

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 2 juin 2017
Par M^{elle} Margot VILLETTE**

La mélatonine : un somnifère naturel ?

Membres du jury :

Président : M. Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie à l'Université de Lille 2 et Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Assesseur : M. Patrick DURIEZ, Professeur de Physiologie à l'Université de Lille 2

Membre extérieur : M. Julien LAMBERT, Docteur en pharmacie, adjoint à Montigny-en-Ostrevent et pharmacien au Centre de Rééducation et Réadaptation Fonctionnelle de Fouquières-lès-Lens



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique

M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie

Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A M. le Professeur B. Gressier, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et pour la formation délivrée tout au long de mes études

A M. le Professeur P. Duriez, pour avoir accepté de diriger ce travail et l'intérêt accordé à mon sujet de thèse

A Julien, pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury

A M. Hette et son équipe, pour la qualité de la formation que j'ai reçue grâce à eux pendant toutes ces années à la pharmacie et lors de mes stages

A Anne-Charlotte et Mathieu pour la relecture de ma thèse

A ma famille

A mes parents, qui ont cru en moi et m'ont toujours soutenue dans mes moments de doute, je vous aime

A mes amis, à notre groupe de meufs de la fac, grâce à qui j'ai aujourd'hui des souvenirs inoubliables et qui ont rendu ces années d'études bien plus fun ! Que notre amitié perdure

Table des matières

INTRODUCTION	12
I. PREMIERE PARTIE : LA MELATONINE	13
A. Physiologie de la mélatonine	13
a. Introduction.....	13
b. Biosynthèse	14
c. Régulation de la biosynthèse	17
d. Pharmacocinétique	19
e. Catabolisme	19
f. Récepteurs mélatoninergiques	20
g. Toxicologie	21
h. Contre-indications.....	22
i. Interactions médicamenteuses	23
B. Utilisations de la mélatonine : applications thérapeutiques actuelles chez l'homme.....	24
a. Introduction.....	24
b. Utilisations de la mélatonine dans les troubles du rythme circadien.....	26
1. Syndrome de retard de phase.....	26
2. Syndrome d'avance de phase.....	26
3. Rythme veille-sommeil irrégulier	27
4. Syndrome hypernycthémeral ou en libre-cours.....	27
5. Syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires ou jet-lag...	28
6. Travail posté	29
c. Les désordres affectifs saisonniers	29
d. Autres effets soupçonnés de la mélatonine	30

II. DEUXIEME PARTIE : LES TROUBLES DU SOMMEIL	31
A. Physiologie du sommeil.....	31
a. Généralités.....	31
b. Mécanisme de l'endormissement.....	32
c. Les stades du sommeil.....	32
d. Rôles du sommeil.....	36
B. Les troubles du sommeil.....	37
a. Introduction.....	37
b. Les insomnies.....	37
1. Définition.....	37
2. Chiffres.....	38
3. Les types d'insomnies dans la population générale.....	38
4. Cas particulier : l'insomnie du sujet âgé.....	41
5. Critères diagnostiques de l'insomnie.....	44
c. Les hypersomnies centrales.....	45
III. TROISIEME PARTIE : LES EFFETS DE LA MELATONINE SUR LES INSOMNIES	47
A. Chez l'animal.....	47
B. Chez l'homme.....	48
a. Introduction.....	48
b. Etudes chez les enfants et les adolescents.....	48
c. Etudes chez les adultes.....	50
d. Etudes chez la population âgée.....	52
C. Médication à l'officine et conseils.....	53
a. Introduction.....	53
b. Réglementation de la mélatonine.....	54
c. Un médicament : Circadin®.....	55
d. Compléments alimentaires à base de mélatonine.....	56

e. Conseils à l'officine.....	59
1. Règles d'hygiène du sommeil et influence de la lumière.....	59
2. Conseils chez les enfants et adolescents.....	60
3. Conseils chez les adultes et les personnes âgées.....	62
CONCLUSION	67
BIBLIOGRAPHIE	68
ANNEXES	77
Annexe 1 : Classification internationale des troubles du sommeil de l'American Academy of Sleep Medicine (2005).....	77
Annexe 2 : HAS. Quelle place pour la mélatonine dans le traitement de l'insomnie ?	80
Annexe 3 : Agenda du sommeil.....	82

INTRODUCTION

Découverte dans les années 50, la mélatonine est une hormone naturelle produite par notre organisme. Sa sécrétion est influencée par l'alternance du jour et de la nuit, et par des facteurs de l'environnement. En raison de ses propriétés pharmacologiques, on lui prête de nombreuses propriétés, dont certaines sont encore à explorer, comme des effets antioxydants, oncostatiques, anti-âge, ou encore un rôle dans le système immunitaire.

Plus récemment, les recherches de plus en plus nombreuses sur cette molécule se sont centrées sur le potentiel pouvoir hypnotique de la mélatonine, surnommée « hormone du sommeil ». En effet, l'insomnie est un phénomène très répandu dans la population et on retrouve des troubles du sommeil à tout âge de la vie. L'insomnie touche près d'un quart des français, et plus particulièrement les femmes et les personnes âgées.

La mélatonine ayant un rôle certain dans la resynchronisation de notre horloge biologique, il est judicieux de se demander si cette hormone peut apporter un bénéfice dans l'insomnie, dans un pays qui demeure le premier consommateur de somnifères en Europe, et à une époque où on retrouve de plus en plus un désir de se soigner par des méthodes naturelles.

Son efficacité ayant été démontrée dans le traitement des syndromes de désynchronisations du rythme circadien, cette thèse a pour but de préciser la place que peut occuper un apport en mélatonine dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des insomnies, et de rappeler les conseils favorisant un sommeil de meilleure qualité.

I. PREMIERE PARTIE : LA MELATONINE

A. Physiologie de la mélatonine

a. Introduction

La mélatonine est une hormone naturelle qui a été découverte fortuitement en 1958 par Aaron B. Lerner à Yale University aux Etats-Unis. Menant des recherches sur le traitement du vitiligo, maladie dépigmentante de la peau, ce dernier a fait l'expérience d'administrer à ses patients malades un extrait d'épiphyse bovine en pensant obtenir un effet sur la pigmentation de la peau. Au lieu de cela, le Dr Lerner a rendu ses patients somnolents. Il identifia alors la substance responsable et la baptisa N-acétyl-5-méthoxytryptamine.

Cette hormone, dérivée de la sérotonine, est produite principalement dans la glande pinéale et est sécrétée la nuit, avec un pic vers 3 heures du matin (1). Elle suit un rythme circadien, commandé par les noyaux suprachiasmatiques, horloge biologique de notre organisme. Cette horloge fonctionne elle-même de façon rythmique, et elle est entraînée par les synchroniseurs de l'environnement.(3)

La glande pinéale est située à l'arrière du cerveau et appartient à l'épithalamus, sur le toit du troisième ventricule (Figure 1).

Surnommée hormone du sommeil, la mélatonine est l'hormone clé de la régulation de nos rythmes chronobiologiques, tels que les rythmes circadiens, et notamment des rythmes de température et de veille-sommeil, en indiquant à l'organisme sa position dans l'alternance jour-nuit et en lui permettant de s'adapter à son environnement. Sa sécrétion peut être perturbée par la lumière artificielle.

Il existe d'autres sources extrapinéales de sécrétion de la mélatonine, notamment dans la rétine, l'intestin, le foie, les reins, la cochlée, la thyroïde, et certaines cellules sanguines. (2)

La mélatonine est présente dans tous les fluides biologiques, y compris le liquide céphalo-rachidien, la salive, la bile, le liquide synovial, le liquide amniotique et le lait maternel. Dans plusieurs de ces fluides, les concentrations de mélatonine sont plus élevées que celles du sang. (4)

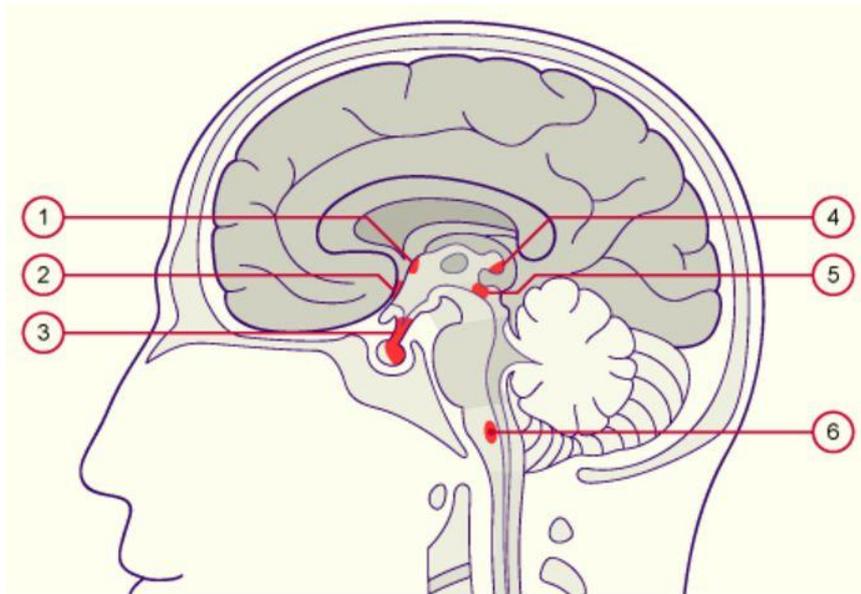


Figure 1. Coupe transversale de la boîte crânienne.

Légende : 1 : Organe subforéal ; 2 : Organe vasculaire de la lame terminale ; 3 : Neurohypophyse ; 4 : **Glande pinéale ou épiphyse** ; 5 : Organe subcommissural ;
6 : Area postrema. (5)

b. Biosynthèse

La mélatonine est essentiellement synthétisée dans les cellules de la glande pinéale, les pinéaloctes, à partir de son précurseur, le tryptophane. En l'absence d'un stockage intraépiphysaire après sa production, elle est directement libérée dans le sang veineux à travers la barrière hématoencéphalique, de façon passive et selon un rythme nyctéméral¹.(6,7)

La biosynthèse de la mélatonine se fait principalement la nuit et s'étale sur une dizaine d'heures.

Tout d'abord, le tryptophane est transformé en 5-hydroxytryptophane par la tryptophane hydroxylase, puis en sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine) par l'action d'une enzyme décarboxylase.

¹ Appelé aussi nyctémère, le cycle nyctéméral est un terme technique pour désigner une alternance d'un jour et d'une nuit correspondant à un cycle biologique de 24 heures.

Cette sérotonine subit une acétylation par l'arylalkylamine N-acétyl transférase (NAT) qui donne la N-acétylsérotonine, suivie d'une méthylation par l'hydroxy-indole-O-méthyltransférase pour donner la N-acétyl-5-méthoxytryptamine ou mélatonine (Figure 2). (2)

Après maturation pendant la première année de vie, la production de mélatonine atteint son meilleur niveau entre 3 et 6 ans, puis le pic nocturne diminue progressivement jusqu'à 80% pour atteindre les niveaux de l'âge adulte. En vieillissant, une calcification de la glande pinéale entrainerait une baisse de sécrétion de la mélatonine. (8)

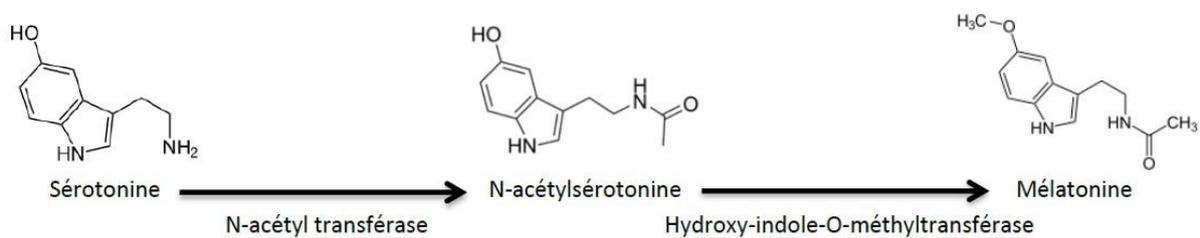


Figure 2. Biosynthèse de la mélatonine à partir de la sérotonine

Il faut savoir que la NAT est l'enzyme limitante dans la vitesse de synthèse de la mélatonine. Cette enzyme a une activité la nuit qui est jusqu'à 100 fois plus élevée que pendant la journée, d'où l'importante sécrétion de mélatonine nocturne.

Chez l'homme adulte, la production de mélatonine endogène nocturne est de 10 à 80 µg par nuit, et la concentration en mélatonine dans le sang est très variable ; elle s'étend de 50 à 200 pg/mL (9). La mélatonine a la particularité d'être à la fois hydrophile et lipophile, ce qui lui confère la possibilité de traverser différentes barrières cellulaires, notamment la barrière hémato-encéphalique après sa synthèse. (10). La $\frac{1}{2}$ vie de la mélatonine est de 30 minutes (11).

Il est intéressant de noter que la concentration plasmatique de mélatonine est très variable d'un individu à l'autre mais très reproductible chez un même individu d'un jour à l'autre (Figure 3), ce qui soulève une différence interindividuelle très importante.

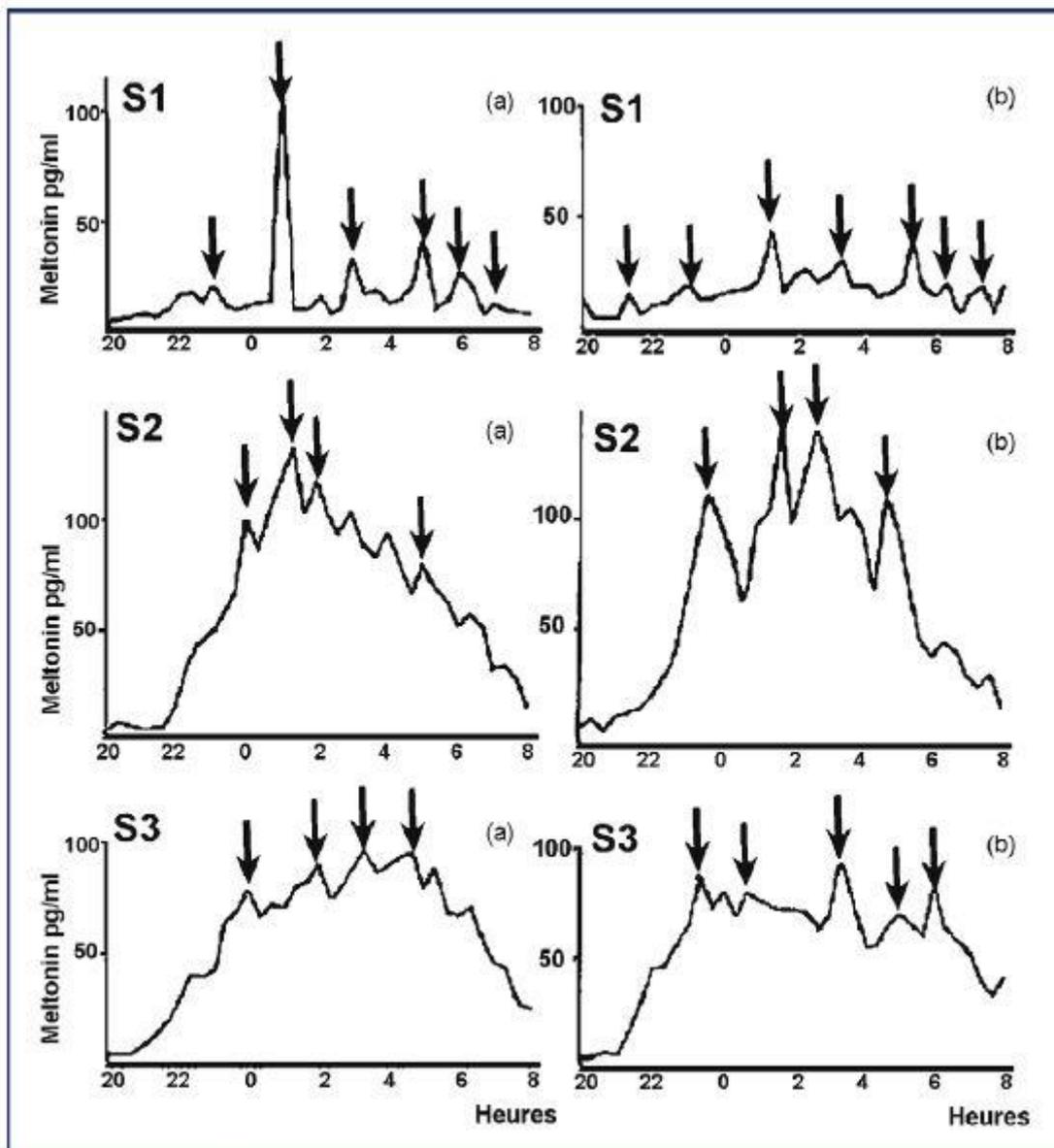


Figure 3. Dosage de la concentration plasmatique de la mélatonine chez 3 personnes (S1, S2, S3), à 2 jours différents (S1a-b, S2a-b, S3a-b). Les flèches indiquent les pics significatifs.

c. Régulation de la biosynthèse

(2,11,12)

La sécrétion de mélatonine est régulée par le système nerveux central au niveau des noyaux suprachiasmatiques (NSC), emplacement de l'horloge interne.

