

Libellé de la saisine : « Circadin 2 mg, comprimé à libération prolongée (INN mélatonine), dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil (TRVS) de l'adulte, dont syndrome de retard de phase, sujets non voyants, atteintes neurologiques, déficit avéré en mélatonine dont patients pinéalectomisés. »

Spécialité actuellement commercialisée en France :

CIRCADIN 2 mg, comprimé

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 11 juin 2009

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Chez les adultes non voyants :

CRITERES DE PRISE EN CHARGE SELON L'ARTICLE L162-17-2-1

- ☒ Maladie rare ou ALD
- ☒ Indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation
- ☒ Absence d'alternative appropriée et remboursable
- ☒ Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

Dans les autres indications (syndrome de retard de phase, atteintes neurologiques, déficit avéré en mélatonine dont patients pinéalectomisés)

CRITERES DE PRISE EN CHARGE SELON L'ARTICLE L162-17-2-1

- ☒ Maladie rare ou ALD
- ☐ Indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation
- ☐ Absence d'alternative appropriée et remboursable
- ☒ Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladies rares concernées :

- Maladies donnant lieu à une cécité

ALD concernées :

Indications proposées à la prise en charge à titre dérogatoire

Troubles du rythme veille-sommeil (syndrome hyper nyctéméral) chez les sujets non-voyants.

Posologie

Les posologies et les schémas d'administration ne sont pas établis et sont à adapter, si possible, au cas par cas afin d'optimiser l'efficacité du traitement.

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

Précautions d'emploi / Effets indésirables

cf RCP

Le quatrième PSUR (du 29/12/2008 au 28/06/2009) mentionne les "cauchemars", comme étant un nouvel effet indésirable. Ceci ne modifie pas le rapport bénéfice/risque. La survenue de cet effet reste à confirmer en prenant connaissance du prochain PSUR.

Les risques d'hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde, de troubles réiniens et le risque infectieux sont mentionnés dans un Plan de gestion des risques.

Nombre de patients concernés

La population non-voyante ayant des troubles du rythme veille-sommeil est difficile à estimer. Le syndrome hyper nyctéméral atteindrait 17 à 55% des sujets non-voyants¹ Cependant, une proportion non négligeable de non-voyants conservent une synchronisation des rythmes par persistance d'un tractus rétino-hypothalamique fonctionnel ou par le biais des synchroniseurs sociaux.

¹ Leger D (Lancet 1996), Sack RL (J clin endocrinol metab 1992).

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui ☐

Non ☐

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui ☐

Non ☐

Si oui, préciser les modalités :

ARGUMENTAIRE

I. Historique

De juillet 2005 à avril 2008, environ 390 patients ont bénéficié d'au moins une ATU de CIRCADIN dont 60% (230 patients) étaient âgés de 2 à 11 ans :

- 327 patients (84%) ont été traités pour des troubles du sommeil associés à une maladie neurogénétique. Au sein de ces maladies neurogénétiques, 82 patients (25%) souffraient d'un syndrome de Smith Magénis.
- 21 (5%) présentaient une cécité.
- 18 (5%) avaient subi une épiphysectomie.

II. Etudes cliniques issues de la littérature

Quatre situations pathologiques ont fait l'objet d'essais cliniques évaluant l'efficacité de la mélatonine dans les troubles du sommeil :

II.1 Syndrome de retard de phase

Ce syndrome se caractérise par des horaires d'endormissement et de réveil décalés de plusieurs heures dans le sens des aiguilles d'une montre, avec pour conséquences des symptômes d'insomnie d'endormissement et de difficulté majeure à se réveiller le matin. Il est généralement estimé que 7 à 10% des insomniaques pourraient être atteints de ce syndrome. Il peut être présent dès la première enfance ou se dévoiler dans l'adolescence, plus rarement chez l'adulte jeune.

Quatre études randomisées contrôlées versus placebo sont décrites dans le tableau 1. D'autres études, non comparatives, ont évalué l'effet de la mélatonine^{2,3,4}.

Cependant ce syndrome recouvre des pathologies et une population, mal définies.

