSC afin de maintenir une synchronisation interne appropriée. Les oscillations produites par les gènes de l'horloge régulent l'expression de gènes contrôlés par l'horloge, ce qui entraîne finalement les rythmes des fonctions tissulaires.

Les rythmes circadiens sont auto-entretenus et persistent dans des conditions constantes en isolation temporelle. Lorsqu'ils ne sont pas sous l'influence des synchroniseurs environnementaux, les rythmes circadiens endogènes présentent une période qui est proche, mais légèrement différente de 24 heures. Chez les êtres humains, la période circadienne varie de 23,5 à 24,5 heures et est légèrement plus courte chez les femmes que chez les hommes (24,09 ± 0,2 heure vs 24,19 ± 0,2 heure)³. Cette différence de 6 minutes semble suffisante pour avancer la phase des rythmes circadiens de température et de sécrétion de mélatonine par rapport à l'heure de réveil (c.-à-d. l'angle de phase) de 22 et 28 minutes plus tôt, respectivement, chez les femmes comparativement aux hommes. Ces différences entre les sexes au niveau de la physiologie circadienne peuvent contribuer à l'augmentation des troubles du sommeil observés chez les femmes.



Canadian Sleep Society (CSS)
Société Canadienne du Sommeil (SCS)

Présidente

Shelly K. Weiss, M.D., FRCPC
Hospital for Sick Children
Toronto, ON

Président-élu

Kimberly Cote, Ph.D.
Brock University
St. Catharines, ON

Ancienne présidente et Rédactrice,

Insomnie – Conférences scientifiques

Helen S. Driver, Ph.D., RPSGT, DABSM
Université Queens
Départements de médecine
Laboratoire des troubles du sommeil,
Hôpital général de Kingston
Kingston, ON

Vice-présidente, Recherche

John Peever, PhD
University of Toronto
Toronto, ON

Vice-président, Activités cliniques

John Fleetham, MD, FRCPC
University of British Columbia
Vancouver, C.-B.

Secrétaire / Trésorière

Reut Gruber, Ph.D.
Université McGill, Institut Douglas
Montréal, QC

Représentant des membres (Technologue)

Jeremy Gibbons, B.Sc., RPSGT
Hospital for Sick Children
Toronto, ON

Représentant des membres (Technologue)

Michael Eden, RPSGT, RST (ABSM)
Cobourg Sleep Clinic, Cobourg, ON
Campbellford Memorial Hospital Sleep Clinic
Campbellford, ON

Représentant des membres (Étudiant)

Samuel Laventure
Centre de Recherche IUGM
Université de Montréal
Montréal, QC

Représentant des membres (Étudiant)

Samar Khoury, M.Sc.
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
Centre d'études avancées en médecine du sommeil
Montréal, QC

Représentant des membres (Adhésions)

Malgorzata Rajda, M.D.
QEII Health Sciences Centre
Halifax, N.-É.

Représentant des membres (Dentaire)

Fernanda Almeida, DDS, M.Sc., Ph.D.
Université de Colombie-Britannique
Vancouver, C.-B.

Représentant des membres (Communications)

Célyne H. Bastien, Ph.D.
École de psychologie, Université Laval
Québec, QC

Représentant des membres (Médias)

Brian Murray, M.D., FRCPC, D,ABSM
Sunnybrook Health Sciences Centre
Toronto, ON

Représentant des membres

(Bulletin d'information et site Web)

Stuart Fogel, Ph.D.
Centre de Recherche
Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal
(CRIUGM)
Montréal, QC

Comment les rythmes circadiens sont-ils régulés pour la vie quotidienne?

Dans la vie réelle, une personne vivant selon un horaire diurne adoptera un rythme de 24 heures et s'adaptera à l'environnement terrestre grâce à un processus d'entraînement circadien par lequel des facteurs environnementaux synchronisent le système circadien. Le cycle de lumière/obscurité est le synchroniseur environnemental le plus puissant pour la plupart des animaux, y compris les êtres humains. Les stimuli photiques sont perçus par la rétine et l'information est transmise au NSC par le biais du tractus rétinohypothalamique, une voie nerveuse monosynaptique directe.

Une population de cellules ganglionnaires rétiniennes contenant de la mélanopsine – un photopigment – est à l'origine de l'entraînement du système circadien par la lumière, bien que les bâtonnets et les cônes rétiniens puissent aussi jouer un rôle. L'exposition à la lumière peut décaler les rythmes de l'horloge centrale et des horloges périphériques dans une mesure et dans une direction qui dépendent de la phase circadienne à laquelle l'exposition à la lumière survient^{4,5}. Par conséquent, l'horaire d'exposition à la lumière peut être établi pour faciliter le décalage du système circadien vers la direction désirée. L'exposition à la lumière en fin de soirée/au début de la nuit retardera les rythmes vers une heure plus tardive (comme lors d'un voyage vers l'ouest), alors que l'exposition à la lumière vers la fin de la nuit/au petit matin avancera les rythmes vers une heure plus précoce (comme lors d'un voyage vers l'est)⁵. Une règle simple et pratique est que l'exposition à la lumière avant le minimum de température corporelle (environ 1 à 2 heures avant l'heure habituelle d'éveil) entraînera un retard de phase de l'horloge circadienne. L'exposition à la lumière après le minimum de température corporelle avancera l'horloge circadienne et l'exposition à la lumière en fin de matinée jusqu'en début de soirée aura peu d'effet.

L'intensité de la lumière, sa composition spectrale et l'exposition antérieure à la lumière influencent la réponse du système circadien. La lumière bleue du spectre visible (440–480 nm) induit un décalage de phase plus important⁷ que la lumière blanche⁶; cependant, un changement de sensibilité en faveur de la lumière verte du spectre visible (555 nm) a été observé avec un éclairage moindre⁷. L'horloge circadienne centrale est sensible à une faible lumière d'intérieur⁸ et intègre les informations lumineuses de telle sorte que son effet peut se poursuivre même lorsque la lumière est entrecoupée de périodes d'obscurité⁹.