Lorsque la baisse de la luminosité est captée par la rétine, un message neuronal est envoyé des NSC vers des neurones produisant de la norépinéphrine. Cette dernière stimule les récepteurs β_1 -adrénergiques présents sur les pinéaloctes. Une cascade de réactions active alors l'enzyme clé de production de la mélatonine, la N-acétyltransférase.

La mélatonine sécrétée dans le sang transmettra l'information de la photopériode à toutes les structures possédant les récepteurs mélatoninergiques.

A l'inverse, la lumière inhibe la sécrétion de mélatonine si certaines conditions sont réunies : éclairage suffisant et prolongé à un horaire optimum, c'est-à-dire entre 2 et 4 heures du matin. En outre, la lumière bleue aura plus d'effet sur sa sécrétion tandis que la lumière rouge est sans effet. Effectivement, la lumière inhibe la transmission noradrénergique par hyperpolarisation de la voie rétino-hypothalamique.

L'effet de la lumière artificielle sur la courbe de sécrétion plasmatique de mélatonine montre que si on administre de la lumière une fois en pleine nuit, le taux de sécrétion chute brutalement (schéma a, figure 4). Puis la sécrétion reprend avec un pic décalé. Une administration de lumière le soir déplace le pic vers le matin (schéma b, figure 4) tandis qu'une administration le matin déplace le pic en soirée (schéma c, figure 4). Le profil plasmatique peut être rétréci si on administre la lumière le matin et le soir (schéma d, figure 4). (11)

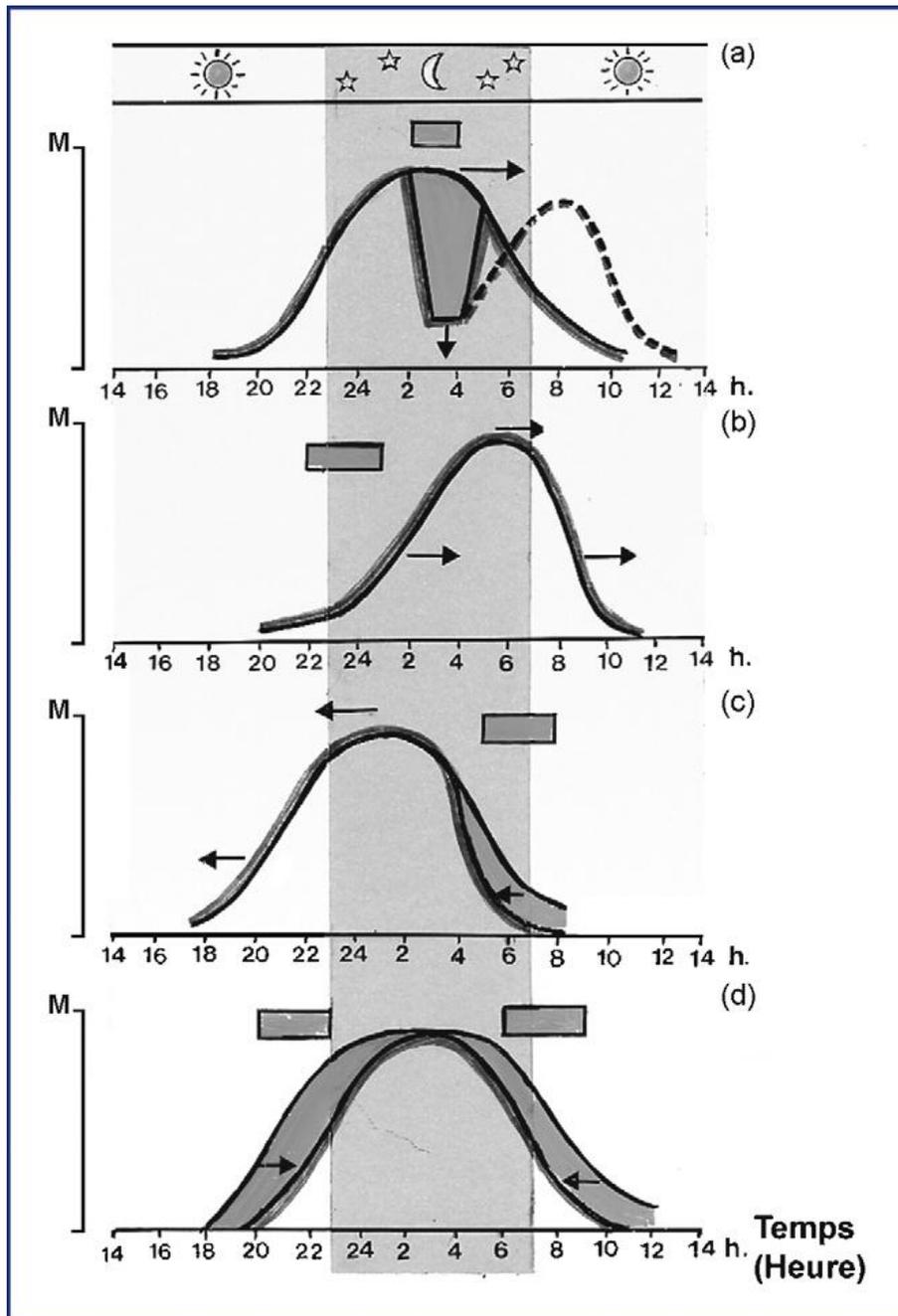


Figure 4. Effets de la lumière artificielle sur le profil plasmatique de mélatonine (11)

d. Pharmacocinétique

La variabilité interindividuelle étant très importante, les concentrations plasmatiques de mélatonine et sa demi-vie dépendent de plusieurs facteurs comme la dose d'administration, l'heure et le type de présentation galénique. L'absorption de la mélatonine par voie orale est complète chez l'adulte et peut être réduite de moitié chez la personne âgée.

Il existe un effet de premier passage hépatique important. Les préparations à libération prolongée seront préférées lorsque la sécrétion endogène est diminuée afin d'obtenir un pic sanguin plus faible et une concentration assez élevée sur une durée plus longue qu'avec des préparations à libération immédiate. (11)

La mélatonine sanguine se lie à 70% à l'albumine, et dans une moindre mesure à l'orosomucoïde. (9) La demi-vie d'absorption est de 0,4 heure et les taux augmentent dans le plasma au bout de 30 min à 3 heures. Il a été observé que les récepteurs à la mélatonine sont plus sensibles entre 17 et 20 heures. (2,13)

e. Catabolisme

La mélatonine circulante est métabolisée principalement dans le foie (85%) par hydroxylation de l'hormone en position 6 grâce à des enzymes appartenant au groupe du cytochrome P450, puis elle subit une sulfoconjugaison ou une glucoconjugaison. Une petite partie de la mélatonine est également dégradée dans le cerveau (15%).

Dans le foie, c'est le CYP1A2 qui métabolise essentiellement la mélatonine. Le CYP2C19 est impliqué de manière moins importante. (14) Ce métabolisme diminuerait avec l'âge.

On est en mesure de doser le métabolite urinaire principal qui est le sulfate de 6-hydroxymélatonine, et qui a une demi-vie de 20 minutes, par exemple pour aider au diagnostic de certaines pathologies.

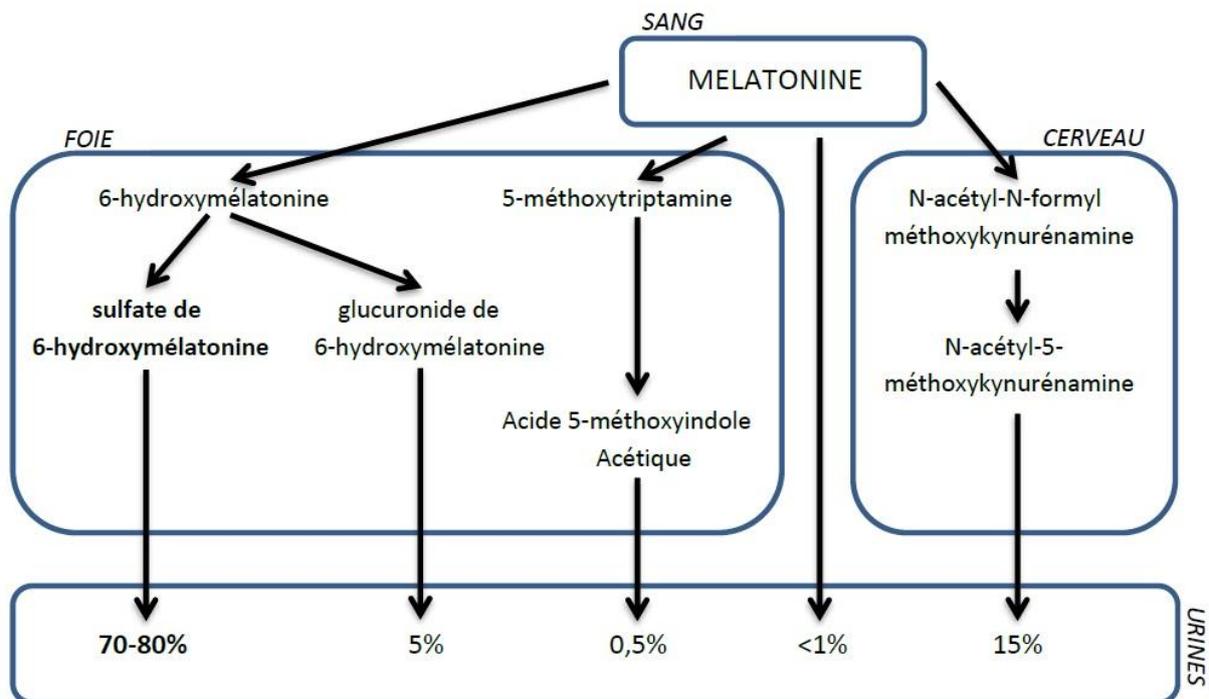


Figure 5. Métabolisme de la mélatonine dans l'organisme (1)

f. Récepteurs mélatoninergiques

(1,11,15,16)

L'action de la mélatonine s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs situés sur les membranes cellulaires. Leur modulation par la mélatonine varie en fonction de l'exposition des personnes à la lumière.

Les sites de liaison à la mélatonine dans l'organisme humain sont au nombre de 3 : MT1, MT2 et MT3. Les deux sous-types MT1 et MT2 sont des récepteurs couplés aux protéines G et appartiennent à un groupe de sites pharmacologiques de haute affinité, tandis que MT3 a été caractérisé comme enzyme participant à la protection contre le stress oxydatif, et appartient à un groupe de sites de basse affinité. Ces trois sous-types sont codés par des gènes localisés sur des chromosomes différents.

Chez l'homme, les récepteurs MT1 et MT2 sont retrouvés dans plusieurs structures nerveuses centrales dont les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, et la *pars tuberalis* de l'adénohypophyse. On sait actuellement que les récepteurs MT1 et MT2 ont de nombreuses localisations périphériques, telles que

le tractus gastro-intestinal, les poumons, la rate, le thymus, les reins, la prostate, les vaisseaux sanguins, les lymphocytes, les neutrophiles, le tissu adipeux et l'hippocampe, et dans d'autres structures non identifiées encore aujourd'hui.

g. Toxicologie

A ce jour, la toxicité de la mélatonine en supplémentation orale est mal connue. Néanmoins, des études ayant utilisé différentes posologies, notamment de 1 à 300 mg et de 1 g par jour pendant 30 jours n'ont pas entraîné d'effets secondaires négatifs. (10)

Une autre étude a évalué la toxicologie de la mélatonine à la dose de 10 mg/jour, administrée pendant 28 à 40 jours à des bénévoles, en double aveugle contre placebo. Plusieurs paramètres ont été mesurés, notamment des paramètres sanguins (sodium, potassium, protéines, albumine...) et des polysomnographies ont été réalisées. Cette étude a montré une réduction significative de la durée de la phase 1 du sommeil, sinon, aucune différence entre le groupe prenant de la mélatonine et le groupe prenant le placebo n'a été observée pour la dose de mélatonine utilisée et sur la période de temps définie dans l'étude (17).

Bien que son utilisation semble sûre, des effets secondaires ont pu être rapportés : somnolence (plutôt fréquent), douleurs abdominales (plutôt rare), nausées (rare), céphalées (rare), crise convulsive (rare, quelques cas décrits), troubles sexuels (à confirmer), diminution de la puissance masculine, hypofertilité masculine, hypothermie (à confirmer), hépatite auto-immune (à confirmer, un cas décrit à la suite de 2 semaines de traitement), gynécomastie (à confirmer, un cas chez un patient atteint d'une sclérose latérale amyotrophique, réversible à l'arrêt) (1).

Si la mélatonine ne paraît pas avoir d'effets secondaires importants confirmés en administration aiguë, la toxicité à très long terme n'est pas encore connue, et on peut imaginer de théoriques interactions possibles avec d'autres médicaments pris conjointement, sans pour autant avoir encore de preuve (2).

La majorité des études a été réalisée avec des préparations à libération immédiate à des doses souvent élevées, pour contrebalancer la cinétique d'élimination très rapide de mélatonine. Des effets non spécifiques ont pu être

observés, sûrement en conséquence d'une interaction de la mélatonine avec la plupart des systèmes de neuromédiateurs lors de son administration à fortes doses. Aucune intoxication aigüe n'a été rapportée pour le moment (11).

Une faible toxicité de doses élevées de mélatonine a été révélée dans une étude approfondie chez des rats (18), avec une dose maximale de 200 mg/kg par jour (soit 70000 fois les doses recommandées pour l'induction du sommeil). Ces quantités exceptionnellement élevées de mélatonine n'ont pas affecté leur gestation de façon notable. (4)

Finalement, des études précliniques et pharmacologiques spécifiques tenant compte du mécanisme d'action fondamental de la mélatonine, dont la biologie moléculaire, doivent être menées pour l'évaluation de la sécurité de l'utilisation de la mélatonine, et l'estimation des risques de cette neurohormone spécifique (19).

h. Contre-indications

En l'absence d'études spécifiques, et de données à long terme, on évitera l'administration de la mélatonine dans les cas suivants (1) :

- grossesse,
- allaitement,
- terrain atopique,
- maladie auto-immune,
- leucémies,
- lymphomes,
- cancers ovariens,
- troubles psychiatriques (troubles maniaques...).

i. Interactions médicamenteuses

(8,9,20,21)

La mélatonine étant essentiellement métabolisée par le CYP1A2, qui est aussi impliqué dans le métabolisme d'un certain nombre de molécules, il peut en résulter des interactions avec des substances qui vont modifier la biodisponibilité de la mélatonine.

La caféine, métabolisée par le CYP1A2, augmente de façon importante la biodisponibilité de la mélatonine, tandis que la cigarette, par le biais d'hydrocarbures aromatiques polycycliques, va diminuer la biodisponibilité d'un apport exogène de mélatonine en activant le CYP1A2 mais ne modifie pas la concentration de la production endogène.

Les β -bloquants sont fréquemment la cause d'insomnies. Cela peut s'expliquer par leur mode d'action. En effet, en se fixant sur les récepteurs β 1 adrénergiques, ils empêchent la norépinéphrine de se fixer à ces récepteurs et donc d'envoyer le signal permettant la production de mélatonine. De même, la clonidine, antihypertenseur d'action centrale, inhibe la sécrétion de mélatonine et cause des troubles du sommeil.

A l'inverse, d'autres médicaments comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase et les antidépresseurs tricycliques augmentent la disponibilité de certains neurotransmetteurs impliqués dans la cascade synaptique et sont susceptibles de renforcer la production de mélatonine.

B. Utilisations de la mélatonine : applications thérapeutiques actuelles chez l'homme

a. Introduction

(2,11,12,22–25)

La mélatonine est l'hormone fondamentale dans la régulation du rythme circadien. La lumière est également un facteur important du contrôle de l'horloge interne. De par ses propriétés pharmacologiques, la mélatonine est utile dans les phénomènes de désynchronisation, tels que le vieillissement, le travail posté, les syndromes du sommeil avec avance ou retard de phase, le décalage horaire...

Son intérêt s'explique par le fait qu'une administration exogène de mélatonine modifie sa sécrétion endogène selon une courbe de réponse de phase, et n'entraîne pas de phénomène de rétrocontrôle négatif comme classiquement en endocrinologie.

La mélatonine possède également des propriétés antioxydantes et oncostatiques, moins connues et qui restent à explorer.

