

Alliance Syndrome de Dravet

Colloque annuel du 24 novembre 2018

Retranscription des questions réponses par Marie-Hélène Bassant. ScienSAs'/Inserm. 11/2018

1. Questions/réponses après les conférences des docteurs Dravet, Auvin et Nabbout

Pourquoi n'y a-t-il pas d'essai en double aveugle avec la Dépakine qui est très prescrite ?

Dr Auvin. La première réponse, c'est qu'un essai clinique coûte à peu près 200 millions d'euros et que la Dépakine est une molécule dont le brevet est arrivé à échéance. Donc, il n'y aura pas de promoteur industriel qui soit prêt à investir une telle somme. La seconde réponse est que, même si nous étions très intéressés par cette étude, nous ne pourrions pas trouver cette somme par un financement publique, avec les contraintes budgétaires actuelles. Mais en réponse à votre question, sans faire un essai randomisé en double aveugle, il pourrait être intéressant d'utiliser des cohortes de patients suivis depuis le début. Il faudrait que les données soient bien recueillies (grâce à la tenue de calendriers de prises) et que tous les participants acceptent, une fois l'accord signé, de ne pas sortir de cette cohorte prospective. Il faudrait avoir les données dès l'introduction de la Dépakine, avec l'appréciation clinique des médecins et les observations des parents.

Dr Nabbout. Combien de personnes présentes ont eu de la Dépakine en première intention ? Et pour combien de personnes ça n'a pas été suffisant et qu'un autre médicament a été ajouté ? (la majorité des personnes présentes a levé la main). Voilà ce qui ne nous incite pas à aller chercher 200 millions d'euros !

Dr Auvin. Mais on peut se demander, dans un deuxième temps, si la Dépakine n'est pas nécessaire avec un autre traitement. Et ne pourrait-on pas imaginer une étude randomisée sur une cohorte avec retrait de la Dépakine ?

Dr Nabbout. En allant encore plus loin, on pourrait se demander si, dans le schéma que nous allons mettre au point avec les nouvelles molécules, la Dépakine ne devrait pas être le premier traitement ?

Dans les autres pays, est-ce que la Dépakine est le médicament qu'on donne en premier ?

Dr Auvin. Non. Aux Etats-Unis, on prescrit beaucoup le lévircétam (Keppra) en première intention ou le clobazam (Urbanyl). Le problème du premier traitement, c'est qu'on n'a pas le diagnostic à la première crise. Même si on est très suspicieux d'emblée, quel est le concept du premier traitement devant un enfant de moins d'un an qui fait une crise longue, focale ? On sait qu'il a 60 à 70% de risque de refaire une crise. Et au deuxième épisode, on commence à être proche de la certitude diagnostique, même si ce n'est pas 100%. A un moment, le choix du premier traitement, ce n'est pas de traiter un syndrome de Dravet, c'est de donner un médicament qui a un effet préventif pour qu'on n'ait pas une deuxième crise très longue. L'objectif n'est pas de changer le cours de la maladie mais d'éviter une crise très grave et que l'enfant ne se retrouve en réanimation.

Dr Dravet. Si la Dépakine n'a pas été donnée en première intention, c'est par peur des effets secondaires, des hépatites en particulier. Ce n'est pas parce que ces médicaments ne sont

pas efficaces. Les médecins américains ont une peur « légale », plus qu'une peur pour leurs patients.

Dr Nabbout. Au Canada, la Dépakine est plus souvent prescrite, ainsi que le clozapam (Urbanyl).

Quel serait l'intérêt, si on n'avait pas la Dépakine, de prescrire le stiripentol (Diacomit) ? Il semble que le stiripentol n'a d'intérêt que s'il est prescrit avec la Dépakine et l'Urbanyl ?

Dr Nabbout. Ce n'est pas le cas. Des études précliniques montrent que la stiripentol a des effets propres. Aux Etats-Unis, nous avons vu (les Dr Dravet et Chiron et moi-même), que la peur de la Dépakine était telle que le clobazam (Urbanyl) vient d'être accepté comme médicament orphelin pour diverses indications. Donc, les protocoles changent et ils sont différents d'un pays à l'autre, non pas parce qu'il existerait plus de preuves d'efficacité pour un médicament donné, mais parce que l'accès aux médicaments n'est pas partout le même. Donc, il y a des patients qui ont du Diacomit avec, en plus de l'Urbanyl ou du Diacomit tout seul.