Quels facteurs autres que la lumière influent sur les rythmes circadiens?

L'administration de mélatonine le soir ou le matin peut avancer ou retarder les rythmes circadiens endogènes, respectivement¹⁰. D'autres synchroniseurs non photiques, tels que l'horaire d'exercice et l'horaire des repas, peuvent entraîner les rythmes circadiens chez divers modèles animaux; cependant, les effets de ces stimuli chez les êtres humains n'ont pas bien été étudiés et semblent être faibles,

comme l'indique l'incapacité de plusieurs personnes présentant une cécité totale à synchroniser leur horloge circadienne à l'heure locale, et ce malgré un rythme de vie de 24 heures¹¹.

Comment le système circadien affecte-t-il le sommeil?

La qualité et la durée du sommeil dépendent d'une interaction complexe entre des processus homéostatiques et circadiens. La régulation homéostatique du sommeil est décrite comme une augmentation progressive de la somnolence, et de l'intensité de la période de sommeil subséquente proportionnellement au temps d'éveil. L'intensité du sommeil est principalement quantifiée par la quantité de sommeil lent profond ou sommeil à ondes lentes (SOL, stades 3–4, tel que défini par Rechtschaffen et Kales¹², et stade N3 dans le nouveau système d'évaluation des stades du sommeil¹³ de l'*American Academy of Sleep Medicine*) et par la puissance spectrale de l'activité à ondes lentes sur le tracé électroencéphalographique pendant une période de sommeil donnée¹⁴. On pense que les propriétés homéostatiques du sommeil reflètent un processus de récupération qui survient pendant le sommeil afin de rétablir un niveau de vigilance normal lors de l'éveil.

Deux zones de forte propension au sommeil et 2 zones de faible propension au sommeil ont été observées pendant la journée de 24 heures¹⁵. Une première zone de forte propension au sommeil est observée en fin de la nuit, au moment où le rythme circadien de la température corporelle est à son minimum et une deuxième zone au début de l'après-midi. Ces 2 zones peuvent expliquer la somnolence élevée et le risque accru d'accidents tard dans la nuit ainsi que la baisse de vigilance après le repas du midi. Des « zones de maintien de l'éveil » (ZME) le matin et le soir ont été décrites pendant lesquelles l'endormissement est difficile. La ZME du soir est observée 1 à 2 heures avant l'heure habituelle du coucher tandis que la ZME du matin est observée 3 à 4 heures après le réveil. Dans des conditions d'entraînement normales, le sommeil est amorcé lors de la portion descendante de la température corporelle centrale, 1 à 2 heures après la ZME du soir. Il a été proposé qu'au moment du coucher, la sécrétion de mélatonine serait impliquée dans une cascade d'événements entraînant une perte thermique distale accrue favorisant le sommeil¹⁶. Dans des conditions où le système circadien endogène est retardé par rapport à l'horaire de sommeil (p. ex. après un voyage vers l'est à travers 1 à 3 fuseaux horaires), la ZME du soir peut coïncider avec l'heure du coucher, une situation pouvant causer d'importantes difficultés d'endormissement.

La latence d'endormissement, l'efficacité du sommeil, la proportion de sommeil paradoxal, la latence d'apparition du sommeil paradoxal et la proportion d'activité sigma (12–15 Hz; c.-à-d. les fuseaux de sommeil) pendant le sommeil non paradoxal varient suivant un rythme circadien¹⁷. Des études indiquent que la phase circadienne à laquelle le sommeil est amorcé affecte significativement la capacité d'endormissement et la qualité et la durée de la période de sommeil subséquente.

Comment gérer les troubles du sommeil dans le travail de nuit

Une personne dort mieux et présente de meilleures performances lorsqu'elle maintient un horaire de sommeil nocturne. Le travail de nuit produit une désynchronisation entre l'horloge circadienne et l'horaire de sommeil¹⁸. Cette désynchronisation et les troubles du sommeil et de l'éveil qui en résultent augmentent le risque d'accidents ainsi que la survenue de plusieurs affections médicales, telles que les maladies cardiovasculaires et gastro-intestinales, divers types de cancer et des troubles psychologiques¹⁸.

L'insomnie est-elle plus fréquente parmi les travailleurs postés?

Les symptômes d'insomnie sont courants parmi les travailleurs de nuit¹⁹. Dans une étude auprès de plus de 2500 travailleurs âgés de 18 à 65 ans, des symptômes d'insomnie ou de somnolence sévère répondant aux critères diagnostiques de troubles du cycle veille/sommeil associés au travail posté ont été observés chez 32,1 % des travailleurs de nuit et chez 26,1 % des travailleurs postés, comparativement à 18,0 % des travailleurs ayant un horaire de jour²⁰. Une évaluation sur la base d'enregistrements polysomnographiques (PSG) de sommeil révèle que la durée moyenne du sommeil diurne est réduite de 1 à 4 heures comparativement au sommeil nocturne, ce qui entraîne un besoin de récupération et une augmentation de 8 à 43 % de la durée du sommeil nocturne pendant les jours de congé¹⁹. Pour la plupart des travailleurs postés, l'entraînement à leur horaire de travail atypique demeure partiel puisqu'ils continuent à être exposés à des synchroniseurs environnementaux, en particulier la lumière du matin, qui entravent la resynchronisation de l'horloge circadienne. Chez la plupart des individus, la désynchronisation des rythmes circadiens du cortisol et de la mélatonine en raison du décalage de l'horaire de sommeil persiste malgré les périodes de travail de nuit consécutives¹⁸.

Comment peut-on améliorer le sommeil chez les travailleurs postés?