Les troubles du sommeil apparaissent lorsque notre horloge biologique n'est plus en phase avec l'environnement, et alors une désynchronisation survient.

L'American Academy of Sleep a établi une classification internationale des troubles du sommeil. Ce qui nous intéresse plus particulièrement est la sous partie traitant des troubles des rythmes circadiens du sommeil. Cette dernière comprend principalement les syndromes de retard et d'avance de phase, le rythme veille-sommeil irrégulier, le libre-cours, le jet-lag, et le travail posté. La classification reconnaît aussi des troubles du rythme circadien secondaires à un problème médical ou encore par abus de drogues ou substances.

On utilise alors cette notion de courbe de réponse de phase pour avancer ou retarder l'horloge des sujets auxquels on administre la mélatonine, et ainsi remettre l'horloge à l'heure. L'heure critique d'administration est située vers 15 heures, où l'administration avant cette heure provoquera un retard de phase, tandis que

l'administration après 15 heures entrainera une avance de phase. Selon les indications, lumière et mélatonine sont utilisées seules ou en association et représentent à elles deux une thérapeutique majeure pour ajuster le fonctionnement de l'horloge interne.

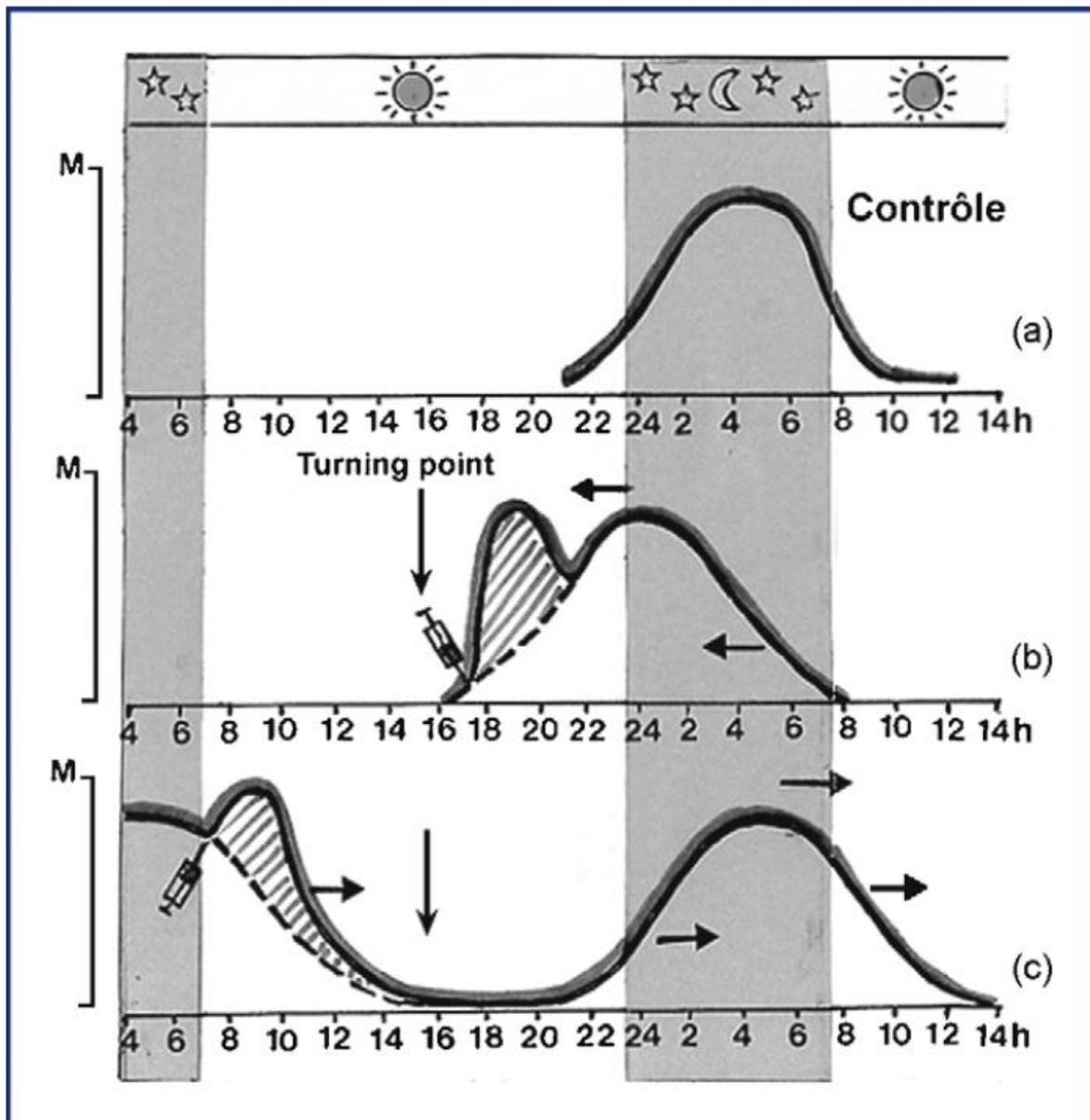


Figure 6. Schéma expliquant la courbe de réponse de phase après administration exogène de mélatonine. (11)

Témoin (a). Le profil plasmatique présente une avance de phase après administration l'après-midi ou le soir (b), un retard de phase après administration le matin ou à midi (c). L'heure critique (turning point) correspondant au changement de sens de la modification de la phase se situe vers 15h00.

b. Utilisations de la mélatonine dans les troubles du rythme circadien

1. Syndrome de retard de phase

Très fréquent, ce syndrome se caractérise par un endormissement tardif, et donc un réveil tardif. La phase est anormale par rapport aux horaires usuels, mais reste stable d'un jour à l'autre. C'est un syndrome très présent chez les adolescents. Ce décalage provoque une difficulté à s'endormir à une heure conventionnelle. Le sommeil arrive en effet vers 2 heures du matin. Qualité et quantité de sommeil sont maintenues si le réveil est naturel. Les personnes ont donc du mal à se coucher tôt, et ont de grandes difficultés à se lever le matin. Une mauvaise hygiène du sommeil est souvent en cause.

Le risque est une somnolence diurne si l'heure de coucher est tardive tandis que les horaires de lever sont « normaux » (contraintes sociales).

Pour ce trouble, l'association mélatonine et photothérapie est très bénéfique. Il est recommandé la prise d'une dose de 2 à 3 mg de mélatonine, d'une préparation à libération immédiate, environ 5 heures avant l'endormissement habituel. Un effet est obtenu au bout d'une quinzaine de jours, et la durée conseillée est de 4 semaines. Le bénéfice disparaîtra si une bonne hygiène du sommeil n'est pas suivie (11).

2. Syndrome d'avance de phase

C'est l'image en miroir du syndrome de retard de phase. Ce syndrome est moins fréquent. L'endormissement se présente très tôt en soirée, vers 17 – 18 heures.

Le réveil est prématuré, entre 2 et 5 heures du matin. Le syndrome d'avance de phase du sommeil est plus volontiers retrouvé chez les personnes âgées, et sa fréquence augmente avec l'âge.

Théoriquement, l'administration matinale de mélatonine est supposée créer un retard de phase, mais aucun résultat n'est validé dans la littérature, et il n'existe pas de consensus. On pourra conseiller 15 jours de photothérapie en fin d'après-midi pendant 2 heures, pour retarder l'endormissement de 2 à 3 heures.

3. Rythme veille-sommeil irrégulier

C'est l'un des troubles les plus rares parmi les troubles du rythme circadien. Il existe une désorganisation totale des cycles veille-sommeil par rapport au rythme nyctéméral.

Le rythme veille-sommeil irrégulier se rencontre en général dans les populations âgées vivant en institution. Le sommeil de ces personnes est morcelé en 3 ou plus épisodes de sommeil, de courte durée, répartis le jour comme la nuit. Il n'y a pas d'horaires fixes de sommeil. En réalité, ces morceaux de sommeil sont considérés comme des siestes, au nombre de 3 à 4 par jour, et sans période principale de sommeil.

Cette structure de sommeil s'associe aux bébés, qui font plusieurs siestes par jour. Mais les bébés ont une période principale de sommeil et dorment au moins 12 heures par jour.

Le nombre d'heures de sommeil gagné sur 24 heures est généralement égal à celui des personnes ayant une structure de sommeil normale. Mais le sommeil des personnes souffrant de ce trouble contient moins de phases de sommeil profond, qui sont nécessaires au processus naturel de régénération du corps. C'est un trouble qui peut conduire au développement de mauvaises habitudes alimentaires, des pertes de mémoire, et à d'autres symptômes causés par le manque de sommeil profond.

La majorité des personnes atteintes de ce trouble présente des lésions dans la région suprachiasmatique, où se situe donc notre horloge interne. Les origines lésionnelles sont multiples : dégénérative, traumatique, vasculaire ou tumorale.

4. Syndrome hypernyctéméral ou en libre-cours

Ce trouble est également appelé syndrome du cycle veille-sommeil différent de 24 heures.

Ce trouble concerne principalement les personnes totalement aveugles, dont l'horloge biologique n'est plus synchronisée avec une journée de 24 heures, ou très exceptionnellement des patients dont le système visuel est intact. Ces dernières ont alors un endormissement et un éveil qui présentent des retards progressifs et

successifs et elles finissent par être déphasées par rapport à l'heure locale. La période en libre-cours se situe autour de 25 heures. Lorsqu'elles essaient de maintenir la durée de leur sommeil aux heures de la nuit, elles souffrent d'épisodes périodiques d'insomnie, de tous les mois à tous les 6 mois.

On peut administrer une dose journalière de 0,5 mg de mélatonine pour entrainer l'horloge sur un rythme de 24 heures, supprimer la somnolence et les siestes diurnes.

5. Syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires ou jet-lag

(11)

Le jet-lag désigne l'ensemble des troubles liés à la désynchronisation des horloges biologiques après un vol en avion à travers au moins 3 fuseaux horaires.

L'horloge biologique circadienne du voyageur fonctionne encore à l'heure du fuseau horaire d'origine. Les symptômes sont le plus gênant lorsque la plus forte propension au sommeil, qui arrive pendant la nuit, est dérivée vers le milieu de la journée suivant le nouveau fuseau horaire. Le sommeil peut rester relativement bon durant la première journée après le voyage, mais il se dégradera ensuite durant quelques jours. La seconde partie de la nuit est généralement plus perturbée, qu'il s'agisse d'un vol vers l'est ou vers l'ouest.

Dans la prévention du jet-lag, on pourra définir des règles simples de prise de mélatonine en fonction du sens du vol :

- Pour un voyage vers l'Est : la resynchronisation s'effectue par une avance de phase. La première prise, de 2 à 3 mg, a lieu le jour du départ, à 22h00 – n, (n étant le nombre d'heures de fuseaux horaires à franchir, et 22h correspondant à l'heure de début de la sécrétion endogène), sans jamais en prendre avant 15h, sous peine d'absence d'effet ou de retard de phase. Puis, sur le lieu d'arrivée, la prise de mélatonine se fera au coucher pendant 4 à 5 jours consécutifs. Cet apport en mélatonine après un voyage transmériidien permet de corriger les symptômes du décalage horaire en environ 3 jours, alors qu'il

faut plus d'une semaine si l'on ne prend rien. Toutefois, la prise devra se faire au maximum à 15 heures (22h – 7) car sinon on risquerait l'inverse de ce qu'on attend, donc un retard de phase.

- Pour un voyage vers l'Ouest : la présynchronisation n'est pas indispensable. On conseillera la prise de mélatonine vers 22h à 23h de l'heure locale, pendant 4 à 5 jours.

6. Travail posté

Les travailleurs de soir ou de nuit doivent combattre le sommeil nocturne et dormir le jour. Ils sont alors comme dans un état chronique de décalage horaire. Chez ces travailleurs nocturnes, les profils de mélatonine sont hétérogènes, avec pour certaines personnes une tendance à décaler spontanément leur sécrétion vers la période de repos matinal.

La complication est le manque de sommeil qui augmente la difficulté de rester éveillé et vigilant durant la phase circadienne inversée pour le quart de nuit.

Chez les travailleurs nocturnes permanents, les profils de mélatonine sont hétérogènes, avec pour certaines personnes une tendance à décaler spontanément leur sécrétion vers la période de repos matinal. L'administration de lumière favorise ce décalage, conduisant à une amélioration des performances nocturnes et du sommeil de récupération diurne. Cette approche par la luminothérapie est à privilégier plutôt que l'administration de mélatonine pendant les temps de récupération.

c. Les désordres affectifs saisonniers

Sous nos latitudes, la baisse de la luminosité ambiante à partir de l'automne et au cours de l'hiver laisse parfois apparaître des symptômes dépressifs chez certaines personnes. A cette période, morosité, baisse d'énergie et changement d'humeur surviennent, puis s'estompent naturellement quand viennent le printemps et l'été. C'est le trouble affectif saisonnier (TAS), encore appelé dépression saisonnière. On retrouve également une hypersomnie, une hyperphagie et une envie accrue de glucides. L'hypothèse selon laquelle la mélatonine pourrait être en cause

s'explique par la baisse de luminosité en automne et en hiver, engendrant une production plus longue de la mélatonine chez les patients atteints de TAS.

Comme traitement, la luminothérapie reste celui de premier choix. En effet, malgré plusieurs années de recherche, l'origine du TAS reste inconnue, probablement car elle impliquerait plusieurs neurotransmetteurs ou hormones. (26,27)

d. Autres effets soupçonnés de la mélatonine

Plusieurs expérimentations ont montré le pouvoir antioxydant fort de la mélatonine (environ 2 fois plus puissant que celui de la vitamine E). Elle aurait la propriété d'augmenter la concentration de plusieurs enzymes anti-oxydantes, comme la superoxide dismutase, et exerce une action à travers la glutathion peroxydase. Grâce à sa structure amphiphile, elle exerce cette activité antioxydante dans les 2 milieux. Cette propriété est intéressante dans le cas de la neurodégénérescence où la mélatonine s'avère protectrice contre le stress oxydatif qui est une composante importante à l'origine de maladies cérébrales.(28)

D'autres mécanismes ont été identifiés, montrant que la mélatonine a une action antiproliférative, anticancéreuse, et des effets immunostimulants sur les réactions de défense de l'hôte. (29–32)

La mélatonine possède deux effets opposés sur le statut redox intracellulaire des cellules, ce qui lui confère une activité antiproliférative par sa propriété anti-oxydante, et une activité cytotoxique par sa propriété pro-oxydante. C'est par la voie NF-κB que l'hormone du sommeil exerce son action pro-oxydante, notamment dans les cellules gravement endommagées ou les cellules cancéreuses. La production transitoire d'espèces réactives de l'oxygène induite par la mélatonine dans plusieurs types de cancers provoque, via une diminution du rapport glutathion/glutathion disulfure, l'apoptose de ces cellules cancéreuses. (4,33,34)

II. DEUXIEME PARTIE : LES TROUBLES **DU SOMMEIL**

A. Physiologie du sommeil

a. Généralités

(35,36)

Le sommeil est un besoin vital et physiologique qui occupe en moyenne un tiers de la vie d'un être humain. Il est indispensable aussi bien sur le plan physique que psychique.

Lors de cet état, le corps passe par plusieurs étapes qui se suivent et s'enchainent.

Il y a d'abord une diminution de l'activité motrice, suivie d'une augmentation des seuils de réponse sensorielle, puis une facilitation de la mémorisation, et enfin une discontinuité de l'activité mentale.

Au niveau du corps, l'entrée en sommeil profond s'accompagne d'une diminution progressive des principales fonctions de l'organisme ; la respiration et le pouls ralentissent, la tension artérielle et le tonus musculaire diminuent, et la température corporelle est abaissée.

La description du déroulement d'une nuit de sommeil est récente et se situe vers la fin des années 50. Elle est caractérisée par l'alternance régulière d'une phase de sommeil lent (SL), de profondeur croissante (Stade I, II, III, IV) et d'une phase de sommeil paradoxal (SP) pendant laquelle se produisent les mouvements oculaires rapides.

Une nuit de sommeil comporte 4 à 5 cycles, chacun d'une durée de 90 minutes environ.

b. Mécanisme de l'endormissement

(37,38)

Le sommeil s'oppose à l'éveil. Du point de vue neurobiologique, il existe au moins cinq systèmes d'éveil interagissant entre eux. C'est leur mise en veille qui permettrait l'endormissement. Plusieurs structures intracérébrales envoient des projections au cortex et sont appelées le « réseau exécutif de l'éveil ». Il existerait un effet « seuil » de l'adénosine, produit du métabolisme neuronal, qui déclencherait le sommeil lorsque son niveau est trop haut et donc que l'éveil est trop prolongé.