² Alvarez B et al. The delayed sleep phase syndrome: clinical and investigative finding in 14 subjects. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:665-70.

³ Oldani A et al. Melatonin and delayed sleep phase syndrome: ambulatory polygraphic evaluation. NeuroReport 2006;6:132-4.

⁴ Dagan Y et al. Evaluating the role of melatonin in the long-term treatment of delayed sleep phase syndrome (DSPS). NeuroReport 1998;15(2):181-90.

II.2 Syndrome hypernycthéral (sujets non-voyants en libre-cours)

La cécité est un facteur majeur de prédisposition à ce syndrome (disparition de l'entraînement à la lumière). Les troubles se caractérisent par des endormissements d'horaires variables au fil des jours. La période des rythmes endogènes se situe généralement au-delà des 24 heures et se décale par rapport aux rythmes sociaux et environnementaux. Du fait de leur rythme veille/sommeil en libre-cours, ces individus ont de grandes difficultés d'adaptation à la vie professionnelle et à ses contraintes. Ces troubles sont très fréquents chez les aveugles dont l'information lumineuse n'est pas perçue par le noyau suprachiasmatique.

Deux études randomisées croisées versus placebo ont été publiées. La mélatonine administrée était sous forme à libération immédiate.

L'étude de Sack^{5,6} réalisée croisée a évalué l'effet de la mélatonine 10 mg administrée 1 h avant le coucher versus placebo pendant 3 à 9 semaines chez 7 sujets non-voyants en libre cours âgés de 42 à 57 ans. Les rythmes circadiens des taux plasmatiques de mélatonine et les paramètres polysomnographiques du sommeil sont restés inchangés sous placebo. Une resynchronisation des horaires sur 24 h a été observée chez 6 sujets lors du traitement par mélatonine. Une persistance de l'effet a été observée chez 3 sujets traités pendant 3 mois, après diminution de la dose jusqu'à 0,5 mg/j.

L'étude de Hack⁷ réalisée en croisée a évalué en simple aveugle l'effet de la mélatonine 0,5 mg/j administrée à 21 h pendant 26 à 81 jours versus placebo chez 10 sujets non-voyants âgés de 32 à 65 ans. Des dosages urinaires de cortisol et du métabolite de la mélatonine ont été réalisés. La durée du sommeil nocturne a augmenté sous mélatonine (5,9 versus 6,6 sous placebo) et une réduction du nombre et de la durée des siestes ont été observées.

Un patient⁸ a été resynchronisé avec des posologies de 10 mg et de 0,5 mg/j de mélatonine. La posologie de 20 mg/j n'a pas été efficace.

II.3 Atteintes neurologiques de l'adulte

Les troubles du rythme circadien responsables des troubles du sommeil associés aux atteintes neurologiques étudiées n'ont pas été clairement caractérisés dans la plupart des études ayant évalué l'efficacité de la mélatonine.

a. Démence

Deux études randomisées contrôlées versus placebo réalisées chez le patient ayant une démence ne montrent pas de différence entre les deux traitements sur les paramètres objectifs de l'actigraphie : étude de Singer⁹ (157 patients, mélatonine à libération prolongée 2,5 mg/j ou de mélatonine à libération immédiate 10 mg/j, 8 semaines) ; étude de Serfaty¹⁰ (25 patients, croisée, mélatonine à libération prolongée 6 mg/j, 2 semaines).

⁵ Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med*. 2000 Oct 12;343(15):1070-7.

⁶ Lewy AJ, Bauer VK, Hasler BP, Kendall AR, Pires ML, Sack RL. Capturing the circadian rhythms of free-running blind people with 0.5 mg melatonin. *Brain Res*. 2001 Nov 9;918(1-2):96-100.

⁷ Hack LM, Lockley SW, Arendt J, Skene DJ. The effects of low-dose 0.5-mg melatonin on the free-running circadian rhythms of blind subjects. *J Biol Rhythms*. 2003 Oct;18(5):420-9.

⁸ Lewy AJ, Emens JS, Sack RL, Hasler BP, Bernert RA. Low, but not high, doses of melatonin entrained a free-running blind person with a long circadian period. *Chronobiol Int*. 2002 May;19(3):649-58.

