

Pharmacologie clinique de la mélatonine : intérêt dans l'autisme

Clinical pharmacology of melatonin: interest in autistic disorder

S. Tordjman*, S. Kermarrec*, C. Fougerou-Leurent**, E. Bellissant**

La mélatonine est une hormone synthétisée directement à partir de la sérotonine dans la glande pinéale. Elle participe à l'instauration du sommeil et possède un rôle essentiel dans la régulation du rythme veille/sommeil. Son étude présente un intérêt particulier dans l'autisme, car des anomalies périphériques et centrales du système sérotoninergique y sont décrites.

L'autisme est défini par la classification américaine des troubles mentaux (DSM-IV-TR) et par l'OMS (CIM-10) comme un trouble précoce (survenant dès les 3 premières années de vie) et global du développement, avec altérations des interactions sociales, de la communication verbale et non verbale, et stéréotypies comportementales ou idéiques. À côté de l'hypersérotoninémie plaquettaire, perturbation biochimique rencontrée le plus souvent chez les enfants autistes, les anomalies du rythme circadien veille/sommeil – avec plus particulièrement une durée réduite du sommeil total, une augmentation du temps de latence d'endormissement et des réveils nocturnes et matinaux précoces – observées chez les enfants autistes suggèrent l'existence de pertur-

bations dans la sécrétion de mélatonine.

Cet article présente la pharmacologie de la mélatonine, la place de la mélatonine dans les troubles du développement de l'enfant, notamment les troubles autistiques, et les perspectives thérapeutiques qui en découlent.

Pharmacologie de la mélatonine

Biosynthèse et cycle nyctéméral

La mélatonine, ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine (*figure 1*), est la principale hormone sécrétée par la glande pinéale. Sa synthèse est réalisée à partir du tryptophane, converti par la tryptophane hydroxylase en 5-hydroxytryptophane, puis décarboxylé en séro-

* Service hospitalo-universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, centre hospitalier Guillaume-Régnier, Rennes; université de Rennes-1.

** Service de pharmacologie et centre d'investigation clinique Inserm 0203, CHU de Rennes; université de Rennes-1.

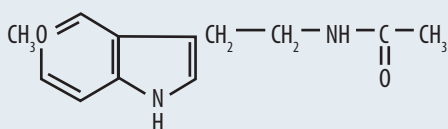


Figure 1. Structure chimique de la mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine).

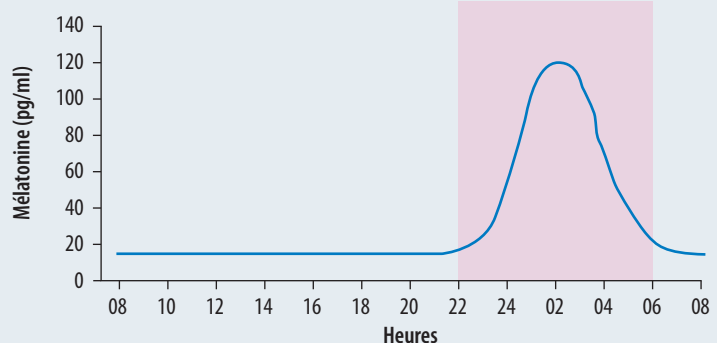


Figure 2. Profil circadien des concentrations de mélatonine plasmatique (la partie rose correspond à la période d'obscurité).

Résumé

Mots-clés

Autisme
Mélatonine
Rythme circadien
Sérotonine
Troubles du sommeil

La mélatonine est une neurohormone synthétisée à partir de la sérotonine dans la glande pinéale et qui favorise l'instauration du sommeil. Les anomalies centrales et périphériques du système sérotoninergique et du rythme veille/sommeil observées chez les enfants autistes suggèrent l'existence de perturbations dans la sécrétion de mélatonine. Cet article présente la pharmacologie de la mélatonine et les études de son utilisation dans les troubles du développement, notamment les troubles autistiques. Il ouvre des perspectives sur une meilleure compréhension de certains troubles autistiques cliniques (troubles du sommeil, troubles du comportement) et biologiques (anomalies du système sérotoninergique, dysfonctions immunologiques) et fait ressortir l'intérêt thérapeutique potentiel d'une administration orale de mélatonine aux patients présentant des troubles autistiques.