Dans le cadre des différentes ATU, avez-vous déjà la liste des praticiens qui délivreront ces prescriptions ?

Dr Auvin. Pour l'ATU du CBD (Cannabidiol), il y a 7 centres constitutifs du réseau Epilepsies Rares (Nancy, Lille, Strasbourg, Lyon, Marseille, Paris Robert Debré, Necker et Salpêtrière). Dans l'ouest, il y a Rennes, Bordeaux et Toulouse. Les médecins qui vous suivent ont eu l'information aux Journées Françaises d'Epilepsie. Ils l'auront également à la Société Française de Neuropédiatrie. Les conditions pour avoir l'ATU, c'est que les prescripteurs soient identifiés. Si tous les médecins prescrivaient, il n'y aurait pas d'ATU.

Dr Nabbout. Pour la fenfluramine (Pondéral) dont l'ATU est en préparation, le choix a été fait pour que les centres qui ont participé à l'essai soient concernés. Compte tenu du suivi qui demande une échographie cardiaque, il fallait qu'un cardiologue pédiatre soit présent. Donc, ces centres seront pour l'essentiel ceux du réseau.

Y-a-t'il des essais cliniques avec les antagonistes des récepteurs aux cytokines ?

Dr Auvin. Dans des modèles animaux non Dravet, des antagonistes des cytokines ont été utilisés avec une certaine efficacité. Pour le moment, dans des modèles type Dravet, il n'y a aucune donnée sur des molécules anti inflammatoires publiées à ce jour. Pour les antagonistes de l'interleukine 1, l'IL-1Ra, il y a quelques cas rapportés pour un type d'épilepsie particulière : ce sont des enfants qui, après un développement normal, font un épisode infectieux qui déclenche un état de mal épileptique de 3 à 4 jours, voire 3 à 4 semaines, ce qui a un effet dévastateur sur le développement cérébral. L'épilepsie reste définitive. Des essais sont en cours de programmation dans ce cadre-là, très particulier. Dans ce que je vous ai présenté, il faut d'abord montrer que notre approche a un effet bénéfique chez les modèles murins de Dravet, avant de nous adresser à une agence de médicaments.

Je suis médecin en Tunisie. J'ai trois questions : 1) les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens et leurs effets secondaires ;

Dr Auvin. Je vais être très brutal : ne donnez jamais d'anti-inflammatoire à vos enfants (en prévention des crises). Je suis prêt à partager avec vous toutes les données scientifiques en toute transparence mais si je rencontre des enfants ayant pris des anti-inflammatoires, sans recherche clinique, cela me freinera dans mes démarches. Les anti-inflammatoires, vous en

donnez tous à vos enfants ! Pour les enfants qui font des crises fébriles, il a été démontré, par 4 essais randomisés, que ça n'avait aucun effet préventif sur la survenue des crises. Il y a toujours une balance bénéfices/risques. Si on cumule les médicaments, on cumule les risques. J'ai fait des expériences sur des cellules de patients mais il n'y a aucune extrapolation sur le patient lui-même à ce jour. Ce n'est pas parce qu'on a un effet sur la souris que c'est applicable à l'homme.

Dr Nabbout. Pour les patients qui prennent du stiripentol, on peut donner des anti-inflammatoires occasionnellement mais, pris à long terme, ils peuvent devenir dangereux.

2) Faut-il avoir le traitement à l'Urbanyl pour prendre le CBD ?

Dr Nabbout. Pas du tout, le CBD n'agit pas via l'Urbanyl ?

3) médicaments à proscrire en cas d'anesthésie générale ?

Dr Nabbout. Il n'y a pas de médicaments à proscrire. Il faut que l'anesthésiste sache ce que l'enfant prend comme médicament et quels sont leurs facteurs de risque. Tous les enfants qui prennent du stiripentol et qui ont besoin d'une chirurgie peuvent être anesthésiés sans que cela pose problème.

Dr Auvin. Les interactions médicamenteuses, ce n'est jamais un problème à condition de les connaître. Et, de temps en temps, ces interactions peuvent être un avantage. Par exemple, avec le Diacomit ou le CBD, le fait qu'il y ait interaction avec le clobazam, c'est un risque à cause de la somnolence mais c'est aussi un avantage de combiner les deux médicaments. Pour une fois, 1 +1 est un peu supérieur à 2.