⁹ Singer C, Rochelle E, Tractenberg RE, Kaye J et al. A Multicenter, Placebo-controlled trial of Melatonin for Sleep Disturbance in Alzheimer's Disease. *Sleep* 2003 ;26(7) :893-901.

¹⁰ Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J et al. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2002;17:1120-7.

b. Maladie de Parkinson

L'étude de Medeiros¹¹ a évalué la mélatonine 3 mg, administrée, pendant 4 semaines, 1 h avant le coucher versus placebo chez 18 patients ayant un Parkinson (Hoehn & Yahr I to III). A l'inclusion, 14 patients avaient une mauvaise qualité du sommeil (Pittsburgh Sleep Quality Index > 6) et 8 patients une somnolence excessive (Epworth Sleepiness Scale > 10). Une amélioration des paramètres subjectifs a été observée. Les autres paramètres, tels la somnolence diurne, la phase de latence, les réveils nocturnes et l'efficacité du sommeil, ont été inchangés.

L'étude de Dowling¹² double aveugle contrôlée versus placebo croisée a évalué l'efficacité de la mélatonine pendant 2 semaines chez 40 sujets ayant terminé l'étude. A la dose de 5 mg, la mélatonine a permis une amélioration des de la quantité de sommeil, de la somnolence diurne et des réveils nocturnes ($p < 0,05$). Les scores aux échelles de somnolence ont montré une amélioration des paramètres subjectifs (Epworth Sleepiness Scale, Stanford Sleepiness Scale, General Sleep Disturbance Scale). A la dose de 50 mg, l'augmentation de la durée totale du sommeil mesurée par actigraphie a été de 10 minutes (NS).

c. Déficience mentale

Une étude¹³ a été réalisée chez quinze patients (âgés de 18 à 60 ans) ayant une déficience mentale d'étiologie variée et des troubles du sommeil chroniques. Deux groupes de patients ont été individualisés en fonction de la sécrétion de mélatonine sur 24 h (faibles et forts sécréteurs). Les patients ont reçu 1, 3, et 6 mg de mélatonine à libération immédiate pendant 4 semaines dans un ordre croissant de doses, 30 minutes avant l'horaire désiré de début du sommeil. Les paramètres d'actigraphie ont montré une diminution de la fragmentation du rythme repos/activité, une augmentation du ratio activité jour/nuit et un début de la phase de repos avancé.

d. Lésion cérébrale traumatique

L'étude de Kemp¹⁴ randomisée, double-aveugle, croisée réalisée chez des patients ayant eu une lésion cérébrale traumatique a comparé la mélatonine 5 mg à l'amitriptyline 25 mg. Les paramètres du sommeil mesurés sous traitement n'ont pas différé des paramètres mesurés à l'inclusion.

e. Lésion de la glande pinéale (tumeur ou pinéalectomie)

Les données existantes sur l'effet de la mélatonine chez des patients ayant une lésion tumorale ou chirurgicale de la glande pinéale ont porté sur des enfants. On ne peut donc conclure à l'effet de la mélatonine chez des adultes ayant ces lésions.

¹¹ Medeiros CA, Carvalhedo de Bruin PF, Lopes LA, Magalhães MC, de Lourdes Seabra M, de Bruin VM. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. JNeurol. 2007 Apr;254(4):459-64.

¹² Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. Sleep Med. 2005 Sep;6(5):459-66.

¹³ Laakso ML, Lindblom N, Leinonen L, Kaski M. Endogenous melatonin predicts efficacy of exogenous melatonin in consolidation of fragmented wrist-activity rhythm of adult patients with developmental brain disorders: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Sleep Med. 2007 Apr;8(3):222-39.

¹⁴ Kemp S, Biswas R, Neumann V, Coughlan A. The value of melatonin for sleep disorders occurring post-head injury: a pilot RCT. Brain Inj. 2004;18(9):911-9.

III. Stratégie thérapeutique¹⁵

Deux facteurs contribuent à synchroniser fortement l'horloge biologique sur le rythme de 24 heures : le rythme social et la lumière, puissant synchroniseur de l'horloge biologique, en particulier la lumière de haute intensité, qui fait sécréter la mélatonine par l'intermédiaire du tractus rétino-hypothalamique.

