FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AVRIL 2021

La mélatonine chez les enfants souffrant d'insomnie ?

Les troubles du sommeil touchent aussi les enfants. **Une approche non médicamenteuse est la prise en charge de premier choix**. Les médicaments classiquement utilisés dans les troubles du sommeil (benzodiazépines, « Z-drugs ») sont formellement déconseillés. Quant à la phytothérapie, elle n'a pas fait l'objet d'études de bonne qualité.
L'**efficacité** de la mélatonine chez les enfants souffrant d'insomnie a surtout été étudiée chez des **enfants présentant des troubles neurodéveloppementaux**. Dans cette population, le traitement à la mélatonine améliore **à court terme** le temps d'endormissement et le temps de sommeil total, mais la **pertinence clinique du bénéfice obtenu n'est pas claire**. Il n'y a pas suffisamment de preuves pour conclure à l'efficacité de la mélatonine chez les enfants sans troubles neurodéveloppementaux.
Un traitement à la mélatonine **de courte durée** semble **sûr**, mais **on ignore le profil d'innocuité d'un traitement prolongé**. On s'inquiète d'un possible effet négatif de la mélatonine sur le développement (hormonal) des enfants.
En Belgique, **aucun médicament à base de mélatonine n'est autorisé chez l'enfant**. Toute prescription de mélatonine à des enfants est donc par définition une prescription « *off-label* ».
L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) déconseille l'utilisation de **compléments alimentaires** contenant de la mélatonine chez les enfants de moins de 12 ans, en se fondant sur le principe de précaution. Parce qu'ils sont en vente libre dans les pharmacies et les drogueries, ces compléments paraissent anodins. Or leur composition est incertaine et ils ne doivent pas répondre aux mêmes exigences de qualité que les médicaments.
Une **approche non médicamenteuse** est le traitement de premier choix chez tout enfant souffrant d'insomnie.
Lorsque l'on envisage d'initier un traitement à la mélatonine chez un enfant souffrant d'un trouble neurodéveloppemental et ne répondant pas à une prise en charge non médicamenteuse, il est recommandé de consulter un spécialiste.

La mélatonine

La mélatonine est une hormone produite naturellement par l'organisme, impliquée dans la régulation du rythme jour-nuit (rythme circadien) et la synchronisation du cycle veille-sommeil.

La mélatonine est une hormone naturelle sécrétée principalement par l'épiphyse (glande pinéale), qui participe au contrôle des rythmes circadiens et à la synchronisation du cycle veille-sommeil. La mélatonine serait également impliquée dans d'autres processus physiologiques (notamment neuro-endocriniens et cardio-vasculaires)[1], mais son impact sur ces processus n'est pas encore entièrement élucidé[2].
La production de la mélatonine est déclenchée en fonction du rythme circadien et régulée par la lumière[3]. La sécrétion de mélatonine augmente peu après la tombée de la nuit, atteint son maximum entre 2 et 4 heures du matin et diminue durant la seconde moitié de la nuit. C'est pourquoi l'hormone a également été associée à un effet hypnotique et à une propension accrue au sommeil[4,5].
Les enfants de moins de 3 mois produisent très peu de mélatonine. À partir de l'âge de 3 mois, la production augmente, puis diminue à nouveau après l'âge de trois ans[6].

Sur le marché belge, deux spécialités de mélatonine exogène sont disponibles avec le statut de **médicament** : une spécialité à libération prolongée (Circadin®) pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire chez des patients de 55 ans ou plus, et une spécialité à libération normale (Melatonin Pharma Nord®) pour le traitement du syndrome du décalage horaire chez l'adulte (voir Répertoire chapitre 10.1.3.). En 2019, un médicament à base de mélatonine a été autorisé par l'EMA chez l'enfant ; ce médicament n'est pas commercialisé en Belgique (situation au 10/02/21).

Depuis le 20 septembre 2019, un médicament à base de mélatonine a été autorisé au niveau européen, spécifiquement pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 18 ans présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis (SMS), lorsque les mesures d'hygiène du sommeil se sont révélées insuffisantes[7]. Ce médicament n'est pas commercialisé en Belgique à l'heure actuelle (situation au 10/02/21).