Summary

Melatonin is a neurohormone produced from serotonin in the pineal gland which promotes sleep. The alterations in central and peripheral serotonin neurobiology and in circadian sleep-wake rhythm observed in autistic disorder suggest abnormalities of melatonin secretion. This article presents the pharmacology of melatonin and the studies of its use in developmental disorders, especially in autistic disorder. It raises new perspectives on a better understanding of some clinical autistic (sleep and behavioral impairments) and biological (serotonergic and immunological abnormalities) disorders and highlights the possible therapeutic interest of an oral administration of melatonin in patients with autistic disorder.

Keywords

Autism
Circadian rhythm
Melatonin
Serotonin
Sleep problems

tonine. La transformation de la sérotonine en mélatonine est catalysée par 2 enzymes principalement situées dans la glande pinéale (1, 2). La sécrétion de mélatonine est stimulée par l'obscurité et inhibée par la lumière (figure 2, p. 109). Chez l'homme, elle débute rapidement après le coucher du soleil, atteint un pic en milieu de nuit (entre 2 et 4 h du matin) et diminue graduellement pendant la seconde moitié de la nuit (3). Les taux sériques de mélatonine varient considérablement avec l'âge : avant 3 mois, les enfants sécrètent très peu de mélatonine ; cette sécrétion augmente et devient circadienne chez l'enfant plus âgé, les pics de concentration nocturnes étant les plus élevés entre 1 et 3 ans, et diminuant graduellement par la suite (4).

Pharmacocinétique

En administration intraveineuse, la mélatonine est rapidement distribuée (demi-vie de 0,5 à 5,6 mn) et éliminée (5). En administration orale, le pic de concentration plasmatique de mélatonine survient dans les 60 minutes (6). La décroissance des concentrations plasmatiques est biphasique, les demi-vies des 2 phases étant respectivement de 2 et 20 minutes (7). La prise d'une dose usuelle (de 1 à 5 mg) permet d'atteindre des concentrations 10 à 100 fois plus fortes que celles du pic nocturne normal dans l'heure qui suit l'ingestion, avec un retour aux valeurs basales en 4 à 8 heures.

Une étude de biodisponibilité menée chez 4 volontaires sains de sexe masculin (8) a retrouvé un pic de mélatonine plasmatique variant de 2 à 39 nmol/l et une demi-vie d'élimination plasmatique de 47 ± 3 mn (moyenne \pm écart type) après administration orale d'une dose de 500 μ g. La biodisponibilité variait de 10 à 56 % (moyenne : 33 %).

La mélatonine est rapidement métabolisée, principalement dans le foie, par hydroxylation (en 6-hydroxy-mélatonine) puis, après association avec l'acide sulfurique ou glucuronique, est excrétée dans les urines. Le métabolite principal est la 6-sulfatoxy-mélatonine (6-SM), inactif, dont l'excrétion urinaire reflète les concentrations plasmatiques de mélatonine (9). Il existe une relation inverse entre la biodisponibilité de la mélatonine et l'AUC (Area

under Curve) des concentrations de 6-SM, la faible biodisponibilité s'expliquant par un important effet de premier passage hépatique (8).

Mécanismes d'action

La mélatonine induit ses effets via la stimulation de récepteurs membranaires. Deux types ont été identifiés : les sites ML1, de haute affinité, et les sites ML2, de faible affinité (10, 11). L'activation des récepteurs ML1, qui appartiennent à la famille des récepteurs couplés à des protéines G (12), entraîne l'inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase des cellules cibles. Deux sous-types du récepteur ML1 ont été décrits : Mel1a (ou MT1), retrouvé dans le *pars tuberalis* hypophysaire et dans le noyau supra-chiasmatique de l'hypothalamus (site anatomique de l'horloge circadienne [13]), et Mel1b (ou MT2), exprimé principalement dans la rétine et, de façon moindre, dans le cerveau. L'activation des récepteurs ML2 entraîne l'hydrolyse des phospho-inositides. Leur distribution est peu connue. La mélatonine a également une action intracellulaire, en se liant à la calmoduline cytosolique d'une part (14), et à 2 récepteurs de la famille des récepteurs nucléaires rétinoïdes Z d'autre part (15).