Ma question porte sur le Valium et le Buccolam. Je voudrais connaître l'efficacité relative de ces deux médicaments, peut-être en fonction de l'âge. Beaucoup de nos enfants sont maintenant dans l'adolescence. Quel est l'efficacité de ces médicaments dans l'âge adulte ?

Dr Auvin. Il n'y a pas de différence en terme d'efficacité ni de différences dans les effets secondaires, que la prise soit buccale ou rectale. Cependant, certains parents disent que ça se passe moins bien en prise buccale, s'il y a trop de salivation. La prise rectale peut-être difficile si il y a trop de couches à enlever. Ce que je prescris, c'est ce que vous préférez. Concernant les adultes, pour le Buccolam, il y a un problème réglementaire. Rappelons qu'un règlement européen s'est mis en place pour favoriser l'étude des médicaments destinés aux enfants, étude jusque-là insuffisante. Si une molécule avait reçu les autorisations pour l'adulte et que des données existaient, montrant son efficacité chez l'enfant, alors, l'autorisation de mise sur le marché était accordée, même en l'absence d'études cliniques chez l'enfant. Pour le Buccolam, trois études ont montré que c'était efficace chez l'enfant. Un industriel a décidé de faire toutes les études complémentaires (pharmacocinétiques et autres) et le dossier a été accepté par l'Agence Européenne du Médicament pour l'enfant. Le Buccolam marche tout aussi bien chez l'adulte, mais comme c'est un médicament pour l'enfant jusqu'à 18 ans, il n'est pas remboursé pour l'adulte. Certaines CPAM sont toutefois plus souples.

Dr Nabbout. Le Buccolam a été développé par une petite société qui a fait beaucoup d'efforts. Mais les molécules peuvent être rachetées par des sociétés beaucoup plus grandes qui ne mettent pas l'énergie suffisante pour faire le travail, assez fastidieux, de développer le médicament chez l'adulte. Pour le Buccolam, dans des cas isolés, on a pu faire des demandes de remboursements qui ont été acceptées parce qu'elles émanaient de centres de références. Dites à votre médecin qu'il peut revenir vers nous, que quelque fois, ça a été efficace, car nous avons fluidifié la démarche.

Dans les études sur le cannabis et la fenfluramine, avez-vous mesuré les effets autres que celui exercé sur le nombre de crises, des effets cognitifs par exemple ?

Dr Nabbout. Oui, nous avons étudié les effets sur le sommeil et sur le comportement cognitif. Mais sur une période de 4-5 mois, il n'y a pas de différence significative sur ces paramètres. Nos études n'ont pas montré d'aggravation. D'autres études seront menées dans les 2 ou 3 ans qui viennent.

Une équipe londonienne a trouvé un vecteur assez gros pour encoder tout le gène SCN1A. Quand peut-on espérer avoir un essai de thérapie génique en France ? Jusqu'à quel âge pourrait-on espérer faire rentrer un patient dans cet essai ?

Dr Nabbout. Il y a plusieurs types de thérapie génique. Dans un premier cas, on dispose d'un vecteur qui peut transporter le gène normal et l'implanter dans des cellules pour qu'il puisse prendre la place du gène défectueux. Mais aujourd'hui, cette approche ne semble pas la plus appropriée. En effet, le gène SCN1A est très grand. Trouver un vecteur adapté – le plus souvent un virus inactivé- qui sache aller jusqu'au système nerveux est un vrai problème. C'est pourquoi je vous ai montré les oligonucléotides et d'autres façons de faire. Dans la thérapie génique pour les syndromes du neuro développement –dont fait partie le syndrome de Dravet- les outils se sont améliorés et on commence à faire des études sur des modèles animaux. Reste le point : à quel âge et chez quel patient ? On est loin de pouvoir répondre actuellement mais les progrès de la génétique avancent de façon exponentielle.