Diverses contremesures ont été proposées pour réduire la fatigue des travailleurs postés, notamment certaines visant à améliorer l'adaptation circadienne aux horaires nocturnes¹⁸. Notre groupe a étudié la manipulation du cycle lumière/obscurité auquel les infirmières et les policiers travaillant la nuit sont exposés^{19,21-23}. L'exposition à des lampes de luminothérapie pendant les 6 premières heures de la période de travail de nuit, le port de lunettes sombres le matin et le maintien d'un horaire de sommeil régulier pendant la journée ont produit un entraînement complet de la température corporelle, et des rythmes de mélatonine et de cortisol salivaires au travail de nuit chez des infirmières travaillant de nuit à temps plein¹⁹⁻²¹. Cette intervention a aussi amené un prolongement de la période de sommeil diurne comparativement aux résultats des infirmières du groupe témoin¹⁹. Le port de lunettes orangées le matin a permis un entraînement partiel des rythmes circadiens chez des policiers et a stabilisé leurs per-

formances psychomotrices pendant 7 périodes de travail de nuit consécutives²². Chez les policiers qui démontraient un entraînement circadien au travail de nuit, les niveaux de vigilance et de performance nocturne ainsi que le sommeil diurne étaient comparables à ceux observés pendant le travail de jour²³. Ils ont montré également des signes favorables de variabilité de la fréquence cardiaque comparative-ment aux résultats des policiers non adaptés.

L'adaptation circadienne spontanée ou l'adaptation produite à l'aide de lampes de luminothérapie et/ou l'utilisation de lunettes sombres permet d'améliorer la vigilance, les performances et le sommeil des travailleurs de nuit. Cette approche a cependant le désavantage de gêner l'adaptation circadienne pendant les jours de congé, puisque la plupart des travailleurs y reprennent un horaire de vie diurne. Une alternative intéressante serait de décaler le système circadien juste assez pour retarder de quelques heures le creux circadien de vigilance, qui survient normalement en fin de nuit, de façon à ce qu'il survienne immédiatement après la période de travail²⁴. Cette approche réduit les baisses de performance en fin de nuit, facilite l'endormissement le matin et la transition entre les jours de travail et de congé.

Il est donc possible de concevoir des interventions qui améliorent l'adaptation des rythmes circadiens au travail de nuit. Cependant, ces interventions ne semblent pas bénéfiques pour le travail à horaires irréguliers ou à rotation rapide.

La mélatonine peut-elle synchroniser les rythmes circadiens ou améliorer le sommeil des travailleurs de nuit?

La mélatonine exogène est connue pour exercer un effet favorisant le sommeil et un effet de resynchronisation de l'horloge circadienne (chronobiotique). L'administration de mélatonine à libération prolongée (1,8 mg) pendant 2 jours avant les périodes de sommeil diurne suivant les périodes de travail de nuit simulé a amélioré la durée et l'efficacité du sommeil comparativement au placebo, mais seulement lors de la première période de sommeil diurne²⁵. Cet effet était plus prononcé chez les participants ayant des problèmes d'insomnie, et aucune détérioration de la vigilance n'a été observée pendant la période de veille. Une augmentation de la durée du sommeil diurne sans détérioration de la vigilance a également été rapportée chez les patients ayant reçu 6 mg de mélatonine à 9 h pendant 2 jours²⁶. La mélatonine (0,5 mg ou 3,0 mg) a produit une avance partielle de la phase circadienne dont la grandeur variait en fonction de la dose reçue, en plus d'une augmentation de la durée du sommeil diurne chez les participants qui ont dormi le soir avant leur période de travail de nuit simulé²⁷. L'utilisation de comprimés de mélatonine ou d'agonistes mélatoninergiques peut être bénéfique chez les travailleurs postés, bien que d'autres tests à grande échelle soient nécessaires pour démontrer leur efficacité clinique.

Adaptation au décalage horaire

Les voyages rapides à travers ≥ 2 fuseaux horaires entraînent une désynchronisation soudaine entre les hor-

loges circadiennes et le nouvel horaire de sommeil à destination. Environ deux tiers des voyageurs transméridiens présentent des symptômes aigus de perturbations du sommeil, de la fatigue, une altération de la vigilance et des performances, des troubles gastro-intestinaux, des céphalées et une irritabilité accrue²⁸. Les rythmes liés au cycle veille/sommeil (p. ex. sécrétion d'hormone de croissance et de prolactine) s'ajustent plus rapidement au nouveau fuseau horaire que ceux plus fortement associés au système circadien (p. ex., sécrétion de cortisol et de mélatonine)²⁹. En moyenne, il faut environ une journée pour que le système circadien s'ajuste à chaque fuseau horaire traversé et pour la plupart des individus, l'ajustement est plus rapide pour les voyages vers l'ouest et durant les premiers jours suivants l'arrivée dans le nouveau fuseau horaire²⁸.

Les voyages en avion vers l'est impliquant des changements d'environ 6 fuseaux horaires causent des difficultés d'endormissement, un plus grand nombre d'éveils au cours des premières heures de sommeil, une latence d'apparition du sommeil paradoxal accrue, une durée réduite du sommeil paradoxal et une somnolence au petit matin. En comparaison, les voyages en avion vers l'ouest à des distances similaires entraînent un plus grand nombre d'éveils au cours des dernières heures de sommeil, une latence réduite d'apparition du sommeil paradoxal et une somnolence en soirée. Les troubles du sommeil seront plus sévères le deuxième jour après l'arrivée, alors que le sommeil profond est souvent accru le jour de l'arrivée en raison de la récupération aiguë de la dette de sommeil. Il existe une importante variabilité individuelle de la tolérance au décalage horaire et celle-ci peut être affectée par l'âge, l'horaire de sommeil et l'exposition à la lumière et à l'obscurité⁹.

Quelles stratégies peut-on utiliser pour s'adapter au décalage horaire?