Outre ces deux médicaments, il existe de nombreux **compléments alimentaires** à base de mélatonine, en vente libre dans les pharmacies et les drogueries. La dose maximale autorisée de mélatonine dans les compléments alimentaires varie d'un pays à l'autre. En **Belgique**, l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) considère comme médicaments les produits oraux contenant 300 µg de mélatonine ou plus. Si les produits sont destinés à une absorption trans-mucosale dans la bouche et/ou le pharynx, ils sont considérés comme médicaments à partir de 200 µg (https://www.afmps.be/fr/humain/produits_particuliers/Zone_grise/avis). Selon les pays, les réglementations varient : en France par exemple, une dose plus élevée est autorisée dans les compléments alimentaires, tandis qu'au Danemark, la mélatonine est seulement commercialisée avec le statut de médicament, et aux États-Unis, il s'agit d'un complément alimentaire quelle que soit la dose[5,8].

La mélatonine chez les enfants souffrant d'insomnie ?

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les enfants qui souffrent de troubles neurodéveloppementaux tels que les troubles du spectre de l'autisme (TSA) et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Chez ces enfants, les symptômes peuvent être liés à des perturbations du rythme jour-nuit. La prise de stimulants tels que le méthylphénidate peut également être à l'origine des troubles du sommeil, ainsi qu'une activité cognitive trop soutenue dans la soirée (fait de se tracasser, usage tardif d'écrans,...)[9].
Tout comme chez l'adulte, la prise en charge de l'insomnie chez l'enfant est en premier lieu non médicamenteuse, incluant des techniques cognitivo-comportementales et se focalisant sur une bonne hygiène du sommeil. Si une telle prise en charge n'a pas un effet suffisant, l'ajustement du médicament stimulant peut éventuellement apporter une amélioration (ajuster la posologie ou opter pour un schéma d'administration différent, ou passer à un autre médicament)[5,6,10].

On ne dispose pas de chiffres belges concernant l'utilisation de la mélatonine. Dans une étude (2019) auprès de la population de Rotterdam, 6% des enfants de 11 ans déclarent avoir pris de la mélatonine au moins une fois par semaine au cours des six derniers mois. Moins de 10% de ces enfants ont un diagnostic de TDAH ou de trouble du spectre de l'autisme[11]. Les notifications spontanées d'effets indésirables à l'AFMPS suite à l'utilisation de mélatonine par des enfants (voir plus loin) laissent supposer qu'en Belgique aussi, la mélatonine est régulièrement utilisée dans cette tranche d'âge.

Efficacité

Il n'existe pas d'études randomisées, contrôlées par placebo, de bonne qualité sur l'efficacité de la mélatonine chez les enfants souffrant d'insomnie qui ne présentent pas de troubles du développement[5]. La plupart des études contrôlées par placebo ont été menées chez des enfants souffrant de troubles neurodéveloppementaux. La période de suivi dans ces études est courte (1 à 13 semaines) et les posologies évaluées divergent d'une étude à l'autre.

Selon quelques synthèses méthodiques[12,13] , le plus grand bénéfice est observé chez les enfants atteints d'un trouble du spectre de l'autisme : avec la mélatonine, par rapport au placebo, leur temps d'endormissement est réduit d'au moins 30 minutes, et leur temps de sommeil augmenté de trois quarts d'heure par nuit. La question de savoir si ces améliorations au niveau du sommeil se reflètent également dans le comportement diurne a été peu étudiée. Les résultats limités ne suggèrent aucun effet sur le comportement chez des enfants atteints de TDAH. Chez les enfants atteints d'un trouble du spectre de l'autisme, l'association de mélatonine avec une thérapie cognitivo-comportementale de courte durée donne les meilleurs résultats.