Les récepteurs de la mélatonine ont été retrouvés dans plusieurs régions du cerveau (16), ainsi que dans l'intestin (17), les ovaires (18) et les vaisseaux sanguins (19). Les récepteurs du système nerveux régulent probablement les rythmes circadiens. Les récepteurs situés en dehors du système nerveux sont susceptibles de réguler les fonctions reproductives, les récepteurs des tissus périphériques étant impliqués dans la régulation des fonctions cardiovasculaires et dans la température corporelle.

Formes pharmaceutiques

De nombreuses préparations de mélatonine sont disponibles, sous forme solide (comprimés ou capsules) ou liquide, à libération immédiate ou prolongée (LP), recommandées dans les troubles du sommeil et dans l'adaptation au décalage horaire. En France, seule une spécialité est commercialisée,

sous une forme à LP (Circadin® 2 mg LP), avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) en monothérapie pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire chez le patient de 55 ans ou plus. La posologie recommandée est de 2 mg/jour, 1 à 2 heures avant le coucher.

Effets de la mélatonine

La mélatonine régule les rythmes circadiens comme le rythme veille/sommeil, les rythmes neuro-endocriniens ou encore les cycles de la température corporelle (20-22). Elle serait également impliquée dans le développement précoce du fœtus, avec des effets directs sur le placenta, le développement neuronal et glial, et aurait un rôle ontogénique sur l'établissement des rythmes diurnes (23-25). La sécrétion de mélatonine dépend de synchroniseurs extérieurs (alternance lumière/obscurité, saisons). L'information lumineuse est transmise de la rétine à la glande pinéale à travers le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus. La synthèse et la sécrétion de mélatonine sont stimulées par l'obscurité et inhibées par la lumière (26). Cette hormone est sécrétée quasiment complètement pendant la période la plus obscure de la nuit (de 23 h à 3 h environ), avec un pic de sécrétion en milieu de nuit (vers 2 h) [3]. L'ingestion de mélatonine induit une fatigue, une somnolence, ainsi qu'une diminution de la latence d'endormissement, favorisant l'entrée dans le sommeil (22). Chez les enfants, on observe à 3 mois une stabilisation du rythme veille/sommeil, qui correspond au moment de la mise en place du rythme de sécrétion de la mélatonine (22). Des perturbations de la sécrétion de la glande pinéale ont été décrites dans certaines pathologies psychiatriques, tant en psychiatrie de l'enfant (*lire ci-dessous*) qu'en psychiatrie adulte, avec notamment une diminution de la sécrétion de mélatonine chez les patients manico-dépressifs ou schizophrènes (26).

Mélatonine et troubles du développement de l'enfant

Mélatonine et troubles du développement associés à une déficience intellectuelle

Les études s'intéressant à la sécrétion de mélatonine dans les pathologies infanto-juvéniles ont concerné plus particulièrement les enfants présentant des

troubles associés à une déficience intellectuelle. Chez 8 jeunes patients aveugles ayant un retard mental, L. Palm et al. (27) mettent en évidence des troubles du rythme veille/sommeil chez 7 d'entre eux, avec un pic de sécrétion nocturne de mélatonine urinaire ou sérique retardé. I.V. Zhdanova et al. (22), qui ont dosé la mélatonine sérique chez 13 enfants atteints du syndrome d'Angelman – maladie génétique caractérisée par un retard mental, des troubles du sommeil, une épilepsie et des troubles autistiques comme l'absence de langage –, observent chez ces enfants un pic de mélatonine moins élevé que chez des enfants normaux contrôles, et retrouvent également un retard de sécrétion nocturne de mélatonine chez 4 d'entre eux. On peut se demander si ces troubles du rythme circadien de sécrétion de la mélatonine ne sont pas présents dans toute pathologie associée à un retard mental. En effet, les troubles cognitifs pourraient entraîner une perturbation de la représentation de la temporalité et des troubles du sommeil qui, à plus ou moins long terme, retentiraient sur le rythme circadien de sécrétion de la mélatonine. Cependant, R.J. Reiter et al. (28) montrent qu'il n'y a aucune différence de l'excrétion de 6-SM dans le syndrome de Down, malgré les troubles du sommeil également rapportés chez les enfants.