Pour les voyages courts (≤ 2 jours), il est conseillé de conserver un horaire de sommeil aussi proche que possible de celui du fuseau horaire de départ, afin de limiter la détérioration du sommeil lors du retour chez soi. Il est conseillé de cumuler autant de sommeil que possible en profitant de la variation circadienne de la propension au sommeil et d'utiliser des aides au sommeil, telles que des bouchons auditifs, un bandeau pour les yeux, un soutien pour la nuque ou même un léger hypnotique dans l'avion, et d'éviter la consommation excessive d'alcool et de boissons contenant de la caféine. Pour les voyages plus longs, des mesures d'hygiène de sommeil devraient être prises afin d'accélérer l'entraînement circadien au nouveau fuseau horaire²⁸. On suggère un horaire régulier d'exposition à la lumière et à l'obscurité, et un horaire spécifique pour les repas, les activités physiques et les interactions sociales. Pour les voyages où l'on traverse jusqu'à 6 fuseaux horaires, il est conseillé d'adopter dès que possible un rythme repos/activité correspondant à celui de la destination. Il est préférable de privilégier l'exposition à la lumière à la fin de la journée/au début de la soirée pour les voyages vers l'ouest. Pour les voyages vers l'est, l'exposition à la lumière est préférable dans l'après-midi au cours des premiers jours

suisant l'arrivée, suivi d'une exposition à la lumière le matin/en début d'après-midi quelques jours après l'arrivée. La préparation au nouvel horaire de sommeil peut également débuter avant le départ, en ajustant lentement et partiellement l'horaire de sommeil à l'horaire du lieu de destination, bien que cela soit rarement effectué en raison des activités précédant le voyage. L'utilisation de moyens tels que des lunettes sombres ou orangées ainsi qu'une lampe de luminothérapie portable peut être envisagée pour améliorer l'exposition à la lumière et à l'obscurité à des heures appropriées.

L'utilisation à court terme de boissons favorisant l'éveil et de médicaments favorisant le sommeil (hypnotiques, mélatonine, agonistes des récepteurs mélatoninergiques) peut être envisagée, en particulier à destination. L'utilité de la mélatonine exogène pour réduire les symptômes du décalage horaire est soutenue par une revue de Cochrane en 2009 et par plusieurs études cliniques³⁰. De faibles doses de mélatonine (0,5 mg) le soir peuvent être utilisées pendant les 3 jours précédant un voyage vers l'est pour réinitialiser l'horloge, suivies de doses favorisant le sommeil au coucher (3 à 5 mg) pendant 5 jours suivant l'arrivée à destination. On rapporte que cette approche réduit la sévérité des symptômes de décalage horaire d'environ 50 %. L'administration de ramelteon 1 mg (un agoniste des récepteurs MT₁ et MT₂ de la mélatonine; non approuvé par Santé Canada) au coucher a significativement réduit la latence d'endormissement 2 à 4 jours après un voyage en avion vers l'est à travers 5 fuseaux horaires³¹. Bien que des tendances aient été observées, cet effet n'était pas dépendant de la dose administrée et aucun décalage de la phase du rythme de sécrétion nocturne de mélatonine n'a été noté.

Qu'est-ce que le syndrome de retard de phase de l'éveil et sommeil (SRPES)?

Le SRPES est le trouble des rythmes circadiens intrinsèque le plus fréquent, affectant environ 0,13 à 3,1 % de la population adulte et de 7 à 16 % des jeunes adultes et des adolescents³²⁻³⁵. Lorsque les patients atteints de SRPES essayent de dormir à des heures conventionnelles, ils présentent une insomnie d'endormissement sévère, leur sommeil étant restreint à 2 à 5 heures par nuit durant les jours de travail. Un rebond de sommeil pouvant atteindre 9 à 18 heures est observé durant les jours de congé. L'endormissement naturel est anormalement tardif (c.-à-d., vers 3 à 6 heures du matin) et le réveil se situe entre 10 h et 15 h, avec un retard de leurs rythmes de température corporelle centrale et de sécrétion de mélatonine.

Une période circadienne allongée a été rapportée chez des patients présentant un SRPES. Ces patients auraient une sensibilité réduite à l'effet d'avance de phase de la lumière matinale et/ou une sensibilité accrue à l'effet de retard de phase de la lumière en soirée et l'effet de cette dernière sur la suppression de la mélatonine^{32,34}. Le SRPES a été associé à des polymorphismes des gènes de l'horloge circadienne *PER3* et *CLOCK* et du gène de l'arylalkylamine N-acétyltransférase, une enzyme limitante dans la synthèse de la mélatonine³², bien que l'association rapportée soit faible et

que les patients atteints de SRPES forment une population hétérogène. En plus de ces anomalies circadiennes, les patients atteints du SRPES présentent une altération du besoin homéostatique de sommeil et/ou de la modulation de la propension au sommeil, entraînant des difficultés d'endormissement la nuit. L'exposition à la lumière et des activités tardives en soirée peuvent retarder les rythmes circadiens³⁶ et contribuer à un horaire de sommeil retardé.

Une stratégie de traitement combinant une bonne hygiène de sommeil, 1 à 2 heures d'exposition à une lumière vive le matin, une protection contre la lumière en soirée et la prise de mélatonine en soirée est recommandée chez les patients présentant un retard des rythmes circadiens. Étant donné que certains patients souffrant d'un SRPES pourraient présenter des rythmes circadiens anormalement retardés, l'exposition à une lumière vive devrait commencer plusieurs heures après leur heure normale de réveil et être progressivement avancée jusqu'à ce que l'on atteigne l'horaire de sommeil désiré. La prise de mélatonine 5 mg entre 19 h et 21 h pendant 4 semaines a permis de réduire significativement la latence d'endormissement³⁷. Afin de maximiser son effet d'avance de phase, la mélatonine pourrait être administrée à une dose de 0,3 à 5 mg 5 à 7 heures avant l'heure de coucher désiré³⁷.