- *The Medical Letter* fait état d'une synthèse méthodique[12] de 19 RCT contrôlées par placebo (n=1021) menées chez des enfants (âge moyen de 6 à 10 ans) et des adolescents (âge moyen de 16 ans) souffrant d'insomnie. Dans plus de la moitié de ces études, seuls des enfants souffrant de troubles neurodéveloppementaux ont été inclus. La dose de mélatonine étudiée varie considérablement : 1 à 12 mg/j pour la mélatonine à libération normale ; 2 à 9 mg/j pour la mélatonine à libération prolongée. Les traitements duraient entre 1 à 13 semaines (durée médiane de 4 semaines).
  Le temps d'endormissement est réduit en médiane de 28 minutes, par rapport au placebo (17 études, fourchette de 11 à 51 minutes). Le temps de sommeil total est augmenté en médiane de 33 minutes, par rapport au placebo (16 études, fourchette de 14 à 68 minutes).
  L'effet est le plus important chez les enfants présentant un trouble du spectre de l'autisme : avec la mélatonine, par rapport au placebo, leur temps d'endormissement est réduit en médiane de 37 minutes, et leur temps de sommeil total augmenté en médiane de 48 minutes. Concernant l'effet sur le fonctionnement diurne et la qualité de vie (7 études), les résultats sont contradictoires.Cinq RCT, toutes de qualité moyenne, ont été menées chez des enfants sans troubles du développement. Les résultats suggèrent un meilleur effet avec la mélatonine sur le temps d'endormissement (bénéfice de 16 à 42 minutes en moyenne, par rapport au placebo) et le temps de sommeil total (bénéfice de 14 à 36 minutes en moyenne, par rapport au placebo), mais les études sont de trop petite taille (max. 55 participants) et trop hétérogènes pour pouvoir en tirer des conclusions.
- Une synthèse méthodique avec méta-analyse (13 études, n=682) incluant seulement des RCT menées chez des enfants souffrant de troubles neurodéveloppementaux[13] , constate un effet plus important avec la mélatonine (dose de 0,1-12mg) qu'avec le placebo sur le temps d'endormissement (bénéfice de 29 minutes en moyenne ; IC à 95% de 18 à 40 minutes) et le temps de sommeil total (bénéfice de 48 minutes en moyenne ; IC à 95% de 37 à 60 minutes), mais pas sur le nombre de réveils. Parmi les études menées chez des enfants souffrant de troubles neurodéveloppementaux en général ou d'un trouble du spectre autistique en particulier, 4 études mentionnent le critère d'évaluation « comportement » (selon l'avis des parents) et constatent un effet positif avec la mélatonine (aucun chiffre n'est rapporté). Dans les 3 études menées chez des enfants atteints de TDAH, on n'observe aucun effet sur le comportement (selon différentes échelles d'évaluation). Les données disponibles ne permettent pas d'analyse en sous-groupes en fonction de la posologie, de la durée du traitement ou de l'âge. D'après les auteurs de la méta-analyse, les preuves sont de qualité limitée, les résultats des différentes études étant hétérogènes et contradictoires.
- Un produit à base de mélatonine (en libération prolongée) a été enregistré au niveau européen pour les enfants atteints d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA) ou d'un syndrome de Smith-Magenis (SMS) ; ce produit n'est pas disponible en Belgique (situation au 10/2/21). L'enregistrement européen s'appuie sur une RCT en double aveugle, contrôlée par placebo, menée auprès de 125 enfants (la plupart atteints d'un TSA, seulement 4 avec un SMS) qui n'avaient pas répondu aux mesures non médicamenteuses et dont le sommeil ne s'était pas amélioré après une période de pré-inclusion sous placebo de 2 semaines. Après 13 semaines de traitement à la mélatonine, le temps de sommeil total moyen (critère d'évaluation primaire, environ 7,5 heures au début de l'étude) était augmenté de 51 minutes, contre 19 minutes avec le placebo (p=0,03)[14,15].
- Selon une étude randomisée de bonne qualité portant sur 160 enfants (4-10 ans) atteints d'un trouble du spectre de l'autisme et d'insomnie, une combinaison de mélatonine 3mg (à libération contrôlée) avec une brève thérapie cognitivo-comportementale donne les meilleurs résultats : chez 85% des enfants, le temps d'endormissement s'est amélioré après 12 semaines (temps d'endormissement ≤ 30 minutes ou au moins réduit de 50% par rapport au début de l'étude), contre 39% des enfants avec la mélatonine en monothérapie, 10% avec la thérapie cognitivo-comportementale seule et 0% avec le placebo[6,16].

Le moment optimal de la prise de mélatonine et la posologie optimale ne sont pas clairement établis[5]. Après administration orale, la biodisponibilité de la mélatonine est faible et variable[4].

Innocuité

Des études cliniques suggèrent que **l'utilisation à court terme** de la mélatonine chez les enfants est relativement sûre. Parmi les effets indésirables fréquemment rapportés, on compte notamment la somnolence diurne et des céphalées ; des cas d'énurésie, des vertiges, de la diarrhée et des éruptions cutanées ont également été rapportés[5,10,15].

- Selon la synthèse méthodique de McDonagh et al.[12] , les effets indésirables suivants sont plus fréquemment signalés avec la mélatonine qu'avec le placebo : fatigue/somnolence diurne et énurésie/mictions plus fréquentes le soir. Les effets indésirables graves étaient rares, correspondaient aux antécédents médicaux de l'enfant et ne sont pas considérés par les investigateurs comme étant liés au traitement.
- Dans les différentes RCT de la synthèse méthodique d'Abdelgadir et al.[13], on n'observe pas de différence statistiquement significative en termes d'effets indésirables entre la mélatonine et le placebo, mais aucune méta-analyse n'est possible à partir des données disponibles.
- Dans la RCT sur laquelle repose l'AMM européenne du médicament à base de mélatonine (en libération prolongée) destiné aux enfants atteints d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA) ou d'un syndrome de Smith-Magenis (SMS), des effets indésirables neurologiques sont fréquemment rapportés : ils se produisent deux fois plus souvent avec la mélatonine qu'avec le placebo (42% contre 22% des enfants), les principaux effets indésirables étant les céphalées (13% contre 6%) et la somnolence diurne (28% contre 11%)[15].