Parallèlement à cela, l'activité des cellules de l'hypothalamus détermine l'horloge interne à une période fixe, légèrement supérieure à 24 heures. Cette horloge régule l'abaissement de la température corporelle qui va entraîner une diminution de la vigilance. De plus, la sécrétion de mélatonine favorise l'endormissement lorsque la rétine détecte une diminution de la luminosité.

c. Les stades du sommeil

(39–41)

La description des différents stades du sommeil a été possible grâce à la polysomnographie, qui correspond à l'enregistrement simultané des paramètres du sommeil qui sont l'électro-encéphalogramme (EEG), l'électro-oculogramme (EOG) et l'électromyogramme (EMG) et des paramètres végétatifs cardiorespiratoires et musculaires.

Chez l'adulte sain, on distingue trois états de veille et de sommeil : la veille, le sommeil lent, et le sommeil paradoxal.

Au cours d'une nuit, le sommeil paradoxal dure de plus en plus longtemps, jusqu'à prendre le pied sur le sommeil lent profond, surtout présent en début de nuit et qui tend à se raccourcir et à disparaître en fin de nuit. L'hypnogramme est la représentation graphique permettant de visualiser ces différentes phases au cours des cycles successifs durant une nuit de sommeil classique. Il indique l'activité cérébrale en fonction du temps.

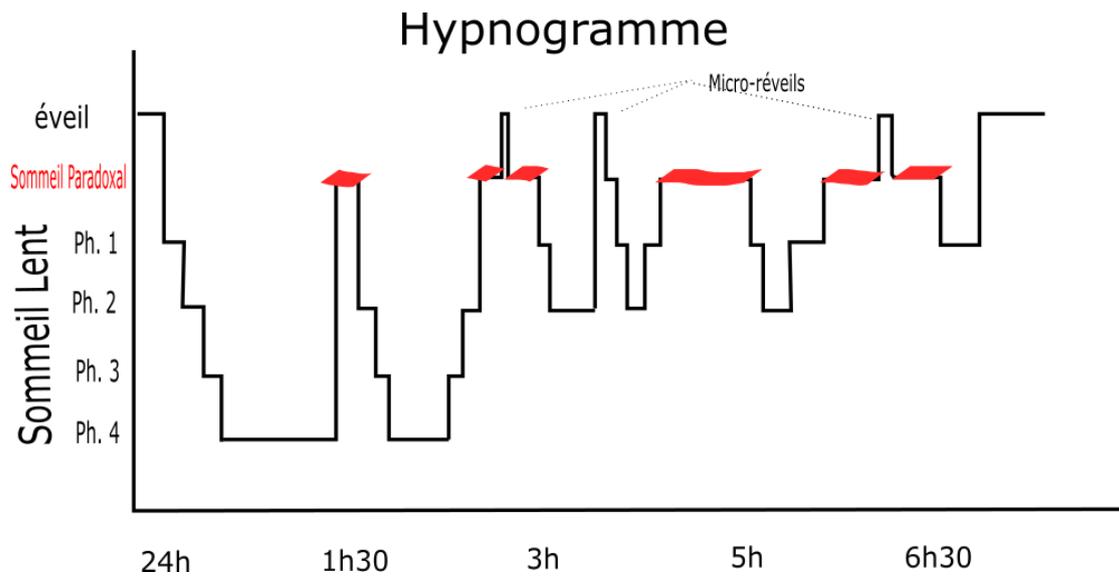


Figure 7. Hypnogramme montrant les différences d'activité cérébrale lors des cycles successifs d'une nuit de sommeil

- La **veille** se divise en 2 parties : la veille calme, et la veille active.

La veille active se caractérise par des mouvements des yeux et des paupières, yeux ouverts, avec une activité rapide et de bas voltage observée sur l'électro-encéphalogramme, tandis que la veille calme se caractérise par des yeux clos, un tonus musculaire, une absence de mouvements oculaires et une activité EEG de type alpha.

- Le **sommeil lent** se compose de 4 stades de profondeur croissante :
 - Stade 1 : c'est le moment de l'endormissement.

Il dure environ 20 minutes. Il peut être précédé de bâillements. On observe des mouvements oculaires lents, une diminution de la vigilance, du tonus musculaire et de la fréquence cardiaque. C'est un stade de transition entre l'éveil et le sommeil. On retrouve souvent sur l'EEG des ondes pointues localisées sur le vertex.

- Stade 2 : c'est le sommeil léger.

Ce stade représente environ la moitié du temps total de sommeil. Sur l'EEG, l'activité est mixte ; on observe des fuseaux rapides et des complexes K. Le tonus musculaire

est toujours présent mais il n'y a plus de mouvements oculaires. Le corps est encore très sensible aux stimuli extérieurs pouvant entraîner le réveil.

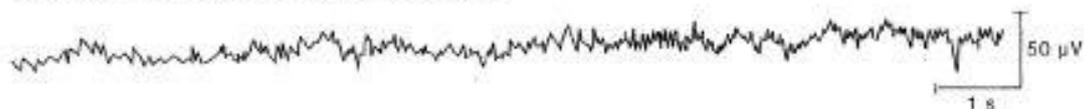
- Stade 3 et 4 : ces stades correspondent au **sommeil lent profond**, aussi appelé sommeil à ondes lentes.

Les ondes sont de type delta, et présentent une faible fréquence et une forte amplitude. Le tonus musculaire est très discret, il n'y a toujours pas de mouvements oculaires. Les signes vitaux ralentissent et se régularisent. Le sommeil lent profond est le stade le plus important du sommeil. Il représente au total environ 1h40 d'une nuit de sommeil.

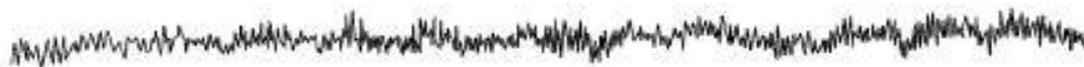
- **Le sommeil paradoxal**

Sur l'EEG, durant cette phase, on note que l'enregistrement de l'activité cérébrale est plus proche de celle de l'éveil que du sommeil lent, d'où ce « paradoxe ». L'activité électrique des yeux et du cerveau est importante. Il y a une atonie musculaire. C'est le stade propice aux rêves. Sa durée s'allonge au fur et à mesure des cycles pour être maximale en fin de nuit.

Veille, activité rapide et de bas voltage



Somnolence, ondes alpha de 8 à 12 cycles par seconde



Stade 1, ondes thêta de 3 à 7 cycles par seconde



Stade 2, présence de fuseaux rapides (*spindles*) de 12 à 14 cycles par seconde et de complexes K



Stades 3 et 4, ondes delta entre 1/2 et 2 cycles par seconde et d'une amplitude > à 75 µV



Sommeil paradoxal, activité électrique rapide de bas voltage associée à des ondes en «dents de scie»



Figure 8. Les différents états du sommeil. De haut en bas : veille ; somnolence ; stades 1, 2, 3 et 4 du sommeil lent ; sommeil paradoxal.

d. Rôles du sommeil

La structure du sommeil évolue avec l'âge. Ainsi, à la naissance, le sommeil occupe plus de la moitié de la journée, pour progressivement diminuer et se stabiliser pour occuper un peu moins d'un tiers de la journée d'un adulte. L'architecture du sommeil évolue également ; les cycles chez l'enfant contiennent plusieurs passages par le sommeil lent profond, notamment en début de nuit, tandis que chez la personne âgée, il n'y a quasiment plus de sommeil lent profond, le sommeil léger prédomine et les réveils nocturnes sont fréquents.

Les rôles du sommeil sont déduits des effets de sa privation. Son rôle primordial est de faciliter la mémorisation et d'ancrer les apprentissages. Au niveau génétique et moléculaire, il se produit une synthèse de protéines cérébrales, une modification de la plasticité au niveau des synapses neuronales, une circulation transmembranaire et une reconstruction des membranes cellulaires.(42)

Le sommeil lent a une fonction restauratrice et joue un rôle très important dans la croissance puisque c'est durant cette phase qu'est secrétée l'hormone de croissance. Cette substance permet le développement corporel, tonifie les muscles et renforce le sommeil. Elle aide à la fabrication des protéines et favorise la réparation des tissus. De plus, le sommeil lent contribue à améliorer la capacité de défense du système immunitaire.

Le sommeil paradoxal a un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation des informations. Durant cette phase, le cerveau est actif et sensible aux stimulations internes et externes, biologiquement et émotionnellement significatives pour le dormeur.(43)

B. Les troubles du sommeil

a. Introduction

Les pathologies du sommeil sont nombreuses et variées. Leur mécanisme n'est pas toujours connu mais derrière se cache soit un dysfonctionnement central des systèmes veille/sommeil ou circadien, soit la décompensation pendant le sommeil de réflexes normalement compensés en éveil (exemple : la respiration) soit l'action d'autres maladies empêchant la réalisation correcte du sommeil. (42)

Ces troubles du sommeil sont classés selon leur forme, leur durée ou leurs causes.

La classification internationale des troubles du sommeil de l'American Academy of Sleep Medicine distingue les dyssomnies des parasomnies (voir Annexe 1).

Les parasomnies correspondent à des désordres comportementaux survenant en marge du sommeil (terreurs nocturnes, somnambulisme, somniloquie...).

Nous nous intéresserons aux dyssomnies, qui rassemblent les troubles du sommeil consistant en une altération de la qualité et de la quantité de sommeil.

Les dyssomnies regroupent les insomnies, les hypersomnies centrales et les troubles du rythme circadien. Ces derniers ayant été évoqués dans le paragraphe B de la Partie I, nous nous pencherons davantage sur les insomnies et les hypersomnies.

b. Les insomnies

1. Définition

La Haute Autorité de Santé définit l'insomnie comme « le ressenti d'une insuffisance de l'installation ou du maintien du sommeil, ou d'une mauvaise qualité restauratrice, associée à des retentissements diurnes à l'état de veille : fatigue, perte de concentration, manque de mémoire, morosité ou irritabilité, erreurs dans la réalisation de tâches ».

L'insomnie est donc une plainte subjective d'un mauvais sommeil pouvant se traduire par des difficultés d'endormissement, des éveils nocturnes voire un réveil matinal trop précoce, ou encore la sensation d'un sommeil non reposant et non récupérateur. (44)

2. Chiffres

D'après une enquête de l'Inpes en France en 2010, 15,8% des 15-85 ans déclaraient des symptômes suggérant une insomnie chronique, avec une proportion plus importante chez les femmes (19,3%) que chez les hommes (11,9%).(45)

Chez les 15-30 ans, l'insomnie touche presque un quart des jeunes, et en majorité les jeunes femmes. Dans cette tranche d'âge, ils sont 28,9% à déclarer prendre régulièrement des hypnotiques et des somnifères. 25,2% de ces jeunes prennent d'autres produits tels que des antidépresseurs ou des antiépileptiques. Enfin, 20,8% d'entre eux se tournent vers les anxiolytiques, et 19,1% vers les produits de phytothérapie. (46)

Selon une étude menée chez plus de 9000 collégiens âgés de 11 à 15 ans, le temps de sommeil habituel diminue avec l'âge et devient très court à 15 ans : les enfants de 15 ans dorment en moyenne 1h30 de moins que les enfants de 11 ans. (47)

L'impact individuel, social et économique des insomnies dans la population étant élevé, le diagnostic du type d'insomnie sera bénéfique au traitement durable de celle-ci. De par la diversité des formes et causes d'insomnie, il est nécessaire de pouvoir se référer à un classement des types d'insomnies, grâce à des critères de recherche variés et précis.

3. Les types d'insomnies dans la population générale

L'insomnie peut survenir à tous les âges.

Chez les enfants et les adolescents, on retrouve majoritairement 2 types de troubles du sommeil de type insomnie ; le **syndrome de retard de phase** et **l'insomnie comportementale liée à l'endormissement** ou **liée aux limites**.

Le syndrome de retard de phase se définit par un endormissement tardif par rapport à l'heure souhaitée du coucher. Le temps d'endormissement dépasse 30 minutes. Le réveil matinal est souvent difficile. C'est un phénomène retrouvé fréquemment chez les adolescents.

Les enfants ayant une insomnie comportementale liée à l'endormissement sont dépendants des personnes qui s'en occupent et qui doivent respecter des conditions particulières avant qu'ils ne s'endorment. Ceux présentant une insomnie comportementale liée aux limites font souvent trainer les choses ou refusent de se coucher sans que la personne s'en occupant n'arrive à établir les limites convenables.

Dans ces 2 cas, les conditions optimales pour l'endormissement doivent être instaurées ou restaurées. C'est la première étape de prise en charge de tous les troubles du sommeil. Il faut installer une routine quotidienne incluant des heures de coucher et de lever régulières, un nombre d'heures de sommeil adapté à l'âge, un lieu de sommeil sombre et calme, éviter le fait d'avoir faim juste avant de se coucher, éviter la caféine, l'alcool, la nicotine. Pour favoriser la relaxation, il faut bannir la télévision, les ordinateurs et les jeux vidéo et encourager la lecture avant le coucher. (48)

Bien que toutes les conditions soient réunies, il faut parfois un peu de temps avant que le processus pour changer le comportement de l'enfant ne fonctionne. L'insomnie liée à l'endormissement répond bien en général à une bonne hygiène du sommeil. Cependant il peut subsister certains cas réfractaires, chez lesquels une approche pharmacologique peut être mise en place.

Dans la population adulte, outre les insomnies liées à la prise d'un traitement psychostimulant ou dues à des maladies, les différentes insomnies sans cause identifiée sont assez complexes à différencier. (49)

On notera en premier lieu les **insomnies par hygiène du sommeil inadéquate**. L'insomnie est caractérisée par une durée d'au moins 1 mois et est en rapport avec des horaires mal adaptés, des consommations ou des activités inappropriées par rapport au sommeil.

Un autre type d'insomnie concerne les **insomnies d'ajustement**, normalement occasionnelles, transitoires ou de court terme. Elles durent de quelques jours à 3 mois maximum, et surviennent suite à des événements stressants ou à des situations nouvelles générant un stress, parfois récidivantes. Les insomnies d'ajustement peuvent se chroniciser.

Il existe également des insomnies chroniques (durant au minimum 1 mois) sans comorbidité, dites primaires, qui sont :

- **L'insomnie psychophysiologique** : elle se caractérise par un conditionnement mental et physiologique qui s'oppose au sommeil, indépendamment de pathologies anxieuses ou dépressives. Elle peut être apprise ou conditionnée. C'est la 2^{ème} cause d'insomnie après les causes psychiatriques. Ce type d'insomnie fait intervenir un événement personnel initial, stressant, transitoire (séparation, deuil, maladie, déplacement, naissance d'un enfant), puis un auto entretien de l'insomnie à l'issue de ce stress par la prise d'hypnotique et/ou par conditionnement négatif vis-à-vis du sommeil, la crainte de ne pas s'endormir entretenant l'insomnie et l'hyperéveil qui caractérise ces patients. Il s'y ajoute une perte de la capacité de récupération homéostatique du sommeil. (42)
- **L'insomnie paradoxale** ou par mauvaise perception du sommeil. La qualité du sommeil n'est pas altérée. Seule la polysomnographie peut objectiver la réalité de mauvais sommeil.
- **L'insomnie idiopathique** : elle débute dans l'enfance, l'insomnie est permanente et stable. Elle serait due à un dérèglement du système veille/sommeil au niveau du cerveau. Il n'y a pas de cause clairement identifiée, ce qui rend le diagnostic long et difficile.

Il faudra être attentif et garder en tête qu'une insomnie d'ajustement peut évoluer vers la chronicité, et a contrario qu'une insomnie chronique (durant au minimum 1 mois) peut s'installer dès le premier mois. On ne peut donc pas se prononcer sur l'une ou l'autre en se basant uniquement sur la durée de la plainte de

mauvais sommeil. Le critère important pour l'insomnie d'ajustement reste la notion de facteur déclenchant, et le retour à la normale doit se faire après suppression de ce facteur.

En France, d'après l'enquête baromètre santé de l'Inpes en 2010, dans la population des 15 – 85 ans, les insomnies chroniques touchent principalement les personnes en souffrance psychique, les personnes en situation de précarité, les personnes subissant des violences (physiques, verbales, sexuelles), les personnes ayant eu un événement grave dans l'enfance et les personnes souffrant d'une maladie chronique.

La synchronisation de l'horloge biologique est la plus perturbée chez les jeunes adultes (la majorité des adultes décalant leurs horaires de coucher et de lever d'au moins 1 heure le week-end), les travailleurs de nuit, et les personnes âgées.