Une stratégie appelée la chronothérapie a été proposée et consiste à programmer le coucher du patient 3 heures plus tard chaque jour et à stabiliser son sommeil sur une journée de 24 heures une fois que l'heure du coucher désirée est atteinte. Cette approche ne devrait pas être la solution de premier choix, car elle augmente le risque de convertir le SRPES en un trouble plus sévère associé à un rythme veille-sommeil autre que 24 heures.

Qu'est-ce que le syndrome d'avance de phase de l'éveil et sommeil (SAPES)?

On considère que le SAPES est un trouble du rythme veille-sommeil de la personne âgée, puisqu'avec l'âge, le sommeil tend à se stabiliser plus tôt dans la journée. La prévalence du SAPES est moindre que celle du SRPES, le taux estimé étant de 1 % chez les personnes d'âge moyen. Les patients atteints du SAPES se plaignent de somnolence pendant la soirée, d'un besoin de se coucher tôt (c.-à-d., 18 h à 21 h), de réveils au petit matin (2 h à 5 h) et d'un temps total de sommeil réduit³²⁻³⁵. La participation à des activités sociales en soirée peut poser problème et la restriction de sommeil tend à s'aggraver pendant les fins de semaine.

Les cas familiaux de SAPES non liés à l'âge ont été associés à une mutation des gènes *PER2* et de la caséine kinase (CK) I^{2,32}. Une étude a révélé une période circadienne du cycle de repos-activité de 23,3 heures, suggérant qu'une période circadienne anormalement courte pourrait être en cause³⁸. Une sensibilité réduite à l'effet de retard de phase de la lumière pendant la nuit a été observée chez les personnes âgées comparativement aux personnes plus jeunes³⁹, suggérant que des mécanismes similaires pourraient contribuer à la survenue du SAPES.

Le traitement de choix du SAPES est l'exposition à la lumière vive pendant 1 à 3 heures en soirée et une protec-

tion contre la lumière tôt le matin. Des approches telles que la chronothérapie et l'administration de mélatonine ont été proposées, mais elles offrent des bénéfices contestables^{34,35}.

Qu'est-ce qu'un trouble associé à un cycle veille-sommeil autre que 24 heures?

Le trouble associé à un cycle veille-sommeil autre que 24 heures résulte de l'incapacité du système circadien endogène à s'entraîner à une journée de 24 heures. Il en résulte des rythmes circadiens désynchronisés et des troubles du cycle veille-sommeil sévères survenant cycliquement selon que le système circadien est en phase ou non avec l'horaire de sommeil du patient. Ce trouble est plus fréquent chez les personnes non voyantes, dont 50 % ne parviendraient pas à s'ajuster à un rythme de 24 heures⁴⁰. Il est généralement associé à d'autres affections psychiatriques ou neurologiques chez les voyants. Chez ces individus, ce trouble pourrait être une forme exagérée de SRPES avec lequel il partagerait des mécanismes physiopathologiques similaires^{34,35}.

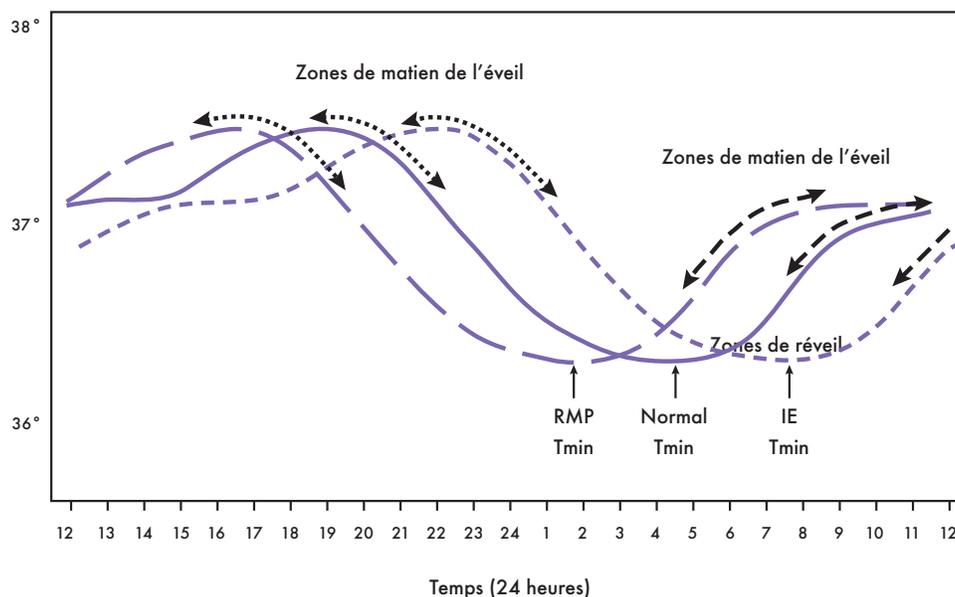
Une approche combinée comprenant la luminothérapie le matin, une protection contre la lumière le soir et l'administration de mélatonine (0,5 à 3 mg) le soir est suggérée pour traiter ce trouble. Elle devrait idéalement être initiée lorsque le système circadien endogène est en phase avec l'horaire de sommeil désiré⁴¹. Un horaire régulier d'activités est également recommandé et pourrait même suffire pour les patients non voyants ayant une période circadienne très proche de 24 heures.

La perspective circadienne de l'insomnie chronique

Des études chez des personnes souffrant de difficultés d'endormissement ou de réveils précoces ont révélé des retards et des avances de phase, respectivement, du système circadien endogène par rapport à l'horaire de sommeil désiré (Figure 1)⁴². Il a été suggéré que près de 55 % des personnes souffrant de difficultés d'endormissement ont des rythmes circadiens retardés⁴², en raison d'un chevauchement avec le SRPES et/ou d'une mauvaise hygiène de sommeil. L'exposition à la lumière vive le matin a été utilisée avec succès pour avancer les heures de sécrétion nocturne de mélatonine et/ou d'endormissement, pour réduire la latence d'endormissement et pour améliorer l'efficacité et la durée du sommeil chez ces patients⁴².