Selon l'AFMPS, l'utilisation de compléments alimentaires à base de mélatonine n'est pas recommandée pour les enfants de moins de 12 ans, par principe de précaution. Leur emballage doit donc comporter des avertissements appropriés et leur présentation ne doit pas cibler la consommation par ce groupe d'âge.
(https://www.afmps.be/fr/humain/produits_particuliers/Zone_grise/avis).

Les centres de pharmacovigilance ont reçu plusieurs notifications d'effets indésirables liés à l'utilisation de la mélatonine, aussi bien sous forme de médicament que sous forme de complément alimentaire[17,18].

- Entre 2009 et fin 2020, le Centre belge de pharmacovigilance (Division Vigilance de l'AFMPS) a reçu 41 notifications d'effets indésirables suspectés liés à l'utilisation de la mélatonine, dont deux concernaient des mineurs : un garçon de 9 ans ayant développé une hyperventilation, et un garçon de 16 ans présentant de la fatigue et des yeux rouges, dans les deux cas après avoir pris Circadin® (aucune information concernant un lien de causalité).
- Entre septembre 1997 et fin novembre 2019, le *Bijwerkingencentrum Lareb* néerlandais a reçu 181 plaintes suite à l'utilisation de la mélatonine, dont près de la moitié chez des enfants de moins de 10 ans. Des effets indésirables ont été signalés aussi bien avec les médicaments autorisés qu'avec des préparations réalisées en pharmacie et des produits vendus en grande surface, même avec des préparations à faible dose (0,1 à 0,5 mg). Diarrhée, céphalées et vertiges sont les effets les plus fréquemment notifiés. Sur les trois cas de convulsions rapportés chez des enfants, 1 cas (tranche d'âge 10-20 ans) n'avait aucun antécédent d'épilepsie connu[18].

L'**utilisation à long terme** n'est pas suffisamment documentée pour pouvoir en déterminer l'innocuité[10]. La production naturelle nocturne de mélatonine diminue au début de la puberté. L'administration de mélatonine exogène peut perturber le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Une utilisation à long terme pourrait donc avoir un effet négatif sur la production d'hormones sexuelles et sur la puberté. Ceci n'a pas fait l'objet d'études de bonne qualité. Les études disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions en raison d'un échantillon trop petit, des données incomplètes et des lacunes dans les échelles d'évaluation utilisées[1].

La mélatonine étant principalement métabolisée par le CYP1A2, il existe un risque d'interactions avec les inhibiteurs du CYP1A2 (p.ex. fluvoxamine, caféine) et les inducteurs du CYP1A2 (voir le Tableau Ic du Répertoire). L'utilisation de caféine a été associée à une augmentation des taux de mélatonine. Une sédation accrue peut être observée en cas de consommation concomitante d'alcool ou d'autres médicaments à effet sédatif[4,5] [voir aussi Folia d'avril 2019].

Une prudence particulière s'impose chez les enfants épileptiques, en raison d'un risque accru de convulsions. Chez les enfants atteints d'une maladie auto-immune, la mélatonine peut provoquer des exacerbations[19,20].
Toute suspicion d'effet indésirable avec la mélatonine peut être notifiée via www.notifieruneffetindesirable.be.

Qualité

Autre problème des compléments alimentaires : ils ne doivent pas répondre aux mêmes exigences de qualité que les médicaments [voir Folia d'avril 2011 Médicaments à base de plantes]. Dans une étude menée au Canada, un écart parfois important a été constaté entre la composition réelle des compléments alimentaires à base de mélatonine et celle qui est mentionnée sur l'emballage[5,21].

Une étude canadienne[21] a examiné 31 compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Les écarts entre la teneur réelle en mélatonine et la teneur indiquée sur l'emballage variaient entre -83% à +487%. Des différences considérables ont parfois été constatées entre les différents lots d'un même produit. Dans 8 produits, outre la mélatonine, on a également trouvé de la sérotonine (5-hydroxytryptamine), dont la teneur variait entre 1 à 75 µg.