Dr Auvin. Il faut vraiment mesurer toutes les conséquences des thérapies géniques, en particulier en termes de développement cérébral. Vous savez qu'à chaque étape de la vie, le syndrome de Dravet présente des aspects différents, qu'il y a une adaptation de cerveau. Quand on corrigera le gène, il nous faudra suffisamment d'informations pour décider à quel moment on fera la correction pour savoir quelles en seront les conséquences. Pour vous montrer la complexité de l'entreprise, je vous citerais un exemple : deux modèles de souris transgéniques existaient (modification d'un canal ionique...), l'un avec une atteinte peu sévère et l'autre avec une atteinte plus sévère. Les chercheurs ont combiné les deux et s'attendaient à une forme plus marquée de la maladie alors qu'ils se sont retrouvés avec des souris quasiment guéries. On comprend vos grandes attentes et ça nous pousse à avancer mais il ne faut pas oublier qu'il y aura des aspects réglementaires. Il y a des règles européennes concernant les individus transgéniques. Les quelques équipes habilitées à lancer ces programmes devront prouver que les sujets transgéniques ne vont pas transmettre la mutation à l'ensemble de la population.

A côté du régime cétogène, que doit-on penser de la greffe de matière fécale ?

Dr Auvin. La question mérite d'être posée mais il ne faut pas sauter trop vite d'une idée nouvelle à : « Je vais l'appliquer chez mes patients ». C'est le meilleur moyen pour faire des erreurs. Pour le régime cétogène, on a montré qu'il avait des effets anti inflammatoires, au-delà de l'effet anti épileptique. Le microbiote ? Nous avons dans le corps plus de bactéries que de cellules. Une grande partie de ces bactéries sont dans l'intestin et l'efficacité du régime cétogène passe en partie par le microbiote. Mais on ne sait pas si on peut prendre les bactéries qui jouent un rôle et les donner à un patient en espérant un effet. Les chercheurs s'intéressent à la question. En attendant, prudence : quand une prescription marche pour tout, ça ne marche pour rien !

On nous dit qu'il faut attendre 5 minutes avant de faire une injection de Valium parce que ça a plus d'effet pour arrêter la crise. Ma fille fait des crises courtes (environ 3 minutes). Je suis à deux doigts de faire l'injection et la crise s'arrête. Aurais-je dû faire l'injection, ne pas la faire ? Quel est le bon moment ?

Dr. Dravet. Il ne faut pas être prêt à faire l'injection à chaque crise, quel que soit sa durée. Il y a des parents tellement anxieux qu'ils font du Valium à chaque crise, sans attendre. Le Valium perdra de l'efficacité si on le fait trop souvent.

Dr. Auvin. Parlons des 5 minutes. Une étude clinique a mesuré la durée d'une première crise spontanée puis la durée d'une seconde crise spontanée. A l'aide d'un algorithme, l'étude a montré que la probabilité qu'a la crise de s'arrêter quand elle dure moins de 5 minutes est plus grande que la probabilité qu'elle a de durer. Donc, les médecins ont préconisé qu'on attende 5 minutes avant d'injecter le Valium. Dans le Dravet, la « vérité » change selon les étapes de la maladie ; dans la première année de vie, je pense qu'il faut faire l'injection tout de suite, pour éviter l'état de mal et les urgences. Il faut être pragmatique. Si les crises durent environ 3 minutes, se réserver de faire l'injection à 3 minutes 30. Il faut voir avec le médecin comment adapter le traitement à chaque enfant.

2. **Questions/réponses après l'intervention de Théo Teng, infirmier en Education thérapeutique dans l'équipe mobile du centre de référence des Epilepsies Rares (hôpital Necker). Projet dans le cadre de la filière Maladies Rares DEFISCIENCE : pour la création de supports d'éducation et de sensibilisation sur le syndrome de Dravet.**

Quel est le but de cette équipe mobile ?

Théo. Notre souhait, c'est que l'épilepsie soit connue de tous, dans les crèches, dans les écoles. Nous avons des conversations avec les équipes pédagogiques pour améliorer l'accueil des enfants épileptiques.

En pratique, comment ça se passe aujourd'hui pour rencontrer cette équipe.

Théo. Pour construire ce projet, nous avons contacté par e-mail des parents invités à la rencontre Nationale qui pourraient être intéressés. Nous avons divers thèmes : petite enfance, accueil dans une institution, problèmes de langage, de comportement... Face à ces difficultés, quelles solutions avez-vous apportées ? Quelles solutions auriez-vous voulu qu'on apporte ? Les propositions sont soumises à un comité, pour retenir les plus pertinentes.

Avez-vous assez de parents ou de proches ?