Chez les insomniaques d'âge moyen, l'exposition matinale à une lumière vive combinée à une bonne hygiène de sommeil a permis de réduire la latence d'endormissement et d'augmenter le temps total de sommeil, bien que des résultats contradictoires aient été rapportés chez des insomniaques plus âgés⁴³. L'exposition à la lumière vive le soir chez des femmes âgées présentant des symptômes d'insomnie mixte a progressivement amélioré l'endormissement et l'efficacité et la durée du sommeil, bien que des résultats contradictoires aient été à nouveau rapportés⁴⁴. Une revue par Montgomery et Denis⁴⁵ examinant l'efficacité de la thérapie par lumière vive chez des personnes âgées (> 60 ans) ayant des problèmes d'insomnie a conclu qu'il

Figure 1. Retards et avances de phase du système circadien endogène



Un retard du rythme circadien régissant la température corporelle centrale peut produire une insomnie d'endormissement (IE, ligne discontinue), alors qu'une avance du rythme circadien peut entraîner un réveil matinal précoce (RMP, ligne en tirets). Ces rythmes et le placement des zones de maintien de l'éveil et de réveil sont illustrées comparativement à celles des bons dormeurs (ligne continue).

Reproduit avec la permission de Lack LC, Wright HR. *Sleep Med.* 2007;8(6):637-644. Copyright © 2007, Elsevier, Inc.

n'existe pas de données de bonnes qualités à l'appui de l'utilisation de la luminothérapie dans cette population.

Chez les personnes âgées résidant dans des établissements de soins de longue durée, l'exposition à la lumière vive le matin a amélioré la fonction cognitive sans affecter la somnolence diurne⁴⁶. Cependant, des résultats contradictoires ont été rapportés chez des patients atteints de démence exposés à une lumière vive vers la fin de la matinée. Des précautions doivent être prises puisque l'exposition à la lumière vive pendant la soirée peut également entraîner des perturbations du sommeil nocturne et créer une somnolence diurne⁴⁷. Une heure d'exposition à une lumière vive au coucher chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer a amélioré l'efficacité du sommeil après 2 mois de traitement, mais ces effets n'ont pas été maintenus après 6 mois⁴⁸.

Des études ont montré que 70 % des patients atteints du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) souffrent de difficultés d'endormissement. Ce sous-groupe présentait un retard du rythme nocturne de mélatonine, une heure d'endormissement et de réveil plus tardives et un temps de sommeil plus court⁴⁹ et pourrait bénéficier des traitements recommandés pour les patients atteints du SRPES.

Par comparaison, l'exposition à la lumière vive en soirée pourrait avoir un effet bénéfique chez les patients présentant un réveil matinal précoce. Cette approche retarde le rythme nocturne de la mélatonine et le réveil final et augmente la durée du sommeil⁴². Des études supplémentaires pour connaître l'intensité, la durée et l'heure

exactes de l'administration et le nombre de jours d'exposition à la lumière vive nécessaires afin d'obtenir un horaire de sommeil stable chez les patients atteints de SRPES, SAPES et d'insomnie chronique sont requises.

La mélatonine est-elle efficace comme aide au sommeil?

Dans les cas d'insomnie de maintien du sommeil, les patients ne souffrent pas toujours d'un décalage de l'horloge circadienne ou d'une altération de la sécrétion de la mélatonine. Ainsi l'utilisation de luminothérapie ou l'administration de mélatonine demeurent controversées. Une méta-analyse de 19 études portant sur l'administration de mélatonine et d'agonistes des récepteurs mélatoninergiques chez des patients présentant des troubles du sommeil (dont 14 études traitant de patients atteints d'insomnie primaire) a révélé que 0,1 à 5 mg de mélatonine pendant 7 à 182 jours réduit les latences subjective et objective d'endormissement et augmente le temps total de sommeil subjectif mais non objectif⁵⁰. Dans l'ensemble, la mélatonine facilite l'endormissement, mais a des effets légers ou nuls sur l'architecture du sommeil. Même lorsqu'elle est utilisée chez des personnes âgées, dont environ 50 % souffrent d'insomnie, la mélatonine à une dose de 0,1 à 6 mg par voie orale a des effets mitigés ou contestables sur le sommeil nocturne. L'effet bénéfique de la mélatonine sur le sommeil est apparent lorsqu'elle est administrée pendant la journée, mais non en soirée lorsque les taux endogènes sont élevés⁵¹. L'usage de la mélatonine est approuvé par Santé Canada pour soulager les troubles du sommeil chez les adultes qui souffrent de

restriction de sommeil ou dont l'horaire de sommeil est altéré, mais non pour traiter l'insomnie chronique. Lorsqu'elle est recommandée, la mélatonine à une dose de 0,1 à 10 mg peut être prise au coucher pendant un maximum de 4 semaines avant de consulter un professionnel de la santé.