Mélatonine et autisme

Les recherches sur la sécrétion circadienne de mélatonine dans l'autisme semblent d'autant plus intéressantes que des anomalies du rythme circadien du cortisol ont été décrites chez les enfants autistes (29). À ce jour, 7 études ont porté sur la production de mélatonine dans les troubles autistiques, soit en dosant ses taux sériques ou plasmatiques, soit en mesurant son excrétion urinaire ou celle de son principal métabolite, la 6-SM (30-36). Les premières études, bien que limitées par la petite taille des échantillons, ont toutes rapporté des anomalies de production de la mélatonine. Ainsi, E.R. Ritvo et al. (30), dont l'étude concernait 10 jeunes adultes autistes, ont montré une augmentation de la sécrétion diurne de mélatonine urinaire sans diminution de la sécrétion nocturne ; M. Zapella (31) a retrouvé une abolition de la différence circadienne de sécrétion de mélatonine chez un patient autiste âgé de 15 ans présentant un hypomélanome de Ito. I. Nir et al. (32), qui ont étudié le rythme circadien de la mélatonine plasmatique chez 10 jeunes hommes autistes, ont observé que le taux de mélatonine plasmatique

était plus élevé en journée et plus faible pendant la nuit que celui des sujets contrôles. Dans un groupe de 14 enfants autistes comparés à des enfants au développement normal, G. Kulman et al. (33) ont mis en évidence des concentrations moyennes de mélatonine sérique significativement plus basses, surtout pendant la nuit, avec des concentrations de mélatonine stables sur 24 heures, donc une abolition de la différence circadienne de sécrétion, pour 10 des 14 enfants et, pour les 4 autres, une élévation de la sécrétion diurne aboutissant à une inversion du rythme nyctéméral de la mélatonine. Il est remarquable de constater qu'aucun des patients autistes recrutés par cette équipe ne présentait un rythme circadien normal de sécrétion de mélatonine. Dans une étude plus récente (34), nous avons mis en évidence que l'excrétion nocturne de 6-SM était, d'une part, significativement diminuée chez 49 enfants et adolescents autistes comparés à 88 sujets contrôles, et d'autre part, corrélée négativement à la sévérité des troubles de la communication verbale et du jeu. Enfin, en 2008, J. Melke et al. (35) ont rapporté une baisse de la mélatonine plasmatique diurne dans un large groupe de 43 patients autistes ; en 2010, E.J. Mulder et al. (36) montraient une baisse de l'excrétion urinaire de 6-SM sur 24 heures chez 10 patients autistes.

Intérêt thérapeutique de la mélatonine

Les anomalies de sécrétion de la mélatonine décrites précédemment ont conduit à évaluer son intérêt dans le traitement des troubles du sommeil. L'administration de mélatonine le soir au coucher améliorerait les troubles du sommeil observés chez les jeunes aveugles (27) ou chez les enfants présentant un syndrome d'Angelman (22). Dans le cadre des troubles envahissants du développement, l'équipe de A.J. MacArthur s'est intéressée au traitement des troubles du sommeil dans le syndrome de Rett (37) et celle de J.P. Horrigan, au traitement de ces mêmes troubles dans le syndrome d'Asperger (38). Le traitement par la mélatonine diminue la latence d'endormissement, mais ne modifie pas le nombre de réveils nocturnes dans le syndrome de Rett, alors qu'il améliore les deux dans le syndrome d'Asperger. Quelques travaux réalisés dans l'autisme rapportent un effet thérapeutique de la mélatonine sur les troubles du sommeil observés chez les patients autistes, et ce avec très peu d'effets secondaires. Le problème est que ces recherches ont porté soit sur