Théo. J'en ai beaucoup. Mais il y a un retour que je n'ai pas suffisamment, car le projet est très récent, ce sont les paramédicaux. Si vous connaissez des orthophonistes, des ergothérapeutes, des kinésithérapeutes qui rencontrent des difficultés et qui voudraient développer un projet sur le syndrome de Dravet, ce serait bien de les associer.

Intervenez-vous dans toute la France ?

Théo. J'interviens surtout en Ile de France, mais pour une situation donnée, je peux me déplacer.

Dr Nabbout. Ce projet est un projet pilote, que nous faisons à effectif égal et à moyens égaux. Des exemples types de ce qui nous a motivé : un IME qui nous dit : « nous ne savons pas quoi faire face à une crise », une nounou qu'il faut convaincre qu'une crise n'est pas la fin du monde et qu'elle va pouvoir donner le Valium. Quand il y a une demande pour un vrai problème et qu'il n'est pas nécessaire de rester une nuit sur place, nous pouvons intervenir. Ce qui est important, c'est de convaincre notre ARS (Agence Régionale de Santé) qu'une équipe de ce type doit être financée. Il faut partir du centre coordinateur du Centre de Référence avec un projet type qui par la suite pourra être adapté rapidement en fonction des problèmes rencontrés. Le projet devrait s'organiser peu à peu dans les régions. Je remercie Théo qui met tellement du sien (applaudissements).

Théo. Autre point. Avec une diététicienne, nous avons monté un atelier et réussi à avoir un chef cuisinier qui a créé un régime céto-gène qui a plu aux enfants et même aux gens qui ne faisaient pas partie de l'atelier !

Dr Nabbout. Et cette équipe a déjà pu mettre le régime dans 3 IME avec les cuisiniers et les chefs de cuisine.

A Rennes, une expérimentation a pu être menée. L'équipe s'est déplacée à l'IME pour parler des problèmes de comportement (avec une psychologue, une éducatrice

spécialisée, les parents). Un cas a d'abord été envisagé – celui de mon enfant – et on a recherché les choses qui peuvent conduire à la violence.

Dr Nabbout. Votre action à vous, parents, est majeure car vous pouvez proposer de telles réunions d'équipe de vie autour de votre enfant et ça peut inciter des centres qui n'ont pas accueilli cette équipe à initier des expériences.

Quels moyens a-t-on pour vous joindre ?

Dr Nabbout. Il faut contacter le Centre de Références Epilepsie Rares. L'adresse est secretariat.creer@nck.aphp.fr

Il existe le FAHRES Une équipe vient dans les institutions et présente l'épilepsie mais elle ne donne pas d'éléments spécifiques au syndrome de Dravet. Il nous faudrait un document qui renseigne sur l'attitude à avoir face aux troubles du comportement, quels sont les besoins spécifiques des enfants en cas de déshydratation importante, face au problème de déglutition... Est-ce prévu de communiquer de tels documents ?

Théo. Dans le cadre du projet auquel je vous ai invité à participer, la filière déficience considère que les troubles doivent être pris séparément (marche, déglutition etc.) sans les rattacher à un syndrome. Avec vous, nous allons travailler sur des vidéos courtes (3 minutes) présentant le syndrome de Dravet. Et en parallèle, nous allons faire des vidéos spécifiques sur les troubles du sommeil, de l'alimentation, de la déglutition... Qu'est-ce que ça représente au quotidien, qu'est-ce qu'on peut apporter ? On essaie de mutualiser les savoir-faire. Et c'est tout ça que nous allons proposer au personnel de santé et au public.

3. Questions/réponses après l'intervention de Mme Alexie Bertherat, neuropsychologue à Toulouse.

Jusqu'où faut-il aller avec les outils de structuration ? Une utilisation trop rigide des pictogrammes séquentiels ne risque-t-elle pas d'être contre-productive (panique si l'ordre n'est plus respecté) ?

Mme Bertherat. Je vous ai présenté des outils généraux, mais c'est à chacun d'innover, de personnaliser ces outils. A partir du pictogramme séquentiel, on peut dire : c'était ça normalement, mais aujourd'hui, c'est autre chose. Et si possible, vous représentez cette « autre chose » par une photo.

J'ai un petit garçon de 2 ans et demi. Puis-je utiliser cette méthode ?

Mme Bertherat. Il n'y a pas d'âge pour commencer mais il faut choisir pour les pictogrammes des objets qui soient adaptés au cadre habituel de l'enfant.