Dans tous les cas d'insomnie, il convient de s'assurer que le patient insomniaque aura bien compris et observe les règles essentielles d'hygiène du sommeil concernant les horaires de coucher et de lever, les conditions d'environnement (bruit, lumière, température), le temps passé au lit, l'activité physique, la prise inopportune de stimulants.

Les traitements non pharmacologiques entraînant une resynchronisation des horaires de veille et de sommeil font partie des stratégies thérapeutiques mises en œuvre dans le cadre de troubles du sommeil liés à un trouble du rythme circadien. Ces techniques sont peu accessibles en France.

La photothérapie (ou luxthérapie) est réalisée dans les centres du sommeil et certains services de psychiatrie. Cet acte n'est pas coté au titre de la CCAM.

Cette thérapie est fondée sur la stimulation lumineuse qui entraîne une inhibition de la sécrétion de mélatonine par l'intermédiaire des voies rétino-hypothalamiques. Ses indications sont principalement le retard de phase et avance de phase, le travail posté, le jet-lag, le rythme différent des 24 heures (en libre-cours) des sujets non-voyants et les rythmes irréguliers.

La chronothérapie (recalage progressif des horaires de coucher-lever) peut être utile à la prise en charge thérapeutique de ces troubles circadiens.

L'activité régulatrice de la mélatonine peut aider à resynchroniser le rythme veille/sommeil avec le cycle jour/nuit ou sociétal. Dans les situations pathologiques associées aux troubles du rythme circadien, l'administration de mélatonine peut être préconisée. Les posologies et les schémas d'administration ne sont pas établis et sont à adapter, si possible, au cas par cas afin d'optimiser l'efficacité du traitement.

IV. Conclusion

Les données cliniques ont montré l'efficacité de l'administration de la mélatonine à libération immédiate sur le retard de phase recouvrant des pathologies et une population mal définies. Aucune donnée comparative avec les alternatives thérapeutiques n'a été trouvée dans la littérature. L'efficacité de CIRCADIN, comprimé à libération prolongée, n'a pas été évaluée.

Le syndrome hypernycthéméral atteindrait 17 à 55% des sujets non-voyants¹⁶. Cependant, une proportion non négligeable de non-voyants conservent une synchronisation des rythmes par persistance d'un tractus rétino-hypothalamique fonctionnel ou par le biais des synchroniseurs sociaux. L'administration de mélatonine chez les sujets non-voyants ayant un syndrome hypernycthéméral a été tentée¹⁷. Les données publiées chez l'adulte et l'enfant ne font pas état de l'évaluation d'une forme à libération prolongée. Les données obtenues avec la mélatonine montrent la possibilité d'une resynchronisation des sujets non-voyants, désynchronisés.

Les données cliniques sur la mélatonine (à libération immédiate ou retardée) issues de la littérature sont insuffisantes pour suggérer un effet bénéfique de ce traitement dans les troubles du rythme veille/sommeil associés à une atteinte neurologique chez l'adulte (démence, maladie de Parkinson, lésion cérébrale traumatique, lésion de la glande pinéale).

¹⁵ Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C and al. Practice Parameters for the Clinical Evaluation and Treatment of Circadian Rhythm Sleep Disorders. An American Academy of Sleep Medicine Report. Sleep 2007 ;vol.30 (11) :1445-1459.

¹⁶ Leger D (Lancet 1996), Sack RL (J clin endocrinol metab 1992).

¹⁷ Skene DJ, Arendt J. Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. Sleep Med. 2007 Sep;8(6):651-5.