un très petit nombre d'enfants autistes, soit sur des populations plus importantes d'enfants handicapés présentant des pathologies variées (autisme, cécité ou polyhandicap associé à un retard mental), sans que la spécificité des résultats par rapport à l'autisme soit précisée. A. Ishizaki et al. (39) ont étudié l'efficacité de la mélatonine donnée au coucher à 50 enfants et jeunes adultes atteints de troubles du développement (27 autistes, 20 déficitaires et 3 souffrant d'un handicap moteur et intellectuel sévère) associés à des perturbations du sommeil : 44 patients souffraient d'insomnies et 6 de troubles du rythme veille/sommeil. Les auteurs observent une amélioration des troubles du sommeil chez 42 patients, mais les résultats ne sont pas détaillés selon les pathologies. Les travaux de J.E. Jan et al. (40) et E. Hayashi et al. (41) ont chacun porté sur un seul cas d'autisme : un enfant de 6 ans pour la première étude, et un adolescent de 14 ans atteint d'un sévère retard mental pour la seconde. Ces 2 jeunes patients avaient des nuits fragmentées et irrégulières ; le traitement par mélatonine a permis d'augmenter la régularité de leur sommeil.

Conclusion

Les anomalies du système sérotoninergique et des troubles du rythme veille/sommeil rapportées chez les enfants autistes suggèrent l'existence de perturbations de la sécrétion de mélatonine dans l'autisme. À noter que les problèmes de sommeil ne sont pas spécifiques de l'autisme infantile, puisqu'on les retrouve également chez des enfants non autistes présentant un retard mental, notamment dans les autres troubles envahissants du développement ou encore dans le syndrome de Down. Cependant, les dosages de mélatonine réalisés dans les pathologies non autistiques associées à un retard mental mettent principalement en évidence un pic de sécrétion nocturne de mélatonine retardé, alors que, le plus souvent, on observe chez les patients autistes une diminution de la sécrétion nocturne de mélatonine. Il serait nécessaire de mesurer le rythme circadien de la mélatonine dans des populations plus importantes d'enfants autistes – la plupart des recherches portent sur quelques patients seulement – et chez des personnes autistes de haut niveau (QI > 100), de façon à différencier les anomalies entraînées par les troubles cognitifs relevant du retard mental d'une part, et les anomalies de sécrétion de la mélatonine qui seraient plus spécifiques de l'autisme d'autre part.

Il semble important également d'étudier les relations entre perturbations du rythme circadien de sécrétion de la mélatonine et sévérité des troubles autistiques (troubles de la communication et des interactions sociales, stéréotypies comportementales et idéiques). En effet, un dysfonctionnement de la glande pinéale pourrait jouer un rôle non seulement au niveau des troubles du sommeil des enfants autistes, mais peut-être aussi au niveau des mécanismes biologiques et psychopathologiques participant au syndrome autistique. Ainsi, certaines anomalies immunologiques présentes

chez les patients autistes, comme la diminution des lymphocytes T, pourraient s'expliquer par un hypofonctionnement de la glande pinéale.

Enfin, cette réflexion ouvre des perspectives, d'une part sur une meilleure compréhension de certains troubles autistiques cliniques (troubles du sommeil mais aussi troubles du comportement) et biologiques (anomalies du système sérotoninergique et dysfonctionnements immunologiques), et d'autre part, sur de possibles stratégies thérapeutiques à partir de l'administration orale de mélatonine aux patients autistes. ■