Y a-t-il un âge limite ?

Mme Bertherat. Il n'y a pas d'âge limite, on continue à apprendre toute notre vie.

Témoignage : Pour parler des adultes, nous avons commencé avec notre fils de 36 ans et, en 9 mois, nous avons vu des changements extraordinaires. Il faut adapter l'outil à la personne, avec le psychologue, l'équipe médicale, les parents. Il faut que l'information circule entre les différents intervenants, les différences organismes de prise en charge.

On dit qu'il faut faire preuve de psychologie avec les enfants. Je voudrais aborder les apprentissages scolaires. Nous avons beaucoup de mal avec notre fille, pour la motiver. On arrive très vite à des situations de conflit. Que pouvons-nous faire ?

Mme Bertherat. A-t-elle des centres d'intérêt particuliers ?

Elle aime bien qu'on lui raconte des histoires.

Mme Bertherat. On peut faire des supports scolaires à partir des centres d'intérêt des enfants, des animaux, des personnages de dessins animés ou de bandes dessinées. Il faut chercher ce qui trouvera le plus d'écho chez l'enfant.

Pour les familles qui découvrent cette prise en charge, pouvez-vous nous préciser l'aspect financier ?

Mme Bertherat. Ce sont des séances en libéral, qui peuvent être financées par différentes aides (AAH, AEEH, PCH). Pour cela, il faut présenter un devis. Après, il ne doit pas y avoir de problème car les enfants atteints du syndrome de Dravet peuvent bénéficier de cette prise en charge.

J'ai une question sur les comportements difficiles. Notre fille a un comportement très différent quand ses grands-parents sont présents. Elle est très excitée et fait n'importe quoi.

Mme Bertherat. Il faut voir les antécédents. Est-elle tellement contente que ses grands-parents soient là qu'elle ne se contrôle plus ? Alors, il faudra travailler sur l'émotionnel. Est-elle habituée à ce qu'on lui donne quelque chose pour qu'elle se calme ? Alors, elle est très excitée pour avoir la récompense.

J'ai une question sur la régulation émotionnelle (frustration, joie, violence physique ou verbale). Par exemple, ma fille peut réagir très violemment quand je lui dis d'aller se coucher. Quelle piste pouvez-vous nous donner pour réguler ces réactions ?

Mme Bertherat. Savait-elle qu'elle devait aller se coucher (rires dans la salle...) ? Était-elle en train de faire une activité qu'elle aime bien ? Le time timer peut-être utile dans ces cas-là car il peut aider à l'anticipation d'une étape que l'enfant n'aime pas.

A propos de la persévération, ma fille est dans le transvasement. Dois-je laisser faire ? Empêcher ?

Mme Bertherat. Ne pourriez-vous pas faire de ce transvasement une activité à part entière, mais qui serait bien délimitée dans le temps ?

Ma fille, Fleur, a 12 ans. Elle a tendance à se mettre en colère dès qu'on veut lui faire arrêter une activité. Le time timer a bien aidé à faire accepter l'idée d'arrêter l'activité, car il permet d'anticiper.

Elodie évoque la théorie des intelligences multiples, créée par Howard Gardner, et qui propose que l'intelligence soit faite de 8 intelligences distinctes (linguistique, logico-mathématique, spatiale, intra et inter personnelle, corporelle, musicale, naturaliste).

4. Questions/réponses après la conférence du docteur Duforez, médecin du sport et du sommeil à L'Hôtel-Dieu, à Paris.

Notre enfant a un sommeil très perturbé. Est-ce qu'il serait bon de faire une étude de son sommeil ?

Dr Duforez. L'évaluation, ça rassure. Dans les cas de parasomnies, c'est-à-dire de sommeil très perturbé (somnambulisme, paralysie du sommeil, terreurs nocturnes, décalages des phases de sommeil...), c'est bon d'avoir une évaluation du sommeil dans un centre spécialisé. Je ne peux que vous encourager à vous mettre en relation avec un centre spécialisé dans le sommeil de l'enfant. Il en existe à Paris (Necker, Robert Debré), à Tours, Nice, Marseille.

Chacun est un type de dormeur particulier mais est-il possible de modifier en profondeur son type de sommeil (exemple : dormeur du soir) pour mieux cadrer avec le rythme de sommeil de son enfant ?