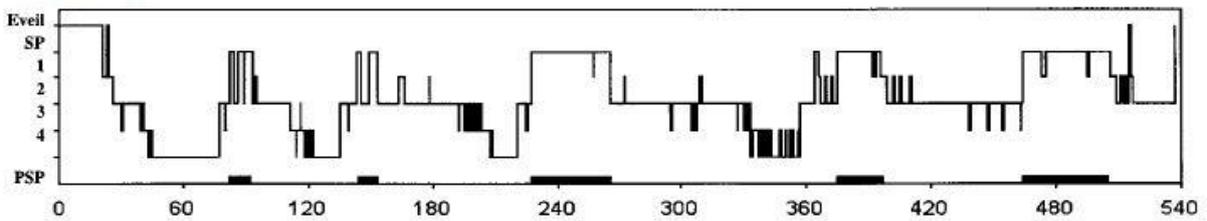
4. Cas particulier : l'insomnie du sujet âgé

Les problèmes d'insomnie sont très fréquents chez les personnes âgées. La prévalence de l'insomnie est de presque 50% chez les plus de 65 ans, et encore plus chez les personnes institutionnalisées.

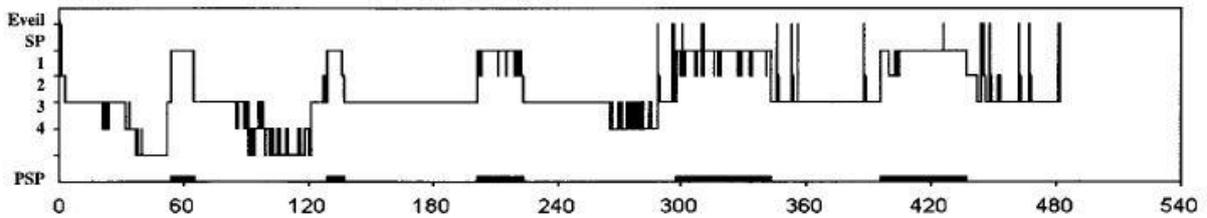
Des analyses ont montré qu'au cours du vieillissement, l'architecture du sommeil se modifie : la phase de sommeil léger augmente au détriment du sommeil profond et paradoxal, les éveils nocturnes sont plus fréquents, la capacité à rester endormi diminue. (2)

La figure 9 illustre ces changements en comparant la structure du sommeil entre l'adolescent, l'adulte et la personne âgée. L'hypnogramme de la personne âgée montre un sommeil profond qui se raréfie (disparaissant même quasiment après 70 ans), et qui est observé uniquement pendant la première période de la nuit de sommeil. On note également une fragmentation du sommeil avec des éveils très fréquents lors des phases de sommeil lent léger.

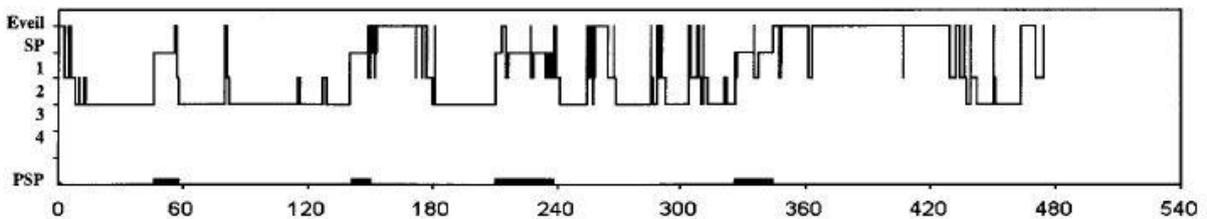
Adolescent



Adulte jeune



Personne âgée



Temps (mn)

Figure 9. Modifications de l'hypnogramme en fonction de l'âge. (SP : sommeil paradoxal ; PSP : période de sommeil paradoxale)

L'avance de phase des rythmes biologiques, dont le rythme veille-sommeil, est le phénomène le plus remarquable chez la population âgée. On observe ainsi très souvent un décalage du cycle veille-sommeil, entraînant un coucher et un lever précoces, ainsi qu'un sommeil plus fragmenté. Ce phénomène est d'autant plus marqué chez les femmes que chez les hommes.

Le mécanisme n'a pas encore été clairement identifié, mais on peut soupçonner parmi les facteurs favorisant cette avance de phase la calcification de la glande pinéale, la diminution de la sensibilité ou du nombre de récepteurs β -adrénergiques dans la membrane des pinéaloctes, ou encore une élimination plus rapide ou une diminution de l'activité de l'enzyme NAT.

Cela concorde avec la diminution de la sécrétion nocturne de mélatonine par la glande pinéale et la tendance à l'avance de phase observées chez la population âgée, et s'aggravant avec l'âge. (Figure 10) (50,51)

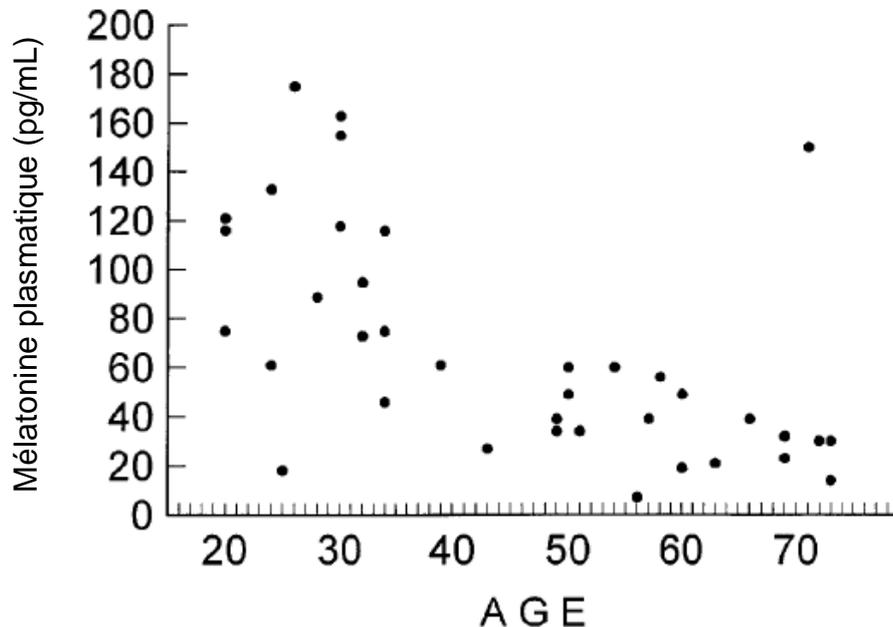


Figure 10. Pics endogènes de mélatonine plasmatique chez des sujets d'âges différents (n=36) (52)

Il a été observé que l'insomnie a une prédominance féminine quel que soit l'âge. Chez les femmes âgées, cette tendance s'interpréterait en partie par les modifications hormonales induites par la ménopause, dont la déficience en œstrogènes. (53)

Pour terminer, on distingue les modifications suivantes du sommeil avec l'âge :

- Diminution du temps de sommeil nocturne
- Augmentation de la latence d'endormissement
- Avance de phase : coucher et lever précoces
- Diminution du sommeil profond (stades 3 et 4)
- Diminution du sommeil de type REM
- Réduction du seuil entre sommeil et éveil
- Sommeil fragmenté avec de multiples réveils
- Sieste diurne

5. Critères diagnostiques de l'insomnie

(49)

Une investigation sera nécessaire si le patient se plaint d'une altération de sa qualité de vie. L'approche diagnostique doit être globale et prendre en compte l'histoire personnelle et l'environnement du patient.

On tiendra compte des principaux paramètres cliniques suivants :

- Le temps de latence de l'endormissement,
- La durée des éveils au cours de la nuit,
- Le nombre de ces éveils nocturnes,
- Le réveil matinal prématuré,
- Le temps total de sommeil,
- L'efficacité du sommeil,
- L'état diurne : fatigue, hypersensibilité diffuse, troubles de l'attention, irritabilité, performances psychomotrices altérées.

La démarche diagnostique prendra en compte les éléments suivants :

- Identification de la nature de la plainte, en considérant l'ensemble du cycle veille-sommeil des 24 heures (type, sévérité, temps passé au lit, répercussions diurnes...)
- Facteurs physiques de l'environnement, les rythmes de vie et de travail, les habitudes relatives au sommeil, les facteurs d'hyperstimulation, l'existence d'évènements déclenchants
- Symptômes évocateurs de troubles organiques du sommeil associés
- Pathologie associée, aiguë ou chronique (état douloureux, troubles anxieux/dépressifs, troubles somatiques)
- Usage de substances perturbant le sommeil (médicaments, psychostimulants, alcool, substances illicites)
- Croyances, représentations ou pensées parasites pouvant entraîner des conditionnements mentaux défavorables au sommeil.

Les critères diagnostiques généraux de l'insomnie sont :

- Le patient rapporte une ou plusieurs des plaintes suivantes :
 - Difficulté à s'endormir
 - Difficulté à rester endormi
 - Réveil trop précoce
 - Sommeil durablement non réparateur ou de mauvaise qualité
- Les difficultés ci-dessus surviennent en dépit d'opportunités et de circonstances adéquates pour dormir.
- Au moins un des symptômes diurnes suivants relatif au sommeil nocturne est rapporté par le patient :
 - Fatigue, méforme ;
 - Baisse d'attention, de concentration ou de mémoire ;
 - Dysfonctionnement social, professionnel ou mauvaise performance scolaire ;
 - Instabilité d'humeur, irritabilité ;
 - Somnolence diurne ;
 - Baisse de motivation, d'énergie ou d'initiative ;
 - Tendance aux erreurs, accidents de travail ou lors de la conduite automobile ;
 - Maux de tête, tension mentale et/ou symptômes intestinaux en réponse au manque de sommeil ;
 - Préoccupations et soucis à propos du sommeil.

c. Les hypersomnies centrales

Les hypersomnies se caractérisent par un excès de sommeil pouvant dépasser 10 heures dans certains cas, parfois une somnolence diurne mais souvent une difficulté à se lever le matin, et une fatigue pendant la journée.

Selon la classification internationale des pathologies du sommeil, il existe 8 catégories d'hypersomnies (42) :

- Narcolepsie avec et sans cataplexie
- Narcolepsie secondaire

- Hypersomnie récurrente
- Hypersomnie idiopathique à long sommeil
- Hypersomnie idiopathique à sommeil normal
- Syndrome d'insuffisance du sommeil
- Hypersomnie post-traumatique
- Hypersomnie par médicament/substance

Les hypersomnies sont rares. Des lésions neurologiques, des apnées du sommeil, ou encore un syndrome des jambes sans repos peuvent orienter le diagnostic, mais ce dernier est souvent très complexe à établir, notamment dans les hypersomnies idiopathiques. Le diagnostic se fera alors par exclusion des autres troubles et grâce à des examens complémentaires, toujours pour éliminer d'autres maladies.

L'hypersomnie se traite en général par des psychostimulants. (54)

III. TROISIEME PARTIE : LES EFFETS DE LA MELATONINE SUR LES INSOMNIES

A. Chez l'animal

La mélatonine, présente chez l'homme, l'est aussi chez la plupart des animaux et végétaux. Nous avons vu que chez les mammifères, cette hormone naturelle est synthétisée durant la nuit, que l'espèce soit diurne ou nocturne, et sa sécrétion est régulée par des enzymes photosensibles, en fonction de l'alternance du jour et de la nuit. (1,15,55)

Le rôle de la mélatonine chez les animaux dans la recherche est essentiellement axé sur la reproduction. Lorsque des scientifiques, au début du 20^e siècle, ont trouvé l'existence de tumeurs sur la glande pinéale de jeunes filles avec une puberté précoce, ils ont remarqué que la destruction de la glande par les tumeurs a empêché la production d'une hormone ayant une action antigonadotrope. En supprimant la sécrétion de cette hormone, la mélatonine, l'inhibition de la puberté était levée. (56)

Dans la nature, la fonction de reproduction des animaux est mise en sommeil sous l'effet de la perception de la photopériode (dans ce cas lorsque la durée du jour se réduit) et de l'alternance des saisons, afin d'éviter la naissance des jeunes à un moment défavorable de l'année pour leur survie. Ce qui n'est pas le cas chez l'homme.

Pour pallier à la variation saisonnière du cycle de reproduction, notamment des espèces bovines, ovines et caprines, il a été développé pour l'élevage industriel un implant à base de mélatonine. Ce produit vétérinaire a été commercialisé sous la dénomination Mélovine[®] (18 mg de mélatonine), et a obtenu son AMM en 1995.

B. Chez l'homme

a. Introduction

Les études concernant l'utilisation de la mélatonine dans les troubles du sommeil chez l'homme sont assez récentes, puisque la mélatonine est elle-même de découverte récente, ce qui pousse à la prudence dans la lecture des résultats, en raison d'une évaluation des effets de l'hormone chez l'homme uniquement sur le court terme pour l'instant.

Quoique prometteuse, la mélatonine n'est à ce jour retrouvée que dans un seul médicament en France, le Circadin[®], dont l'autorisation de mise sur le marché a été approuvée seulement chez le sujet de plus de 55 ans, et dont la durée de traitement doit être limitée dans le temps.

Un bon nombre d'études est en cours afin d'évaluer l'efficacité et la possibilité d'utiliser la mélatonine chez des sujets plus jeunes, pour traiter des troubles du sommeil, quelle que soit la cause tant que la mélatonine peut potentiellement apporter un bénéfice, et éviter ou retarder le recours à des traitements plus agressifs, tels que les benzodiazépines et apparentés. (57)

b. Etudes chez les enfants et les adolescents

D'après un rapport de 2006 sur le thème du sommeil provenant du Ministère de la Santé et des Solidarités, 75% des insomnies pédiatriques ont une cause comportementale. Elles sont essentiellement marquées par des troubles de l'initiation et du maintien du sommeil.(58)

Le premier travail étudiant la mélatonine dans la population pédiatrique a été rapporté en 1991, et a été mené chez des enfants ayant de sévères troubles neurodéveloppementaux (comme l'épilepsie par exemple) (14). A cette époque, les études réalisées avec des enfants comprenaient peu de sujets, étaient non contrôlées et surtout basées sur les évaluations subjectives des parents.

Toutefois, plusieurs études effectuées chez des enfants âgés de 3 à 15 ans ont montré que la prise de mélatonine en soirée avait avancé l'heure du coucher en

diminuant le temps d'endormissement et avait augmenté légèrement le temps de sommeil total. (14,48,59)

D'autres recherches chez les enfants ont suivi, afin de prouver l'intérêt de l'apport en mélatonine chez les enfants touchés par l'insomnie chronique due à un trouble du déficit de l'attention / hyperactivité. Chez ces malades, l'insomnie d'endormissement est caractérisée par un certain délai dans l'apparition du sommeil, dans le temps d'éveil et dans l'apparition de la sécrétion de mélatonine lors d'un faible éclairage. Une étude a été menée sur un temps moyen de 3,7 ans et l'âge des enfants au début de l'étude était d'environ 8 ans. Les résultats convergent vers l'amélioration de la latence d'endormissement chez environ 90% des patients. L'amélioration du comportement et de l'humeur est démontrée mais dans une moindre mesure (environ 65% des patients). En cas d'interruption du traitement, la rechute des troubles du sommeil est constatée.

Dans une revue regroupant 4 études, des enfants entre 6 et 14 ans se voyaient administrer entre 3 et 6 mg de mélatonine quelques heures avant le moment du coucher programmé. La plupart des études ont montré une amélioration du moment de l'endormissement (intervient entre 30min et 2h plus tôt), dans la latence d'endormissement (réduite d'environ 20min) et dans la durée du sommeil (30min à 1h de plus).

Dans toutes les études, sur le plan de l'efficacité et de la sécurité, la mélatonine était bien tolérée. Des effets indésirables pouvaient survenir mais restaient légers et transitoires (céphalées, étourdissements). (60,61)

Enfin, une étude de suivi s'est intéressée, en 2009, aux influences potentielles d'un traitement au long cours par la mélatonine sur la puberté, la santé mentale et la qualité du sommeil dans une population d'enfants de 6 à 12 ans, souffrant d'insomnie chronique d'endormissement plus de 4 nuits par semaine depuis au moins 1 an. Les résultats n'ont pas trouvé d'anomalie dans le développement de la puberté chez les enfants traités par rapport aux enfants du groupe contrôle. Une dizaine d'enfants a même stoppé le traitement du fait de la disparition de l'insomnie. (62)

A ce jour, il n'existe pas d'étude concluante pour appuyer l'utilisation de la mélatonine chez les moins de 2 ans.

c. Etudes chez les adultes

La mélatonine est depuis quelques temps la cible de recherches dans le but de révéler une activité hypnotique : une revue a rassemblé des conclusions de plusieurs études et a observé plusieurs points (52,63) :

- La mélatonine peut favoriser le sommeil chez l'homme sain et dans d'autres espèces animales diurnes si elle est administrée pendant les heures habituelles d'éveil. Elle peut améliorer le sommeil nocturne chez les individus insomniaques mais n'altère pas le sommeil chez les individus sains.
- Cette neurohormone peut faciliter les effets des médicaments hypnotiques, et ainsi réduire la dose de ces derniers et faciliter le sevrage.
- La dose-dépendance de l'effet de la mélatonine sur le sommeil est entre la dose physiologique et infra-physiologique, soit 50 à 200 pg/mL dans le plasma sanguin. L'augmentation de cette dose de mélatonine ne va pas augmenter son efficacité mais peut causer des effets indésirables, comme par exemple des modifications du rythme circadien.
- L'efficacité de la mélatonine pour promouvoir le sommeil d'un individu dépend de la mélatonine en circulation, et de la sensibilité individuelle des sujets récepteurs à la mélatonine. La sensibilité à l'hormone peut diminuer avec l'âge et à la suite de maladies neurodégénératives.
- La mélatonine affecte le sommeil via des récepteurs spécifiques à la mélatonine, probablement MT1, et via la voie de signalisation AMPc dépendante. Il reste à élucider si c'est la réponse d'une cible physiologique particulière ou s'il s'agit d'une réponse combinée de différents organes et tissus qui provoque le comportement qui est appelé « effet favorisant de la mélatonine sur le sommeil ».