Références bibliographiques

- Axelrod J, Weissbach H. Enzymatic O-methylation of N-acetylserotonin to melatonin. *Science* 1960;131:1312.
- Coon SL, Roseboom PH, Baler R et al. Pineal serotonin N-acetyltransferase: expression cloning and molecular analysis. *Science* 1995;270:1681-3.
- Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997;336:186-95.
- Waldhauser F, Weissenbacher G, Frisch H, Zeitlhuber U, Waldhauser M, Wurtman RJ. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet* 1984;1:362-5.
- Iguchi H, Kato KI, Ibayashi H. Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1025-7.
- Waldhauser F, Saletu B, Trinchard-Lugan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. *Psychopharmacology (Berl)* 1990;100:222-6.
- Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9:11-24.
- Di WL, Kadva A, Johnston A, Silman R. Variable bioavailability of oral melatonin. *N Engl J Med* 1997;336:1028-9.
- Lynch HJ, Wurtman RJ, Moskowitz MA, Archer MC, Ho MH. Daily rhythm in human urinary melatonin. *Science* 1975;187:169-71.
- Morgan PJ, Barrett P, Howell HE, Helliwell R. Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem Int* 1994;24:101-46.
- Dubocovich ML. Melatonin receptors: are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:50-6.
- Ebisawa T, Karne S, Lerner MR, Reppert SM. Expression cloning of a high-affinity melatonin receptor from *Xenopus* dermal melanophores. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6133-7.
- Dubocovich ML, Benloucif S, Masana MI. Melatonin receptors in the mammalian suprachiasmatic nucleus. *Behav Brain Res* 1996;73:141-7.
- Benítez-King G, Antón-Tay F. Calmodulin mediates melatonin cytoskeletal effects. *Experientia* 1993;49:635-41.
- Becker-André M, Wiesenberg I, Schaeren-Wiemers N et al. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. *J Biol Chem* 1994;269:28531-4.
- Stankov B, Fraschini F, Reiter RJ. Melatonin binding sites in the central nervous system. *Brain Res Brain Res Rev* 1991;16:245-56.
- Lee PP, Pang SF. Melatonin and its receptors in the gastrointestinal tract. *Biol Signals* 1993;2:181-93.
- Yie SM, Niles LP, Younglai EV. Melatonin receptors on human granulosa cell membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1747-9.
- Viswanathan M, Laitinen JT, Saavedra JM. Expression of melatonin receptors in arteries involved in thermoregulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6200-3.
- Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science* 1974;184:1341-8.
- Dahlitz M, Alavarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991;337:1121-4.
- Zhdanova IV, Lynch HJ, Wurtman RJ. Melatonin: a sleep-promoting hormone. *Sleep* 1997;20:899-907.
- Kennaway DJ. Melatonin and development: physiology and pharmacology. *Semin Perinatol* 2000;24:258-66.
- Niles LP, Armstrong KJ, Rincón Castro LM et al. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT1 receptor with neuronal and glial markers. *BMC Neurosci* 2004;5:41.
- Iwasaki S, Nakazawa K, Sakai J et al. Melatonin as a local regulator of human placental function. *J Pineal Res* 2005;39:261-5.
- Touitou Y. La mélatonine : hormone et médicament. *CR Seances Soc Biol Fil* 1998;192:643-57.
- Palm L, Blennow G, Wetterberg L. Long-term melatonin treatment in blind children and young adults with circadian sleep-wake disturbances. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:319-25.
- Reiter RJ, Barlow-Walden L, Poeggeler B, Heiden SM, Clayton RJ. Twenty-four hour urinary excretion of 6-hydroxymelatonin sulfate in Down syndrome subjects. *J Pineal Res* 1996;20:45-50.
- Tordjman S, Anderson GM, McBride PA et al. Plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin hormone and cortisol in autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:705-15.
- Ritvo ER, Ritvo R, Yuliwer A, Brothers A, Freeman BJ, Plotkin S. Elevated daytime melatonin concentrations in autism: a pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1993;2:75-8.
- Zapella M. Autism and hypomelanosis of Ito in twins. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:826-32.
- Nir I, Meir D, Zilber N, Knobler H, Hadjez J, Lerner Y. Brief report: circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin, and cortisol levels in serum of young adults with autism. *J Autism Dev Disord* 1995;25:641-54.
- Kulman G, Lissoni P, Rovelli F, Roselli MG, Brivio F, Sequeri P. Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children. *Neuro Endocrinol Lett* 2000;21:31-4.
- Tordjman S, Anderson GM, Pichard N, Charbuy H, Touitou Y. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:134-8.
- Melke J, Goubran Botros H, Chaste P et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:90-8.
- Mulder EJ, Anderson GM, Kemperman RF, Oosterloo-Duinkerken A, Minderaa RB, Kema IP. Urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid, serotonin and 6-sulphatoxymelatonin in normoserotonemic and hyperserotonemic autistic individuals. *Neuropsychobiology* 2010;61:27-32.
- MacArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:186-92.
- Horrigan JP, Barnill LJ. More on melatonin. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1014.
- Ishizaki A, Sugama M, Takeuchi N. Usefulness of melatonin for developmental sleep and emotional/behaviour disorders: studies of melatonin trial on 50 patients with developmental disorders. *No To Hattatsu* 1999;31:428-37.
- Jan JE, Espezel H, Appleton RE. The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:97-107.
- Hayashi E. Effect of melatonin on sleep-wake rhythm: the sleep diary of an autistic male. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:383-4.