Tableau 1 : Synthèse des études cliniques publiées évaluant l'efficacité de la mélatonine versus placebo dans le syndrome de retard de phase

Étude	Patients	Méthodologie/Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité (ITT)
Dalitz ¹⁸ (1991)	Syndrome retard de phase (international classification of Sleep disorders 1990) n=8 patients	R, DA, CO, 2 jours à 22 h - Mélatonine 5 mg/j - placebo	Agenda du sommeil Polysomnographie	Début d'endormissement et réveils avancés de 82 min et 117 min Durée totale de sommeil diminué de 34 min
Nagtegaal JE ¹⁹ (1998)	Syndrome retard de phase (international classification of Sleep disorders 1990) n=30 patients 25 analysés - 3 arrêts de traitement - 2 exclusions (non observ.) Age moyen : 37	R, DA, CO, 2 semaines + 2 semaines en ouvert 5h avant DLMO - Mélatonine 5 mg/j - placebo	Polysomnographie n=22 Actigraphie n=13 Mélatonine plasmatique 24 h	Diminution du délai de latence : 25,3 vs 15,3 min Début d'endormissement avancé: 00h03 vs 00h41 DLMO décalé de 1h30 en moy.
Kayumov L ²⁰ (2001)	Syndrome retard de phase (international classification of Sleep disorders 1990) n=22 patients 20 analysés, Age moyen : 34	R, DA, CO, 4 semaines Entre 19h et 21h - Mélatonine 5 mg/j - placebo	Polysomnographie Dosage sulfatoxymélatonine urines	Latence d'endormissement diminué: 20,2 min vs 58,9 min Durée totale de sommeil : 404 vs 382 min
Mundey K ²¹ (2005)	Syndrome retard de phase (international classification of Sleep disorders 1990) n=22 patients 13 analysés Age moyen : 28	R, DA, PG, 4 semaines 1,5 à 6,5h avant DLMO - Mélatonine 0,3 à 3 mg - placebo	Agenda sommeil Actigraphie DLMO	Délai d'endormissement avant-après traitement : ns Durée totale de sommeil avant-après traitement : ns DLMO : variation avant-après traitement : PL -0,33, mélatonine +1,75

R : randomisé, DA : double-aveugle, CO : croisé, GP : groupes parallèles, DLMO : dim-light melatonin onset

American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual (2nd ed). Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

¹⁸ Dalitz M, Alvarez B, Vignau J et al. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. Lancet 1991;337:1121-24.

¹⁹ Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG, Swart AC, Van Der Meer YG. Sleep Res. Delayed sleep phase syndrome: A placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. (Adults) 1998 Jun;7(2):135-43.

²⁰ 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. (Adults) Psychosom Med. 2001 Jan-Feb;63(1):40-8.

²¹ Mundey K, Benloucif S, Harsanyi K, Dubocovich ML, Zee PC. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. (Adults) Sleep. 2005 Oct 1;28(10):1271-8.

Les troubles du rythme veille/sommeil sont caractérisés par une désynchronisation des horaires de veille et de sommeil par rapport aux heures conventionnelles de veille et de sommeil.

Il en existe deux types (EMC 2004) :

- Extrinsèques, induits par des horaires veille/sommeil volontairement décalés par rapport aux synchroniseurs locaux (travail posté) ou du lieu de destination (*jet lag*).
- Extrinsèques et intrinsèques, sous la dépendance conjuguée de facteurs extrinsèques et d'un échappement pathologique du rythme veille/sommeil à l'influence des synchroniseurs. (Syndrome de retard de phase du sommeil, syndrome d'avance de phase du sommeil, syndrome hyper nyctéméral (non-voyants), rythme veille/sommeil irrégulier (sujet âgé, démence,...).

7 à 10% des insomniaques pourraient être atteints de ce syndrome (EMC).

Il s'agit d'un dysfonctionnement neurologique du système de l'horloge interne (noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, glande pinéale). Il existe des âges vulnérables (adolescence/jeunes adultes et retard de phase ; vieillesse et avance de phase) et une vulnérabilité génétique. Il peut être identifié chez l'enfant ayant un trouble du développement neurologique et dans certaines atteintes neurologiques de l'adulte.

Ces troubles sont évalués à l'aide d'outils cliniques (agenda du sommeil) et paracliniques (actimétrie²², cycles de la mélatonine, considéré à l'heure actuelle comme le meilleur marqueur de l'horloge biologique).

²² Morgenthaler TI, Alessi C, Friedman L et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders : an update for 2007. *Sleep* 2007;30:519-29.