Actuellement, aucune préparation de mélatonine à libération prolongée ou aucun agoniste sélectif des récepteurs mélatoninergiques n'est autorisé par Santé Canada. Le rameltéon était le premier agoniste mélatoninergique à être approuvé par la *Food and Drug Administration* américaine. Une méta-analyse de 8 études portant sur des insomniacs chroniques traités avec le rameltéon à une dose de 4 à 32 mg pendant 2 jours à 6 mois a révélé une légère réduction des latences subjective et objective d'endormissement et un temps de sommeil plus long comparativement aux résultats du groupe placebo⁵². La mélatonine à libération prolongée à une dose de 2 mg est actuellement approuvée par l'Agence européenne des médicaments pour les patients âgés de plus de 55 ans atteints d'insomnie. Chez cette population, l'administration de 2 mg en soirée a réduit la latence d'endormissement documentée par PSG⁵³ et a augmenté la qualité du sommeil et la vigilance diurne subjectives⁵⁴. Le tasimeltéon, un agoniste des récepteurs MT₁ et MT₂, a été testé pour l'insomnie transitoire induite par une avance de 5 heures de l'horaire de sommeil⁵⁵. Les doses de 20 mg, 50 mg ou 100 mg administrées 30 minutes avant le coucher ont significativement réduit la latence d'endormissement documentée par PSG et ont augmenté le temps total de sommeil ainsi que son efficacité comparativement aux résultats du groupe placebo. Elles ont également avancé la phase du rythme de sécrétion de la mélatonine plasmatique en fonction de la dose administrée, ce qui confirme son utilité dans le traitement des troubles du rythme circadien du sommeil.

Un certain nombre d'études ont démontré que les enfants sont sensibles aux effets thérapeutiques de la mélatonine sur le sommeil^{56,57}. Elle peut être utilisée pour atténuer les problèmes d'insomnie associés aux troubles du spectre autistique⁵⁸, le SRPES⁵⁹, le SAPES⁶⁰ et l'insomnie d'endormissement idiopathique de l'enfant⁶¹. Jusqu'à présent, aucun changement au niveau de la santé mentale, des habitudes de sommeil et du développement pubertaire n'a été rapporté avec le traitement à long terme par la mélatonine (jusqu'à 4,6 ans) chez les enfants et les adolescents⁶¹.

Conclusion

Les patients atteints de troubles chroniques du sommeil peuvent présenter un décalage entre leur système circadien endogène et leur horaire de sommeil. En raison de la distribution quotidienne des zones de propension faible et élevée au sommeil, un tel décalage du système circadien suffit pour entraîner des difficultés d'endormissement ou de maintien du sommeil cliniquement significatives. Les interventions optimisant les horaires de sommeil, l'ajustement des rythmes circadiens et l'hygiène de sommeil devraient être appliquées en tant qu'approches non pharmacologiques pour améliorer la qualité du sommeil et de l'éveil.

La D^{re} Boivin est professeure titulaire et directrice du Centre d'étude et de traitement des rythmes circadiens de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas, Département de psychiatrie, Université McGill, Montréal, Québec. Le D^r Boudreau est stagiaire postdoctoral au Centre d'étude et de traitement des rythmes circadiens de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas, Département de psychiatrie, Université McGill, Montréal, Québec.

Références:

1. Boivin DB, James FO, Wu A, Cho-Park PF, Xiong H, Sun ZS. Circadian clock genes oscillate in human peripheral blood mononuclear cells. *Blood*. 2003;102(12):4143-4145.
2. Cermakian N, Boivin DB. A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Res Rev*. 2003;42(3):204-220.
3. Duffy JF, Cain SW, Chang AM, et coll. Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl 3):15602-15608.
4. James FO, Cermakian N, Boivin DB. Circadian rhythms of melatonin, cortisol, and clock gene expression during simulated night shift work. *Sleep*. 2007;30(11):1427-1436.
5. Khalsa SB, et coll. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol*. 2003;549(Part 3):945-952.
6. Revell VL, Eastman CI. How to trick mother nature into letting you fly around or stay up all night. *J Biol Rhythms*. 2005;20(4):353-365.
7. Lockley SW, Brainard GC, Czeisler CA. High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4502-4505.
8. Gooley JJ, Rajaratnam SM, Brainard GC, Kronauer RE, Czeisler CA, Lockley SW. Spectral responses of the human circadian system depend on the irradiance and duration of exposure to light. *Sci Transl Med*. 2010;2(31):31-33.
9. Boivin DB, James FO. Phase-dependent effect of room light exposure in a 5-h advance of the sleep-wake cycle: implications for jet lag. *J Biol Rhythms*. 2002;17(3):266-276.
10. Lewy AJ, Bauer VK, Ahmed S, et coll. The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC to light. *Chronobiol Int*. 1998;15(1):71-83.
11. Mistlberger RM, Skene DJ. Nonphotic entrainment in humans? *J Biol Rhythms*. 2005;20(4):339-352.
12. Rechtschaffen A, Kales A, réds. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System of Sleep Stages in Human Subjects*. Los Angeles (CA): Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1968.
13. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2007.
14. Borbély AA. Processes underlying sleep regulation. *Horm Res*. 1998;49(3-4):114-117.
15. Strogatz SH, Kronauer RE, Czeisler CA. Circadian pacemaker interferes with sleep onset at specific times each day: role in insomnia. *Am J Physiol*. 1987;253(1 Pt 2):R172-R178.
16. Kräuchi K. The thermophysiological cascade leading to sleep initiation in relation to phase of entrainment. *Sleep Med Rev*. 2007;11(6):439-451.
17. Czeisler CA, Buxton OM, Khalsa SB. The human circadian timing system and sleep-wake regulation. Dans : Kryger M, Roth T, Dement WC, réds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia (PA): Elsevier, 2005.
18. Boivin DB, Tremblay GM, James FO. Working on atypical schedules. *Sleep Med*. 2007;8(6):578-589.
19. Boivin DB, Boudreau P, James FO, Kin NM. Photoc resetting in night-shift work: impact on nurses' sleep. *Chronobiol Int*. 2012;29(5):619-628.
20. Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*. 2004;27(8):1453-1462.
21. Boivin DB, James FO. Circadian adaptation to night-shift work by judicious light and darkness exposure. *J Biol Rhythms*. 2002;17(6):556-567.
22. Boivin DB, Boudreau P, Tremblay GM. Phototherapy and orange-tinted goggles for night-shift adaptation of police officers on patrol. *Chronobiol Int*. 2012;29(5):629-640.