On peut souligner que les effets de la mélatonine sur le comportement et le sommeil sont différents de ceux induits par les hypnotiques communs. La mélatonine conduirait à un état comportemental qui amènerait à une forme de « veille

tranquille », contrairement aux hypnotiques à proprement parler qui provoquent une envie incontrôlable de s'endormir et perturbent les performances cognitives. Cette augmentation de la propension et de l'initiation du sommeil chez l'homme est généralement retrouvée dans la plupart des études sur les propriétés soporifiques de la mélatonine. Il a été également montré que la mélatonine n'altère pas l'architecture du sommeil normal et ne provoque pas de perte de conscience involontaire, ce qui est intéressant face aux hypnotiques communs.(64–66)

Concernant les doses à administrer, il ressort des nombreuses recherches qu'il est difficile de se prononcer sur un dosage unique et fixe chez toutes les populations (quels que soient l'âge, le sexe ou le trouble du sommeil), mais il apparaît qu'il faut apporter une dose exogène augmentant la concentration plasmatique de mélatonine dans l'intervalle de concentrations physiologiques (50 – 200 pg/mL) ou supraphysiologiques pour obtenir un impact sur le sommeil. En effet, selon les études, des échelles de doses allant de 0,3 mg à 10 mg (voir plus) ont souvent été employées, et on a constaté que l'efficacité de la mélatonine ne diffère pas significativement entre les doses physiologiques et pharmacologiques. C'est-à-dire que quel que soit l'apport exogène dans cet intervalle de doses, il produit des effets d'une amplitude similaire. Lorsque des doses extrêmement élevées ont été employées, aucune anomalie de comportement n'a été rapportée, mais aucune augmentation d'efficacité n'a été démontrée.

Cela suggère que la dose-dépendance des effets de la mélatonine sur le sommeil est soit confinée à un intervalle étroit de doses plutôt faibles et sature à la concentration physiologique de l'hormone, soit elle peut refléter un phénomène de seuil. Cela complique alors le raisonnement car ça signifierait que chaque individu serait sensible à une concentration spécifique de mélatonine dans la gamme physiologique, sans qu'une concentration plus élevée n'entraîne d'augmentation de l'efficacité de la mélatonine. Il pourrait également y avoir des sujets insensibles à la mélatonine exogène, qui sont alors qualifiés de « non répondeurs ». Cette remarque pourrait s'expliquer par une variation dans la sensibilité des récepteurs à la mélatonine d'un individu et/ou une saturation de ces récepteurs lorsque la concentration quasi physiologique de l'hormone est atteinte.

Les concentrations physiologiques de mélatonine (obtenues soit par ingestion diurne, soit par production endogène) ne sont donc pas un signal impératif menant au sommeil, mais plutôt un promoteur doux entraînant une relaxation générale et une sédation légère, si les conditions sont favorables, pour faciliter de manière significative l'endormissement, et réduire la latence d'apparition du sommeil. (67–69)

De plus, la motivation adéquate chez un individu ou l'adoption d'une position verticale peut lui permettre de surmonter la sensation de somnolence accrue, et être à la fois alerte et productif pendant un certain temps. (13,52)

En 2010, une méta-analyse a réuni les résultats de 5 essais rassemblant 91 adultes et 4 essais rassemblant 226 enfants. Ces épreuves portées sur le syndrome de retard de phase ont prouvé que l'administration orale de mélatonine a permis d'avancer le début de la sécrétion de mélatonine endogène d'un peu plus d'1 heure, et l'apparition du sommeil de plus de 30 minutes. L'apport de mélatonine a également diminué la latence d'endormissement de 23 minutes. Il n'y a pas eu de changement significatif dans l'heure de réveil ni dans le temps de sommeil total. (70)

d. Etudes chez la population âgée

Comme mentionné plus haut, l'incidence de l'insomnie augmente avec l'âge, touchant près de la moitié des personnes âgées, et les troubles du sommeil sont plus volontairement retrouvés chez les femmes.

Une étude restreinte sur un groupe de 30 sujets de plus de 50 ans prouve pour la première fois, en 2001, que l'apport oral d'une dose physiologique de mélatonine (0,3 mg) qui augmente la concentration en mélatonine plasmatique à son niveau normal (à savoir entre 50 et 200 pg/mL) peut considérablement améliorer le sommeil chez les personnes souffrant d'insomnie liée à l'âge, sans modifier l'architecture du sommeil. (71)

Quelques années auparavant, il était mis en évidence chez des personnes âgées ayant des troubles du sommeil telle que l'insomnie, une diminution de l'excrétion urinaire du métabolite principal de la mélatonine (le sulfate de 6-hydroxymélatonine) de presque de moitié par rapport à des sujets jeunes. Les

auteurs soulignent également dans cette population le manque d'exposition à la lumière du jour, notamment pour les personnes âgées mises en institution. (50,72)

Pour rappel, la population âgée est plus sujette aux troubles du rythme veille-sommeil. Différents facteurs à la fois endogènes et exogènes entrent en jeu dans cette désynchronisation. On pourra citer la détérioration des noyaux suprachiasmatiques liée au vieillissement ainsi que la calcification de la glande pinéale, la diminution de l'exposition à la lumière, et une vie sociale réduite. Une tendance à l'avance de phase est fréquemment retrouvée. (73)

C. Médication à l'officine et conseils

a. Introduction

La Haute Autorité de Santé a placé au centre de l'attention le patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale pour en tirer un rapport de recommandations. Elle a noté que la moitié des patients consultant leur généraliste est touchée par l'insomnie et se répartit en 15 à 17% d'insomnies légères (soit 1 nuit d'insomnie par semaine), 12 à 17% d'insomnies modérées (soit 2 ou 3 nuits d'insomnie par semaine) et 19 à 23% d'insomnies sévères (soit 4 nuits ou plus d'insomnie par semaine). (49)

D'après les données de l'Inpes en 2008, 13% des français entre 25 et 45 ans prenaient des produits pour les aider à dormir, dont la moitié de façon régulière. La majorité de ces produits sont des psychotropes (54%), puis les tisanes (18%) ou l'homéopathie (17%). Les sujets insomniaques sont 34% à avoir plus recours à ces produits que la population générale. (74)

Etant donné les effets indésirables connus et évitables des médicaments de type psychotropes dans l'insomnie (benzodiazépines et apparentés), il pourrait être opportun de conseiller, si la situation le permet, un complément à base de mélatonine et de rappeler les règles d'hygiène élémentaires pour favoriser un bon sommeil.

b. Réglementation de la mélatonine

L'utilisation de la mélatonine dans les spécialités médicamenteuses et les compléments alimentaires est réglementée en France.

Auparavant inscrite sur la liste I des substances vénéneuses, elle est depuis l'arrêté du 23 septembre 2011 classée sur la liste II des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. (75,76)

Un arrêté publié le 8 septembre 2015 modifie l'exonération de la mélatonine à la réglementation des substances vénéneuses comme suit (77) :

NOM de la substance vénéneuse	FORMES PHARMACEUTIQUES ou voies d'administration	NON DIVISEE en prises concentration maximale % (en masse/masse)	DIVISEE EN PRISES DOSE limite par unité de prise (en milligrammes)	QUANTITE MAXIMALE de substance remise au public (en milligrammes)
Mélatonine	Voie orale		1 mg	

Cela signifie qu'un produit ne peut contenir plus de 1 mg de mélatonine par unité de prise par voie orale sans autorisation (ordonnance). Il n'y a pas de quantité maximale totale pouvant être remise au public. (78)

Mais depuis le 31 mars 2017, le Conseil d'Etat a décidé d'annuler cet arrêté qui exonère le dosage à 1 mg de mélatonine de la réglementation des substances vénéneuses. Ceci fait suite au recours de plusieurs sociétés estimant que la procédure d'adoption de l'arrêté n'était pas respectée. Les magistrats du Conseil d'Etat leur ont donné raison. L'arrêté est donc purement et simplement annulé.

En théorie, depuis cette date, toutes les références disponibles contenant de la mélatonine sont donc listées (liste II). (79)

En réalité, nous sommes dans un flou juridique depuis l'annulation de cet arrêté, et jusqu'à un futur nouvel arrêté ? De plus, l'Ordre des pharmaciens ne prend pas position mais souligne une contradiction entre les textes du Code de la santé publique et de la Direction Générale de la concurrence, de la consommation et de la

répression des fraudes. C'est donc au pharmacien de décider s'il veut continuer à vendre ou non ces produits sans ordonnance, en l'absence de position claire de la Direction générale de la santé sur ce sujet. (80)

Il existe actuellement un seul médicament à base de mélatonine (Circadin[®] 2 mg) mais de nombreux compléments alimentaires sont librement commercialisés et vendus en pharmacie et sur internet.

Une préparation magistrale notée sur une ordonnance médicale ne sera donc pas limitée dans la quantité de mélatonine par dose unitaire par voie orale, et sera renouvelable pendant une durée maximale d'un an si le prescripteur ne s'y oppose pas. Elle ne peut pas bénéficier du remboursement par l'assurance maladie, même en présence de la mention « préparation à but thérapeutique, en l'absence de spécialité équivalente disponible ». (81,82)

c. Un médicament : Circadin[®]

Circadin[®] 2 mg, comprimé à libération prolongée, a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 2007. (83) C'est le seul médicament commercialisé à ce jour contenant de la mélatonine. Il n'est pas remboursé par l'assurance maladie.

Il est indiqué, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus. La posologie recommandée est de 2 mg une fois par jour, 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas. Cette posologie peut être poursuivie pendant une période allant jusqu'à 13 semaines. (84,85)

Circadin[®] est en attente d'une évaluation à long terme. Il doit être utilisé avec prudence chez l'insuffisant rénal et il est déconseillé chez l'insuffisant hépatique. Sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas avérée. Pourtant, La Haute Autorité de Santé a publié en 2009 une recommandation de bon usage du médicament qui a pour titre « Quelle place pour la mélatonine (Circadin[®]) dans le traitement de l'insomnie ? » (voir Annexe 2). (86) Elle soutient que la mélatonine pourrait apporter une réponse, même partielle, à la surconsommation de benzodiazépines et apparentés.

La sécurité et l'efficacité de Circadin® chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'a pas encore été établie. Cependant, ce médicament a obtenu une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en 2015, pour le traitement des troubles du rythme veille-sommeil liés au syndrome de Rett, au syndrome de Smith-Magenis, au syndrome d'Angelman, à une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique chez l'enfant de plus de 6 ans. (87)

Dans le cadre de cette RTU, un forfait de prise en charge à hauteur de 800 euros par an est prévu par l'assurance maladie chez les enfants âgés de 6 à 18 ans. (88)

d. Compléments alimentaires à base de mélatonine

Les compléments alimentaires contenant de la mélatonine sont de plus en plus nombreux sur le marché depuis quelques années. Entre autres, on constate l'engouement pour un retour aux médecines douces et naturelles, notamment en matière de sommeil.

Liste non exhaustive des compléments alimentaires contenant de la mélatonine mentionnant une utilisation dans les troubles du sommeil, disponibles en pharmacie d'officine, parapharmacie et sur Internet :

Spécialités	Forme galénique	Dosage en mélatonine	Posologie
CHRONOBIANE Mélatonine	comprimé	1 mg par comprimé	1 comprimé avant le coucher
CHRONODORM Mélatonine	comprimé sublingual	1 mg par comprimé	Adulte : 1 cp à laisser fondre sous la langue 30 min avant le coucher
CYCLOSOMNIA (Femme ou Homme)	gélule	1 mg par gélule	1 gélule le soir avant le coucher
DAYANG SOMMEIL Mélatonine	comprimé	1 mg par comprimé	A partir de 12 ans. 1 cp avant le coucher
EUPHYTOSE nuit	comprimé	1 mg par comprimé	1 cp entre 30 min et 1 heure avant le coucher

EXOPHARM Mélatonine +	gélule	1 mg par gélule	Réservé à l'adulte. 1 gélule à prendre avant le coucher
EXOPHARM Mélatonine Instant	comprimé à sucrer	1 mg par comprimé	Réservé à l'adulte. 1 gélule à prendre avant le coucher
FORTE PHARMA Mélatonine 1000	comprimé	1 mg par comprimé	1 cp au moment du coucher
GRANIONS Mélatonine	gélule	1 mg par gélule	1 gélule à prendre une demi-heure avant le coucher
GRANIONS SOMDOR+ Mélatonine	comprimé	1 mg par comprimé	1 cp à prendre une demi-heure avant le coucher
GRANIONS SOMDOR+ Douce Nuit	carré de chocolat	1 mg par carré	1 carré à prendre une demi-heure avant le coucher
HERBESAN Noctaphyt + Mélatonine	gélule	1,8 mg par gélule	1 gélule le soir au repas avant le coucher. Réserve à l'adulte
INOVANCE Noctivance	spray buccal	0,298 mg dans une pulvérisation	Pulvériser directement dans la bouche
JUVAMINE Sommeil	gélule	1 mg par gélule	1 gélule le soir au coucher
Mag 2 Sommeil	comprimé LP	1 mg par comprimé	1 cp une heure avant le coucher
MELATONIGHT	spray	1 mg pour 5 pulvérisations	5 pulvérisations sur la langue 30 min avant le coucher
NOCTA + Mélatonine Diétaroma	comprimé	1,95 mg pour 2 comprimés	2 cp avant le coucher
NOVANUIT Mélatonine	film orodispersible	1 mg par film	Laisser fondre 1 film dans la bouche 30 min à 1 heure avant le coucher
NOVANUIT Triple action	gélule	1 mg pour 2 gélules	2 gélules 30 min à 1 heure avant le coucher

NUIZZ SOMMEIL	microbiogranule	1 mg pour 2 microbiogranules	2 microbiogranules à sucer avant le coucher
OPTINUIT Flash Mélatonine	comprimé orodispersible	1 mg par comprimé	1 cp à laisser fondre sur la langue le soir avant le coucher
PHYTOFFICINE Dormir+	gélule	1 mg pour 2 gélules	2 gélules avant le coucher
PHYTOFFICINE Mélatonine+	spray	1 mg pour 3 pulvérisations	3 pulvérisations avant le coucher
SOLGAR Mélatonine	comprimé	1 mg par comprimé	1 cp avant le coucher
SOLGAR Super Mélatonine	comprimé	1,9 mg par comprimé	1 cp juste avant le coucher
SOLGAR Mélatonine Complexe	gélule	1,9 mg par gélule	1 gélule 1h à 1h30 avant l'heure souhaitée du coucher
SOMNIL	gélule	1 mg pour 3 gélules	3 gélules 30 min avant le coucher
SOMNIPHYT 30'	comprimé	1 mg par comprimé	1 cp 30 min avant le coucher
SOMNIPHYT 30' Spray	spray		3 pulvérisations dans la bouche 30 min avant le coucher
SUPERDIET Mélatonine	gélule	1 mg par gélule	1 gélule le soir avant le coucher
VALDISPERT Mélatonine 1,5 mg	comprimé	1,5 mg par comprimé	1 cp 30 à 45 min avant le coucher
VALDISPERT Mélatonine 1.9 mg	comprimé orodispersible	1,9 mg par comprimé	1 cp 30 à 45 min avant le coucher
VALDISPERT Mélatonine 1 mg	comprimé ou comprimé orodispersible	1 mg par comprimé	1 cp 30 à 45 min avant le coucher

Remarque : certains compléments contournent la législation en contenant plus d'1 mg de mélatonine par unité de prise, car ils ont été commercialisés avant la publication de l'arrêté de septembre 2015. Il appartient ensuite au pharmacien le choix de référencer ces produits ou non. (89)

e. Conseils à l'officine

Lors de l'utilisation thérapeutique de la mélatonine, l'objectif sera de conserver ou de restaurer le rythme circadien naturel de l'hormone, avec des concentrations élevées la nuit et basses le jour. (2)

Officiellement, la mélatonine possède deux allégations de santé définies par le règlement européen (90) :

- pour la mélatonine dosée à 0,5 mg, « la mélatonine contribue à atténuer les effets du décalage horaire »
- pour la mélatonine dosée à 1 mg, « la mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement »

Face à un patient qui se plaint d'un sommeil de mauvaise qualité ou d'insomnie au comptoir, il faut tout d'abord procéder à un questionnaire court pour déterminer si son cas peut relever du conseil officinal ou s'il nécessite l'orientation vers un médecin.

