

Essai thérapeutique en cours

Meladose : étude de la relation dose–effet de la mélatonine dans l'autisme infantile[☆]

MELADOSE: Study of the dose-response relationship for melatonin in childhood autism

S. Tordjman^{a,*}, S. Kermarrec^{a,b}, D. Cohen^c, J. Xavier^c, A.C. Rolland^d,
M. Bouvet^d, L. Gicquel^e, V. Martin^e, C. Chevreuril^f, T. Seveno^f,
M. Botbol^g, Y. Toutilou^h, S. Ribardière^a, E. Bellissantⁱ

^a Pôle hospitalo-universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (PHUPEA), université de Rennes 1, centre hospitalier Guillaume-Régnier (CHGR), 154, rue de Châtillon, 35000 Rennes, France

^b Laboratoire de la psychologie de la perception (LPP), CNRS UMR 8158, Université Paris Descartes, 75270 Paris, France

^c Service de pédopsychiatrie, hôpital Pitié-salpêtrière, institut des systèmes intelligents et de robotiques (CNRS UMR 7222), université Pierre-et-Marie-Curie, 75013 Paris, France

^d Service de psychothérapie de l'enfant et de l'adolescent, pôle Femme–Parents–Enfant, CHU de Reims, 51100 Reims, France

^e Équipe 1, Inserm U894, unité de recherche clinique, pôle universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, université de Poitiers, centre hospitalier Henri-Laborit, 86021 Poitiers, France

^f Pôle I03 de pédopsychiatrie, centre Hospitalier Guillaume-Régnier (CHGR), 35000 Rennes, France

^g Département hospitalo-universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, université de Bretagne Occidentale, CHU de Bohars, 29238 Brest, France

^h Unité de chronobiologie, Fondation A.-de-Rothschild, 75019 Paris, France

ⁱ Inserm 0203, Service de pharmacologie clinique, centre d'investigation clinique, CHU de Rennes, 35033 Rennes, France

1. Introduction

Plusieurs études ont rapporté l'existence de troubles du sommeil et d'altération des rythmes circadiens dans l'autisme suggérant des perturbations de la physiologie de la mélatonine, neurohormone de la glande pinéale sécrétée pendant la nuit [1]. De plus, les résultats d'une étude que nous avons réalisée sur 49 enfants présentant un diagnostic d'autisme apparus à 88 sujets contrôles présentant un développement typique mettent en évidence des relations significatives entre la diminution anormale de l'excrétion urinaire nocturne de la mélatonine et la sévérité des troubles autistiques, notamment des troubles du langage verbal et des interactions sociales [2]. Ces résultats viennent d'être dupliqués dans une deuxième cohorte de patients avec autisme [3]. Les résultats suggèrent un dysfonctionnement de la glande pinéale qui pourrait jouer un rôle non seulement dans les troubles du sommeil observés chez les enfants avec autisme, mais aussi dans les mécanismes biologiques et psychopathologiques participant au syndrome autistique. Ceci ouvre des perspectives sur de possibles stratégies thérapeutiques à

partir de l'administration orale de mélatonine aux patients présentant des troubles autistiques.

2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la relation entre la dose de mélatonine administrée et la sévérité des troubles autistiques à partir de l'échelle CARS et de l'ICG (Impressions Cliniques Globales portant sur les troubles de la communication verbale et des interactions sociales) trois et six semaines après le début du traitement, notamment au niveau des scores de communication sociale.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer les relations entre d'une part la dose de mélatonine administrée et d'autre part ses effets sur l'amélioration des troubles du sommeil et de la sévérité des troubles autistiques à partir de l'échelle ADOS ainsi que sur l'excrétion du métabolite urinaire de la mélatonine (sulfate 6-hydroxymélatonine [6-SM]).

3. Méthodologie

Étude de phase II multicentrique, comparative, contrôlée contre placebo, randomisée, réalisée en double insu, sur groupes parallèles, dont le but est d'évaluer l'effet de la mélatonine

[☆] ANSM n° A91245-56, NCT01780883.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : s.tordjman@yahoo.fr (S. Tordjman).

à libération prolongée (CIRCADIN LP®) sur la sévérité des troubles autistiques à partir de l'échelle CARS et de l'ICG. Les troubles du sommeil, la sévérité des troubles autistiques évaluée par l'ADOS et l'excrétion de la mélatonine urinaire sont également mesurés. Quatre groupes d'enfants avec autisme ont reçu, en une seule prise chaque soir au coucher et une heure avant l'heure prévue d'endormissement, soit la mélatonine à la dose de 2 mg, 4 mg, ou 10 mg, soit un placebo. La durée du traitement est de 1 mois et demi.

4. Critères d'inclusion

Garçons prépubères, âgés d'au moins 6 ans, présentant un diagnostic d'autisme selon les critères des classifications de l'OMS (CIM-10), américaine (DSM-IV-TR), française (CFT-MEA), avec un niveau de langage verbal requis par l'ADOS (module 1), à savoir une absence de langage verbal tel que défini dans l'ADI-R (absence d'utilisation spontanée, quotidienne et adaptée de phrases constituées d'au moins trois mots incluant un verbe), et dont les parents ou le représentant légal ont donné un consentement libre, éclairé et par écrit.

5. Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion sont les suivants :

- patients traités par des benzodiazépines, des anti-comitiaux ou des produits sérotoninergiques ;
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du produit ;
- patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ;
- enfants ne pouvant pas avaler de comprimés.

6. Nombre de patients

Le recrutement a porté sur 32 enfants avec autisme répartis en quatre groupes :

- 8 patients recevant le placebo ;
- 8 patients recevant 2 mg de mélatonine ;
- 8 patients recevant 4 mg de mélatonine ;
- 8 patients recevant 10 mg de mélatonine.

7. Durée de l'étude

La durée de l'étude se répartit comme suit :

- durée de la période d'inclusion : 2 mois ;

- durée de la participation pour chaque patient : 6 à 10 semaines ;
- durée totale de l'étude : 6 mois.

8. Critères de jugement

8.1. Critères de jugement principal

Sévérité des troubles autistiques à partir de l'échelle CARS et de l'ICG au niveau des scores de communication sociale.

8.2. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

- évaluation de la sévérité des troubles autistiques à partir de l'échelle ADOS et de ICG (sévérité globale des troubles autistiques ainsi que sévérité des stéréotypies et de l'anxiété) trois et six semaines après le début du traitement ;
- évaluation des troubles du sommeil à partir du questionnaire de sommeil et des enregistrements actimétriques trois et six semaines après le début du traitement ;
- évaluation de l'excrétion nocturne de la 6-SM, métabolite urinaire de la mélatonine (recueil d'urines entre 20 heures et 8 heures) trois et six semaines après le début du traitement ;
- évaluation de l'excrétion diurne de la 6-SM, métabolite urinaire de la mélatonine (recueil d'urines entre 8 heures et 20 heures) trois et six semaines après le début du traitement.

9. Retombées attendues

Mieux caractériser la relation dose-effet de la mélatonine pour administrer ce médicament à des enfants présentant des troubles autistiques dans des conditions optimales d'efficacité et de sécurité.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Tordjman S, Najjar I, Bellissant E, Anderson GM, Barbuorth M, Cohen D, et al. Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. *Int J Mol Sci* 2013;14, sous presse.
- [2] Tordjman S, Anderson GM, Pichard N, Charbuy H, Touitou Y. Nocturnal urinary excretion of melatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:134–8.
- [3] Tordjman S, Anderson GM, Bellissant E, Botbol M, Charbuy H, Camus F, et al. Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1990–7.