Dr Duforez. La composante génétique est là. Après, on a la capacité de modifier l'horloge biologique, ce que font les navigateurs. Mais il faut savoir qu'on ne peut le faire que pendant une certaine période. D'un point de vue pratique on peut, par des siestes, par la lumière, par l'alimentation, s'adapter à un environnement donné où on doit, par exemple, être réveillé de 2h à 5h du matin. Mais on ne peut pas décaler l'horloge biologique de manière intensive au-delà de 3 semaines à un mois. Il va donc falloir, concrètement, prévoir des périodes de récupération importante. On sait que les gens qui ont des horaires décalés présentent, au bout d'un certain temps, des problèmes de santé.

Quelle doit être la durée de la période de récupération ?

Dr Duforez. Au début, les gens récupèrent très vite sur 48h. Après, il faut voir en fonction de la saison car on dort moins l'été, à cause de la lumière. On considère qu'il faut 3 semaines pour que l'horloge biologique puisse bien se réguler. D'un point de vue pratique, je peux vous dire : préparez bien vos vacances !

Quand on enregistre le sommeil les tracés, d'une personne à l'autre, sont différents. Est-ce que ces tracés sont reproductibles ? Sont-ils, en quelque sorte, notre empreinte digitale ?

Dr Duforez. Oui. Mais il faut savoir que ces enregistrements, pour être significatifs, doivent être faits sur le long terme, 7 nuits de suite voire 15 nuits, maintenant qu'on dispose de nouveaux instruments de mesure connectés.

J'ai une question sur la mélatonine. On nous conseille souvent d'en donner à nos enfants.

Dr Duforez. La mélatonine est une hormone naturelle qui est sécrétée par la glande pinéale, dans le cerveau. Ce n'est pas une hormone du sommeil, contrairement à l'erreur qui est souvent faite. C'est l'hormone des rythmes, dont le sommeil fait partie. C'est un produit actif, donc ce n'est jamais anodin d'en consommer. Même si la mélatonine est jugée moins dangereuse que les somnifères ou les antidépresseurs, il y a des effets indésirables. A la Société Française de Recherche de la Médecine du Sommeil nous avons établi un consensus sur le traitement. La mélatonine peut être intéressante pour enclencher un rythme mais il y a une variabilité individuelle forte dans la réponse. La mélatonine a deux effets, le premier est un effet chronobiotique pour faciliter l'endormissement. Cette étude montre qu'il faut utiliser une dose faible, entre 0,5 et 1 mg, et qu'il faut donner le produit 2 à 3h avant le coucher. Si on donne des doses trop fortes, on a le second effet de la

mélatonine, l'effet soporifique. Les patients se sentent fatigués le lendemain, sans raison, c'est parce que la mélatonine a provoqué un effet de « débordement ». Il faut savoir aussi que la mélatonine passe par le foie et que cela peut potentialiser l'effet de certains médicaments (comme les anticoagulants). Enfin, qu'achetez-vous comme mélatonine ? Certaines sont à effet bref, en spray et d'autres à effet prolongé. Le Circadin (2 mg) à effet retard a eu son AMM.

La posologie pour le Circadin est-elle la même que pour la mélatonine ?

Dr Duforez. Oui. A donner 2 ou 3h avant le coucher. La mélatonine peut être donnée en préparation magistrale que les pharmaciens acceptent de faire.

Dans les stades du sommeil, y-a-t-il un stade durant lequel on est le plus vigilant ? Sachant qu'on doit intervenir la nuit au près des enfants, est-ce qu'il y a des moments où on aura plus de mal à se réveiller ?

Dr Duforez. En première partie de nuit, où on est en sommeil lent profond, ce sera difficile d'émerger. Des travaux de recherche actuels sembleraient montrer que le cerveau arrive à se programmer, c'est-à-dire qu'il va anticiper le fait qu'on pourra avoir un besoin d'intervenir. Il ne faut pas se dire : pourvu que je ne m'endorme pas, pourvu qu'il n'y ait pas de problème. Au contraire, il faut se dire il y aura telle ou telle chose. C'est ce que font les navigateurs et aussi les mères de famille. Le cerveau arrive à se programmer. Il y a un effet de filtre qui fait que les gens vont se réveiller plus facilement parce qu'ils ont anticipé le fait qu'ils vont pouvoir se réveiller. C'est ce qu'on appelle l'imagerie mentale.