23. Boudreau P, Dumont GA, Boivin DB. Circadian adaptation to night shift work influences sleep, performance, mood and the autonomic modulation of the heart. *PLoS One*. 2013;8(7):e70813.
24. Smith MR, Fogg LF, Eastman CI. Practical interventions to promote circadian adaptation to permanent night shift work: study 4. *J Biol Rhythms*. 2009;24(2):161-172.
25. Sharkey KM, Fogg LF, Eastman CI. Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work. *J Sleep Res*. 2001;10(3):181-192.
26. Yoon IY, Song BG. Role of morning melatonin administration and attenuation of sunlight exposure in improving adaptation of night-shift workers. *Chronobiol Int*. 2002;19(5):903-913.
27. Sharkey KM, Eastman CI. Melatonin phase shifts human circadian rhythms in a placebo-controlled simulated night-work study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;282(2):R454-R463.
28. Arendt J. Managing jet lag: Some of the problems and possible new solutions. *Sleep Med Rev*. 2009;13(4):249-256.
29. Boivin DB. Disturbances of hormonal circadian rhythms in shift workers. Dans : Cardinali DP, Pandi-Perumal SR, réds. *Neuroendocrine Correlates of Sleep/Wakefulness*. New York (NY): Springer, 2005:325-354.
30. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD001520.
31. Zee PC, Wang-Weigand S, Wright KP Jr, Peng X, Roth T. Effects of ramelteon on insomnia symptoms induced by rapid, eastward travel. *Sleep Med*. 2010;11(6):525-533.
32. Reid KJ, Zee PC. Circadian rhythm disorders. *Semin Neurol*. 2009;29(4):393-405.
33. Boivin DB. Disturbances of hormonal circadian rhythms in shift workers. Dans : Cardinali DP, Pandi-Perumal SR, réds. *Neuroendocrine Correlates of Sleep/Wakefulness*. New York (NY): Springer, 2005:325-354.
34. Boivin DB, James FO. Insomnia due to circadian rhythm disturbances. Dans : Szuba MP, Kloss JD, Dinges DF, réds. *Insomnia: Principles and Management*. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 2003:155-191.
35. Boivin DB, Boudreau P. Troubles du rythme circadien du sommeil. Dans : Billiard M, Dauvilliers Y, réds. *Les troubles du sommeil*. Paris (France): Elsevier-Masson; 2011:229-242.
36. Santhi N, Thorne HC, van der Veen DR, et coll. The spectral composition of evening light and individual differences in the suppression of melatonin and delay of sleep in humans. *J Pineal Res*. 2012;53(1):47-59.
37. Kayumov L, Brown G, Jindal R, Buttoo K, Shapiro CM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. *Psychosom Med*. 2001;63(1):40-48.
38. Jones CR, Campbell SS, Zone SE, et coll. Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nat Med*. 1999;5(9):1062-1065.
39. Duffy JF, Zeitzer JM, Czeisler CA. Decreased sensitivity to phase-delaying effects of moderate intensity light in older subjects. *Neurobiol Aging*. 2007;28(5):799-807.
40. Uchiyama M, Lockley SW. Non-24-hour sleep-wake syndrome in sighted and blind patients. *Sleep Med Clin*. 2009;4(2):195-211.
41. Skene DJ, Arendt J. Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep Med*. 2007;8(6):651-655.
42. Lack LC, Wright HR. Treating chronobiological components of chronic insomnia. *Sleep Med*. 2007;8(6):637-644.
43. Kirisoglu C, Guilleminault C. Twenty minutes versus forty-five minutes morning bright light treatment on sleep onset insomnia in elderly subjects. *J Psychosom Res*. 2004;56(5):537-542.
44. Suhner AG, Murphy PJ, Campbell SS. Failure of timed bright light exposure to alleviate age-related sleep maintenance insomnia. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(4):617-623.
45. Montgomery P, Dennis J. Bright light therapy for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD003403.
46. Royer M, Ballentine NH, Eslinger PJ, et coll. Light therapy for seniors in long term care. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(2):100-102.
47. Usui A, Ishizuka Y, Matsushita Y, Fukuzawa H, Kanba S. Bright light treatment for night-time insomnia and daytime sleepiness in elderly people: comparison with a short-acting hypnotic. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;54(3):374-376.
48. McCurry SM, Pike KC, Vitiello MV, Logsdon RG, Larson EB, Teri L. Increasing walking and bright light exposure to improve sleep in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(8):1393-1402.
49. Van Veen MM, Kooij JJ, Boonstra AM, Gordijn MC, Van Someren EJ. Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia. *Biol Psychiatry*. 2010;67(11):1091-1096.
50. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*. 2013;8(5):e63773.
51. Arendt J, Rajaratnam SM. Melatonin and its agonists: an update. *Br J Psychiatry*. 2008;193(4):267-269.
52. Liu J, Wang LN. Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2012;66(9): 867-873.
53. Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(5): 239-249.
54. Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(6):895-905.
55. Rajaratnam SM, Polymeropoulos MH, Fisher DM, et coll. Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. *Lancet*. 2009;373(9662):482-491.
56. Cummings C; Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee. Melatonin for the management of sleep disorders in children and adolescents. *Paediatr Child Health*. 2012; 17(6):331-336.
57. Zhdanova IV. Melatonin as a hypnotic: pro. *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):51-65.
58. Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res*. 2012;21(6):700-709.
59. Eckerberg B, Lowden A, Nagai R, Akerstedt T. Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiol Int*. 2012;29(9): 1239-1248.
60. 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(5):512-519.
61. van Geijswijk IM, Mol RH, Egberts TC, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;216(1):111-120.

Divulgateion : Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Insomnie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Insomnie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

La version française a été révisée par la D^{re} Lynda Bélanger et par les auteurs.

Cette activité est appuyée par un don à but éducatif offert par
Meda Valeant Pharma Canada Inc.