Commentaire du CBIP

L'utilisation de la mélatonine pour traiter l'insomnie doit être remise en question, pas seulement chez l'adulte[4] [voir Répertoire 10.1.3.], mais chez l'enfant aussi, à plus forte raison. En Belgique, toute prescription d'un médicament à base de mélatonine chez un enfant est par définition une prescription « *off-label* ». Il convient d'être particulièrement prudent parce que l'on ne connait pas l'innocuité d'une utilisation à long terme ni les conséquences sur le développement (sexuel). Des études de bonne qualité sont nécessaires, autant chez l'enfant que chez l'adulte.

Parce qu'ils sont en vente libre dans les pharmacies et les drogueries, les compléments alimentaires paraissent anodins. Or leur composition ne correspond pas toujours à celle qui est indiquée sur l'emballage et ils ne doivent pas répondre aux mêmes exigences de qualité que les médicaments. Voilà un message important à transmettre aux adolescents et aux parents d'enfants souffrant de troubles du sommeil qui envisagent de prendre de la mélatonine ou qui en prennent déjà.

Lorsque l'on envisage d'initier un traitement à la mélatonine (en*« off-label* ») chez un enfant souffrant d'un trouble neurodéveloppemental et ne répondant pas à une prise en charge non médicamenteuse, il est recommandé de consulter un spécialiste. L'enfant doit être suivi de près, en étant particulièrement vigilant quant aux effets indésirables. Il convient de réévaluer régulièrement l'efficacité du traitement et la nécessité de le poursuivre. Les médicaments classiquement utilisés dans les troubles du sommeil (benzodiazépine, « Z-drug ») sont déconseillés en raison du risque de dépendance et du risque d'effets indésirables tels que somnolence diurne, réactions paradoxales et développement de tolérance. Il n'existe pas de preuves de bonne qualité sur la phytothérapie chez les enfants souffrant d'insomnie.

Sources

1 Boafo A, Greenham S, Alenezi S, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. Nature and Science of Sleep 2019;Volume 11:1-10.doi:10.2147/nss.S181365

2 NCCIH. Melatonin: What You Need To Know. https://www.nccih.nih.gov/health/melatonin-what-you-need-to-know (dernière consultation le 10/02/2021)

3 Knuistingh Neven A, Lucassen P, Bonsema K, et al. NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen (tweede herziening). Huisarts en Wetenschap 2014;57:352-61.

4 Stolk L. Geen melatonine bij primaire slaapstoornissen. Geneesmiddelenbulletin 2020;54:41-4.

5 Anonymous. Melatonin for Insomnia in Children. JAMA 2020;324:1559-60.doi:10.1001/jama.2020.12193

6 Anonymous. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders. Drug Ther Bull 2015;53:117-20.

7 EMA. EPAR-Assessment Report Slenyto®. EMA 2020. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/slenyto

8 Rédaction Prescrire. Mélatonine : bilan des notifications d'effets indésirables en France. La Revue Prescrire 2018;38:835-6.

9 Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, et al. Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. Curr Psychiatry Rep 2017;19:34.doi:10.1007/s11920-017-0782-x

10 Williams Buckley A, Hirtz D, Oskoui M, et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2020:10.1212/WNL.0000000000009033.doi:10.1212/WNL.0000000000009033

11 Koopman-Verhoeff ME, van den Dries MA, van Seters JJ, et al. Association of Sleep Problems and Melatonin Use in School-aged Children. JAMA Pediatr 2019;173:883-5.doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2084

12 McDonagh MS, Holmes R, Hsu F. Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review. Journal of Child Neurology 2019;34:237-47.doi:10.1177/0883073818821030

13 Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. Archives of Disease in Childhood 2018;103:1155-62.doi:10.1136/archdischild-2017-314181

14 Rédaction Prescrire. Mélatonine (Slenyto®) et troubles du sommeil chez des enfants autistes. La Revue Prescrire 2020;439:325-6.

15 Gringras P, Nir T, Breddy J, et al. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 2017;56:948-57.e4.doi:10.1016/j.jaac.2017.09.414

16 Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, et al. 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;21:700-9.doi:10.1111/j.1365-2869.2012.01021.x
17 ANSES. Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the consumption of food supplements containing melatonin. ANSES Opinion Request No 2016-SA-0209. ANSES 2018.
18 Bijwerkingencentrum Lareb. Overview of reports on adverse drug reactions of melatonin. Bijwerkingencentrum Lareb 2020.
19 Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl (dernière consultation le 10/02/2021)
20 SKP. Melatonine Pharma Nord®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP).
21 Erland LAE, Saxena PK. Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of Serotonin and Significant Variability of Melatonin Content. Journal of Clinical Sleep Medicine 2017;13:275-81.doi:10.5664/jcsm.6462

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.