1. Règles d'hygiène du sommeil et influence de la lumière

Il est important de rappeler quelques règles générales d'hygiène du sommeil afin que le patient évite les erreurs les plus fréquentes et facilement remédiables :

- Environnement calme et apaisant avec une température idéalement entre 18 et 20°C
- Eviter les excitants (café, thé, tabac, boissons énergisantes) le soir au risque de favoriser des réveils nocturnes
- Eviter les siestes trop longues (plus d'1 heure) ou trop tardives (après 16h)
- Préférer un dîner léger, en évitant l'abus d'alcool
- Essayer de se coucher et de se lever tous les jours aux mêmes heures (même le week-end)
- Le sport en fin d'après-midi favorise le sommeil, mais un effort trop intense dans les quelques heures avant de dormir peut le perturber
- Eviter de prendre un bain chaud avant le coucher qui stimulerait l'organisme
- Limiter les stimulations auditives, visuelles ou intellectuelles fortes ainsi que l'exposition aux écrans d'ordinateur dans les 2 heures précédant le coucher

La lumière est le principal facteur de l'environnement agissant sur la sécrétion de mélatonine en la freinant. Des études ont montré qu'une illumination nocturne aussi brève qu'un flash de quelques secondes abaisse son taux chez l'animal de laboratoire.(91)

La sécrétion de mélatonine est donc sensible à l'éclairage domestique vespéral. La présence tardive devant un écran contribue à décaler le rythme veille/sommeil sur le matin.

Les écrans d'ordinateur et de télévision avec LED présentent un pic d'émission de lumière à 460 nm (lumière bleue), ce qui génère un état d'hyperéveil, entretient une dette chronique de sommeil et allonge le délai d'endormissement par un déphasage de la sécrétion de la mélatonine.(92,93) Il existe des logiciels filtrant la lumière bleue à installer sur les ordinateurs.

2. Conseils chez les enfants et adolescents

L'insomnie pédiatrique est le plus souvent de cause environnementale. Comme vu plus haut, elle peut être due soit à un trouble de l'initiation du sommeil (trouble de l'endormissement, opposition au coucher, pleurs...), soit à un trouble du maintien du sommeil (éveils nocturnes).

Chez les adolescents, beaucoup sont concernés par le syndrome de retard de phase (environ 1 adolescent sur 10). (58,94)

Un manque de sommeil peut être très pénalisant dans cette tranche d'âge, car l'insomnie a des répercussions sur l'humeur, la capacité d'attention, l'apprentissage et les performances scolaires. Le sommeil lent profond a un rôle fondamental car c'est pendant ce stade que sont secrétées notamment les hormones de croissance, participant à la régénération et à la croissance de l'organisme, et l'insuline qui participe à la régulation du métabolisme glucidique. De surcroît, c'est lors de ce stade que l'activité du système immunitaire bat son plein pour détoxifier le corps de ses déchets et de ses toxines. Quant au sommeil paradoxal, il consolide les apprentissages.

Les parents doivent faire en sorte que leurs enfants dorment selon leurs besoins, qui sont différents en fonction de l'âge des enfants.

Evolution du temps moyen de sommeil par 24 heures et selon l'âge (88) :

0-6 mois	3 ans	6 ans	12 ans	A partir de 20 ans
16-17 heures	12 heures	10 heures	9 heures	7 heures

Pour cela, une routine doit être respectée, avec une heure de coucher et d'éveil régulières, un nombre d'heures de sommeil adapté à l'âge, une chambre calme avec une faible luminosité, en privilégiant une activité calme comme la lecture avant de dormir. (48)

Il est possible de dormir un peu plus le week-end pour récupérer de la dette de sommeil accumulée pendant la semaine, mais sans dépasser 2 heures de décalage entre les heures de lever pendant la semaine et pendant le week-end, pour ne pas déphaser l'horloge biologique.

En dessous de 15 ans, la mélatonine n'a pas réellement sa place dans le traitement des troubles du sommeil. Il convient avant tout d'introduire ou de restaurer les conditions optimales au moment du coucher afin de susciter un sommeil efficace et réparateur, et respecter le plus possible les règles d'hygiène du sommeil. On privilégiera donc une approche comportementale et on pourra proposer la tenue d'un agenda du sommeil (voir Annexe 3) pendant 2 semaines, où on reportera l'heure d'extinction des lumières, la latence d'endormissement, les éveils nocturnes, l'heure de réveil et de lever matinal et les siestes éventuelles. (96)

Si malgré le suivi des recommandations, le sommeil du jeune n'est pas satisfaisant, il a été montré dans la littérature étrangère qu'une supplémentation en mélatonine est tout à fait envisageable, les données sur son utilisation chez les enfants et les adolescents étant très rassurantes. La mélatonine resynchronise les rythmes et donc sera utile pour réduire le retard de phase qui est un phénomène très présent chez les adolescents. (97)

3. Conseils chez les adultes et les personnes âgées

La majorité des adultes français dort en moyenne 7 heures par jour. Cependant, cette durée moyenne ne doit pas être considérée comme une quantité standard, car il existe des longs dormeurs comme des courts dormeurs. Ces derniers peuvent avoir besoin de dormir 9 heures pour les longs dormeurs, et les courts dormeurs, plus rares, peuvent se contenter de 5 heures de sommeil, tout en étant en forme le lendemain.

Dans la semaine, le temps passé au lit est de 7 à 8 heures les jours travaillés, et de 8 à 9 heures les jours de repos. Selon l'Inpes (baromètre santé 2010) dans la population adulte, le temps de sommeil effectif est inférieur au temps déclaré nécessaire pour être en forme, quel que soit le sexe. (45)

Les insomnies chroniques apparaissent plus élevées autour 50 ans, et plus particulièrement chez les femmes.

Pour éviter une chronicisation d'un trouble du sommeil, quel qu'il soit, il est important de renvoyer tout d'abord vers les règles d'hygiène du sommeil, et de déterminer l'élément déclencheur d'insomnie, s'il est identifiable, afin de résoudre la cause du trouble du sommeil (insomnie d'ajustement).

Les insomnies soulèvent le problème de la diversité des étiologies. Pour une demande concernant une insomnie légère, pour favoriser un endormissement plus précoce ou diminuer les éveils en milieu de nuit, on pourra se tourner vers la mélatonine.

Concernant son utilisation et son efficacité, il ressort des différentes études qu'il faut une durée minimale de traitement de 3 à 4 jours pour atteindre le pic d'efficacité. De plus, le dosage adéquat peut être différent d'un patient à un autre, en raison de la variabilité inter individuelle, et a priori de la sensibilité de chacun à un apport exogène en mélatonine. Il existe des patients non répondeurs.

Cet apport peut se situer entre 0,5 et 2 mg de mélatonine par jour, à prendre 30 minutes avant l'heure souhaitée du coucher. Les concentrations dans le plasma et la demi-vie de la mélatonine dépendent de plusieurs facteurs, dont la dose, l'heure d'administration, et la formulation galénique de la préparation. (13,97,98).

En pratique, on pourra donc conseiller un complément contenant 0,5 mg de mélatonine, à prendre 30 minutes avant le coucher pendant 5 jours. Si une amélioration est ressentie, la prise peut être poursuivie telle quelle. Sinon, un complément dosé à 1 mg de mélatonine sera proposé, à prendre au minimum 5 jours. De même, on poursuivra avec le traitement à 1 mg si un bénéfice est obtenu, sinon, on peut suggérer de prendre une dose supplémentaire afin d'atteindre 1,5 mg, toujours pendant 5 jours minimum. Il ne sera pas conseillé de dépasser 2 mg si le traitement n'a pas montré d'efficacité, car il est possible que le patient ne soit pas sensible à la mélatonine, et l'augmentation des doses n'entraînera pas d'effet supplémentaire.

Les avantages de la mélatonine par rapport aux traitements pharmacologiques hypnotiques sont à mettre en avant : avec la mélatonine, il n'y a pas d'effet de somnolence le lendemain de la prise, la vigilance reste normale. La mélatonine n'augmente pas les risques de troubles de la mémoire, puisqu'au contraire, elle est protectrice vis-à-vis des maladies neurodégénératives. Il n'y a pas de risque d'avoir un effet de sevrage à l'arrêt, ni d'insomnie rebond comme peut l'occasionner l'arrêt des hypnotiques, et pas de phénomène de tolérance. D'autres effets indésirables comme la dépendance physique et psychique, les troubles du comportement, ne sont pas retrouvés avec l'hormone du sommeil. (86,99,100)

Comme chez les enfants, il est envisageable de tenir un agenda du sommeil, en indiquant chaque jour pendant 1 à 2 semaines les heures de coucher et de lever, le temps d'endormissement, le nombre d'éveils ressentis pendant la nuit, la durée totale estimée de sommeil, les prises médicamenteuses, la qualité du sommeil, les éventuelles siestes et le niveau de vigilance constaté le lendemain. (101) L'agenda permettra de connaître les habitudes du patient en matière de sommeil, de fixer des objectifs et de suivre l'évolution de ses troubles. Il sera intéressant de tenir l'agenda au moment d'une période de travail plus une période de vacances pour visualiser au mieux les habitudes spontanées du patient.

La mélatonine peut apporter une amélioration du sommeil des patients sous traitements antihypertenseurs (clonidine, β bloquants), qui souffrent d'insomnie à cause des effets secondaires de ces médicaments.

Des précautions sont tout de même à respecter. Les compléments alimentaires à base de mélatonine sont à déconseiller chez les femmes enceintes et allaitantes. Il faudra éviter de la conseiller en cas de terrain atopique, de maladie auto-immune, de leucémie, de cancer des ovaires et de lymphome. (1)

Ensuite, chez les adultes et les personnes âgées, l'utilisation de benzodiazépines et de médicaments hypnotiques ne va pas résoudre pas les causes des insomnies et ne doit pas être banalisée, car elle peut être à l'origine d'effets indésirables dont les conséquences sur une longue durée de traitement peuvent être graves. Spécialement chez la population âgée, les conséquences diurnes des traitements par ces molécules sont plus marquées qu'à l'âge adulte, et peuvent favoriser les chutes, une amnésie antérograde ou la survenue de démence type Alzheimer... C'est pour cela que leur utilisation est censée rester sur le court terme (30 jours maximum recommandés). (102,103)

Comme le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques de l'architecture du sommeil, visibles à l'hypnogramme, avec un sommeil plus fragmenté, plus léger, et une tendance marquée à l'avance de phase chez de nombreux sujets âgés, il est fréquent de les entendre se plaindre de ressentir le besoin d'aller au lit vers 20 heures, et d'être réveillé vers 4 heures du matin, avec une perception d'un sommeil entrecoupé de réveils dans la nuit. De plus, les conséquences diurnes de l'insomnie sont beaucoup plus marquées à cet âge qu'à l'âge adulte. On peut alors rassurer ces patients car ce n'est en rien pathologique. On peut leur suggérer de décaler petit à petit l'heure de coucher par une lumière forte le soir, et bien sûr respecter les règles d'hygiène du sommeil dans tous les cas.

Une sieste diurne s'impose parfois d'elle-même, mais peut empiéter sur la durée de sommeil nocturne. Il faut les éviter après 16h, et pas trop longues (pas plus d'1 heure). (86)

Le dérèglement de l'horloge circadienne qui accompagne le vieillissement peut être amplifié par les changements de rythme de vie des personnes âgées, qui sont moins actives physiquement, ont moins de contacts sociaux, et dont la rétine devient moins sensible à la lumière (en cas de cataracte par exemple). Chez cette

population âgée, les synchroniseurs majeurs sont la lumière et l'activité physique : il est important d'insister sur le maintien d'une activité physique régulière dans la mesure du possible, sous forme de sorties quotidiennes, ce qui permettra une exposition suffisante à la lumière, et d'augmenter la fatigue et la pression de sommeil. (104,105)

Ainsi, la diminution physiologique de la sécrétion de la mélatonine chez les personnes âgées nous conforte dans l'idée qu'un apport exogène de cette hormone va apporter un bénéfice pour récupérer un sommeil de meilleure qualité. (50,106,107)

C'est dans cette optique qu'est indiqué le médicament Circadin[®]. Etant destiné aux patients de 55 ans et plus souffrant d'insomnie, si le sommeil est de mauvaise qualité. Il peut être prescrit par le médecin, et ainsi combler le déficit en mélatonine des personnes âgées et repositionner leur rythme éveil/sommeil, bien que l'évaluation de ce traitement suggère une efficacité modeste. (86,108,109)

Circadin[®] se prend à raison d'un comprimé par jour, 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas, sur une durée maximale de 13 semaines d'après l'AMM. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez l'insuffisant rénal, et est déconseillé chez l'insuffisant hépatique. (110)

Sinon, les compléments alimentaires contenant de la mélatonine peuvent être proposés, en ajustant les doses selon les réponses individuelles, éventuellement associés à des plantes ayant des propriétés relaxantes et sédatives. Ils ne sont donc pas considérés comme des somnifères à proprement parler, et le bénéfice estimé est léger mais la mélatonine peut agir en tant que régulateur du sommeil, en apportant une solution, même modeste, lors des problèmes d'endormissements longs et de réveils nocturnes. Les conséquences indirectes seront une sensation de sommeil plus efficace, une fatigue dans la journée moins marquée, et une amélioration de l'humeur.

Logiquement, pour contrer le syndrome d'avance de phase que l'on retrouve souvent chez les personnes âgées, la mélatonine peut être administrée le matin ou à midi, afin d'obtenir une courbe de réponse de phase et décaler la sécrétion

endogène de mélatonine vers le soir pour faire en sorte que ces personnes s'endorment à des heures plus conventionnelles.

En complément, la lumphothérapie peut apporter une aide appréciable, et venir renforcer les effets de la mélatonine, notamment chez les personnes qui sortent peu de chez elles et les patients en institution.

CONCLUSION

Les insomnies sont un trouble très répandu dans la population, et à tous les âges. Depuis quelques années, la mélatonine connaît un essor important et se retrouve dans de nombreux compléments alimentaires, à différents dosages. Son apport peut dans la plupart des cas améliorer la qualité et la quantité de sommeil, grâce à une sécurité d'emploi vis-à-vis des dosages utilisés et une bonne tolérance due à des effets indésirables très rares et bénins.

Les études sur ce sujet, de plus en plus nombreuses, ont révélé une action bénéfique de la mélatonine dans les syndromes de retard de phase (coucher trop tardif) et d'avance de phase (coucher trop précoce), les difficultés d'endormissement et les réveils nocturnes sans cause apparemment identifiée.

Cependant, l'efficacité est fonction de la variabilité individuelle, de la sensibilité de chacun à la supplémentation exogène en mélatonine, de la forme galénique et de l'heure d'administration.

Le pharmacien aura un rôle de conseil pour la bonne prise de la mélatonine et il rappellera les règles d'hygiène du sommeil, indispensables pour permettre l'efficacité optimale de la mélatonine et favoriser les conditions idéales pour un bon sommeil.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gard P. Mélatonine et DHEA. Amsterdam: Elsevier; 2001.
2. Touitou Y. La mélatonine, pour quoi faire ? Bull Acad Natle Méd. 2005;13.
3. Cermakian N, Sassone-Corsi P. Les mécanismes moléculaires de l'horloge circadienne. 2000 [cité 28 avr 2016]; Disponible sur: <http://ipubli-inserm.demo.inist.fr/handle/10608/1683>
4. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. Cell Mol Life Sci. 20 févr 2014;71(16):2997-3025.
5. Développement du diencephale (2e vésicule) et de l'hypophyse [Internet]. [cité 23 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.embryology.ch/francais/vcns/dienceph02.html>
6. Rythme nyctéméral. In: Wikipédia [Internet]. 2016 [cité 24 juill 2016]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rythme_nycth%C3%A9m%C3%A9ral&oldid=122058078
7. Cardinali DP, Pévet P. Basic aspects of melatonin action. Sleep Med Rev. août 1998;2(3):175-90.
8. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. Neurochirurgie. avr 2015;61(2-3):77-84.
9. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. Sleep Med Rev. févr 2005;9(1):11-24.
10. Bonnefont-Rousselot D, Collin F. Melatonin: Action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. Toxicology. 28 nov 2010;278(1):55-67.
11. Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. Médecine Sommeil. janv 2009;6(1):12-24.
12. Claustrat B, Brun J, Borson-Chazot F. Mélatonine et rythmes circadiens. Rev Neurol. 2001;(157).
13. Van den Heuvel CJ, Ferguson SA, Macchi MM, Dawson D. Melatonin as a hypnotic: con. Sleep Med Rev. févr 2005;9(1):71-80.
14. Kennaway DJ. Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in paediatrics. J Paediatr Child Health. 1 juin 2015;51(6):584-9.

15. Guardiola-Lemaitre B. Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatoninergiques : effets pharmacologiques et perspectives thérapeutiques. *Ann Pharm Fr.* nov 2005;63(6):385-400.
16. Tosini G, Owino S, Guillaume J-L, Jockers R. Understanding melatonin receptor pharmacology: Latest insights from mouse models, and their relevance to human disease. *BioEssays.* 1 août 2014;36(8):778-87.
17. Seabra M de LV, Bignotto M, Pinto Jr. LR, Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res.* 1 nov 2000;29(4):193-200.
18. Jahnke G, Marr M, Myers C, Wilson R, Travlos G, Price C. Maternal and developmental toxicity evaluation of melatonin administered orally to pregnant Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 1 août 1999;50(2):271-9.
19. Guardiola-Lemaître B. Toxicology of melatonin. *J Biol Rhythms.* déc 1997;12(6):697-706.
20. Härtter S, Korhonen T, Lundgren S, Rane A, Tolonen A, Turpeinen M, et al. Effect of Caffeine Intake 12 or 24 Hours Prior to Melatonin Intake and CYP1A2*1F Polymorphism on CYP1A2 Phenotyping by Melatonin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 1 oct 2006;99(4):300-4.
21. Scheer FAJL, Morris CJ, Garcia JI, Smales C, Kelly EE, Marks J, et al. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial. *Sleep.* 1 oct 2012;35(10):1395-402.
22. J'ai un horaire perturbé [Internet]. Fondation Sommeil - troubles du sommeil. [cité 9 mai 2016]. Disponible sur: <http://fondationsommeil.com/troubles-du-sommeil/vos-symptomes/rythme-circadien/>
23. Rythme veille-sommeil irrégulier. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cité 25 juill 2016]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rythme_veille-sommeil_irr%C3%A9gulier&oldid=118137555
24. Sommeil et médecine générale - Jetlag ou décalage horaire du voyageur [Internet]. [cité 25 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.sommeil-mg.net/spip/jetlag-ou-decalage-horaire-du>
25. Touitou Y. Dysfonctionnements de l'horloge biologique et leurs traitements. *Ann Pharm Fr.* juin 2008;66(3):146-57.
26. Gagne A-M, Bouchard G, Tremblay P, Sasseville A, Hebert M. Quand la saison devient synonyme de dépression. *médecine/sciences.* janv 2010;26(1):79-82.
27. Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry.* janv 2001;58(1):69-75.

28. Arnulf I. Sleep: what the day owes the night. *Lancet Neurol.* janv 2015;14(1):19-20.
29. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem.* févr 2002;2(2):167-79.
30. Vijayalaxmi null, Reiter RJ, Meltz ML. Melatonin protects human blood lymphocytes from radiation-induced chromosome damage. *Mutat Res.* janv 1995;346(1):23-31.
31. García-Mauriño S, Pozo D, Carrillo-Vico A, Calvo JR, Guerrero JM. Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production. *Life Sci.* 8 oct 1999;65(20):2143-50.
32. Tan D-X, Manchester LC, Hardeland R, Lopez-Burillo S, Mayo JC, Sainz RM, et al. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J Pineal Res.* janv 2003;34(1):75-8.
33. Patterson AD, Gonzalez FJ, Idle JR. Xenobiotic Metabolism: A View through the Metabolometer. *Chem Res Toxicol.* 17 mai 2010;23(5):851-60.
34. Maestroni GJ. The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Investig Drugs.* mars 2001;10(3):467-76.
35. Troubles du sommeil de l'adulte [Internet]. [cité 14 mars 2016]. Disponible sur: http://medecine-pharmacie.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=7731
36. TOUT SAVOIR SUR LE SOMMEIL [Internet]. Institut National du Sommeil et de la Vigilance. [cité 16 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/tout-savoir-sur-le-sommeil>
37. Mécanismes du cycle veille-sommeil-rêve [Internet]. [cité 19 mars 2016]. Disponible sur: https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/revprat_96/print.php
38. Sommeil et ses troubles [Internet]. [cité 16 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sommeil>
39. Dauvilliers Y, Billiard M. Aspects du sommeil normal. *EMC - Neurol.* 2004;14.
40. Sommeil. In: Wikipédia [Internet]. 2016 [cité 19 mars 2016]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sommeil&oldid=123143070>
41. L'organisation du sommeil [Internet]. Réseau Morphée. [cité 19 mars 2016]. Disponible sur: <http://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/lorganisation-du-sommeil/>
42. Arnulf I. Sommeil normal et pathologique. *Ann Pharm Fr.* juill 2007;65(4):239-50.

43. troubles du sommeil à l'enfance et à l'adolescence [Internet]. [cité 14 mars 2016]. Disponible sur: http://www.gfmer.ch/Presentations_Fr/Pdf/Troubles_sommeil.pdf
44. Insomnie [Internet]. Réseau Morphée. [cité 2 août 2016]. Disponible sur: <http://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/troubles-sommeil/insomniaque>
45. Beck F, Richard J-B, Léger D. [Insomnia and total sleep time in France: prevalence and associated socio-demographic factors in a general population survey]. *Rev Neurol (Paris)*. déc 2013;169(12):956-64.
46. Richard, Beck, Léger. Le sommeil des 15-30 ans. Inpes; 2010 p. 15. (Les comportements de santé des jeunes).
47. Leger D, Beck F, Richard J-B, Godeau E. Total Sleep Time Severely Drops during Adolescence. *PLoS ONE*. 17 oct 2012;7(10).
48. Cummings C. La mélatonine pour traiter les troubles du sommeil chez les enfants et les adolescents. *Paediatr Child Health*. 2012;17(6):334-6.
49. SFTG, HAS. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. 2006.
50. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shlitner A, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ*. 16 juill 1994;309(6948):167.
51. Cornélissen G, Halberg F, Burioka N, Perfetto F, Tarquini R, Bakken EE. Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Am J Med*. sept 2000;109(4):342-4.
52. Zhdanova IV. Melatonin as a hypnotic: Pro. *Sleep Med Rev*. févr 2005;9(1):51-65.
53. Blain H, Dauvilliers Y. Troubles du sommeil fréquemment observés chez le sujet âgé. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. févr 2010;10(55):6-13.
54. Hypersomnie. In: Wikipédia [Internet]. 2016 [cité 12 oct 2016]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hypersomnie&oldid=124453738>
55. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev*. mai 1991;12(2):151-80.
56. Malpoux B., Vigié C., Thiéry J.C., Chemineau P. Contrôle photopériodique de la reproduction. *INRA Prod Anim*. 1996;9(1):15.
57. Stone BM, Turner C, Mills SL, Nicholson AN. Hypnotic activity of melatonin. *Sleep*. 1 août 2000;23(5):663-9.

58. Ministère de la Santé et des Solidarités. Rapport sur le thème du sommeil. 2006 p. 401.
59. Satomura T, Sakamoto T, Shirakawa S, Tsutsumi Y, Mukai M, Ohyama T, et al. Hypnotic action of melatonin during daytime administration and its comparison with triazolam. *Psychiatry Clin Neurosci.* juin 2001;55(3):303-4.
60. Hoeberl M, Van Der Heijden KB, Van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res.* 1 août 2009;47(1):1-7.
61. Bendz LM, Scates AC. Melatonin Treatment for Insomnia in Pediatric Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Ann Pharmacother.* 1 janv 2010;44(1):185-91.
62. Geijlswijk IM van, Mol RH, Egberts TCG, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology (Berl).* 22 févr 2011;216(1):111-20.
63. Turek FW, Gillette MU. Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med.* nov 2004;5(6):523-32.
64. Attenburrow ME, Cowen PJ, Sharpley AL. Low dose melatonin improves sleep in healthy middle-aged subjects. *Psychopharmacology (Berl).* juill 1996;126(2):179-81.
65. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Morabito C, Piotrovskaya VR, Lynch HJ. Effects of low oral doses of melatonin, given 2-4 hours before habitual bedtime, on sleep in normal young humans. *Sleep.* juin 1996;19(5):423-31.
66. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Ives JR, Dollins AB, Morabito C, et al. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther.* mai 1995;57(5):552-8.
67. Dijk DJ, Cajochen C. Melatonin and the circadian regulation of sleep initiation, consolidation, structure, and the sleep EEG. *J Biol Rhythms.* déc 1997;12(6):627-35.
68. Waldhauser F, Saletu B, Trinchard-Lugan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. *Psychopharmacology (Berl).* 1990;100(2):222-6.
69. Cramer H, Rudolph J, Consbruch U, Kendel K. On the effects of melatonin on sleep and behavior in man. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1974;11(0):187-91.
70. van Geijlswijk IM, Korzilius HPLM, Smits MG. The Use of Exogenous Melatonin in Delayed Sleep Phase Disorder: A Meta-analysis. *Sleep.* 1 déc 2010;33(12):1605-14.

71. Wirz-Justicel AW-J and SMA, Maxwell Armstro S. Melatonin: Nature's Soporific? *J Sleep Res.* 1 juin 1996;5(2):137-41.
72. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet Lond Engl.* 26 août 1995;346(8974):541-4.
73. Cooke JR, Ancoli-Israel S. Normal and Abnormal Sleep in the Elderly. *Handb Clin Neurol* Ed PJ Vinken GW Bruyn. 2011;98:653-65.
74. Inpes. Les Français et leur sommeil. 2008 p. 12.
75. Arrêté du 23 septembre 2011 portant classement sur les listes des substances vénéneuses.
76. Conseil d'État, 1ère / 6ème SSR, 26/02/2014, 358005 [Internet]. 2014 [cité 17 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?oldAction=rechJuriAdmin&idTexte=CETATEXT000028663293&fastReqId=1864484733&fastPos=1>
77. Journal officiel de la République française. Arrêté du 8 septembre 2015 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine.
78. Mascret C. Le casse-tête de la mélatonine en France. *Actual Pharm.* avr 2015;54(545):59-60.
79. Le Moniteur des pharmacies. Mélatonine : annulation de l'arrêté d'exonération - 07/04/2017 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 13 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/170407-melatonine-annulation-de-l-arrete-d-exoneration.html>
80. Le Moniteur des pharmacies. Compléments alimentaires, méli-mélo pour la mélatonine. 15 avr 2017;Cahier 1(3173):60.
81. ameli.fr - Préparations magistrales et officinales [Internet]. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/prescriptions/preparations-magistrales-et-officinales/les-preparations-remboursables-en-pratique.php>
82. ameli.fr - Préparations magistrales et officinales [Internet]. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/prescriptions/preparations-magistrales-et-officinales/les-nouvelles-regles-de-prise-en-charge.php>
83. Faure S. Une mélatonine indiquée dans le traitement de l'insomnie. *Actual Pharm.* 1 juin 2008;47(475):8.
84. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - Circadin 2 mg. p. 28.

85. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res.* mai 2012;52(4):365-75.
86. HAS. Quelle place pour la mélatonine (Circadin^o) dans le traitement de l'insomnie ? [Internet]. 2009 [cité 26 déc 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/bat_web_fbum_circadin_cv_101109.pdf
87. Haute Autorité de Santé - CIRCADIN dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil de l'enfant [Internet]. [cité 20 févr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_967446/fr/circadin-dans-le-traitement-des-troubles-du-rythme-veille-sommeil-de-l-enfant
88. Journal officiel de la République française. Arrêté du 13 juin 2016 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale.
89. Remise à plat pour la mélatonine | Le Pharmacien de France - Magazine [Internet]. [cité 26 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/remise-plat-melatonine>
90. Règlement (UE) n ° 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0432&from=FR>
91. Touitou Y. Désynchronisation de l'horloge interne, lumière et mélatonine [Internet]. 2011 [cité 15 déc 2015]. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/sommeil_11.10.11_-_Touitou.pdf
92. Claustrat B. L'évolution du rythme veille-sommeil au cours de l'histoire de l'humanité. Influence de la lumière artificielle. *Médecine Sommeil.* avr 2014;11(2):68-73.
93. Cajochen C, Kräuchi K, Danilenko KV, Wirz-Justice A. Evening administration of melatonin and bright light: interactions on the EEG during sleep and wakefulness. *J Sleep Res.* sept 1998;7(3):145-57.
94. Bartlett DJ, Biggs SN, Armstrong SM. Circadian rhythm disorders among adolescents: assessment and treatment options. *Med J Aust.* 21 oct 2013;199(8):S16-20.
95. Le sommeil de l'enfant, du nourrisson à l'adolescent [Internet]. [cité 3 août 2016]. Disponible sur: <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/cfes/sante/enfant.php>
96. VIDAL Recos. Insomnie de l'enfant [Internet]. eVIDAL. [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/showReco.html?recold=3686>

97. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev.* févr 2005;9(1):25-39.
98. James SP, Mendelson WB, Sack DA, Rosenthal NE, Wehr TA. The effect of melatonin on normal sleep. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* déc 1987;1(1):41-4.
99. Rogers NL, Kennaway DJ, Dawson D. Neurobehavioural performance effects of daytime melatonin and temazepam administration. *J Sleep Res.* 1 sept 2003;12(3):207-12.
100. Stone KL, Ensrud KE, Ancoli-Israel S. Sleep, insomnia and falls in elderly patients. *Sleep Med.* sept 2008;9, Supplement 1:S18-22.
101. VIDAL Recos. Insomnie de l'adulte [Internet]. eVIDAL. [cité 26 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/showReco.html?recold=1619>
102. Paille F, Maheut-Bosser A. Benzodiazépines et personnes âgées. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* oct 2016;16(95):246-57.
103. Haute Autorité de Santé - Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie
104. Réseau Morphée. Le sommeil des séniors [Internet]. 2016 [cité 25 déc 2016] p. 12. Disponible sur: http://reseau-morphee.fr/wp-content/uploads/dlm_uploads/2016/05/brochure_reseau_morphee_sommeil_seniors.pdf
105. Lécot-Famechon B. Troubles du sommeil des personnes âgées, recommandations et traitements. *Rev Homéopathie.* 1 mars 2010;1(1):26-7.
106. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU. Melatonin Treatment for Age-Related Insomnia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2001;86(10):4727-30.
107. Hammouda O, Kamoun A, Dhahri O, Yahia A, Elleuch MH, Souissi N, et al. Effet d'une ingestion nocturne de 10 mg de mélatonine sur la qualité de sommeil et l'équilibre postural chez des personnes âgées. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* nov 2016;46(4-5):262.
108. Haute Autorité de Santé - CIRCADIN dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil de l'adulte [Internet]. [cité 20 févr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_967008/fr/circadin-dans-le-traitement-des-troubles-du-rythme-veille-sommeil-de-l-adulte
109. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res.* déc 2007;16(4):372-80.

110. VIDAL. Monographie de CIRCADIN® [Internet]. eVIDAL. 2017 [cité 20 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=83685>

ANNEXES

Annexe 1 : Classification internationale des troubles du sommeil de l'American Academy of Sleep Medicine (2005)

INSOMNIES

Insomnie aiguë
Insomnie psychophysiologique
Mauvaise perception du sommeil
Insomnie idiopathique
Insomnie en relation avec un trouble mental
Mauvaise hygiène de sommeil
Insomnie comportementale de l'enfant
Insomnie due à une drogue ou à une substance
Insomnie en relation avec un trouble médical
Insomnie non spécifiée

TOUBLES DU SOMMEIL EN RELATION AVEC LA RESPIRATION

Syndromes d'apnées centrales du sommeil

Syndrome d'apnée centrale essentiel
Syndrome d'apnée centrale de type Cheyne-Stokes
Syndrome d'apnée centrale en relation avec une respiration périodique de l'altitude
Syndrome d'apnée centrale en relation avec un problème médical autre qu'un Cheyne Stokes
Syndrome d'apnée centrale dû à une drogue ou à une substance
Syndrome d'apnée centrale essentiel de l'enfant

Syndromes d'apnées obstructives du sommeil

Syndrome d'apnée obstructive du sommeil de l'adulte
Syndrome d'apnée obstructive du sommeil de l'enfant (pédiatrie)

Syndromes d'hypoventilation / hypoxie du sommeil

Hypoventilation alvéolaire du sommeil non obstructive, idiopathique
Syndrome d'hypoventilation alvéolaire central congénital
Syndromes d'hypoventilation / hypoxie du sommeil en relation avec une pathologie
Syndromes d'hypoventilation / hypoxie du sommeil causée par une pathologie pulmonaire ou vasculaire
Syndromes d'hypoventilation / hypoxie du sommeil causée par une obstruction respiratoire basse
Syndromes d'hypoventilation / hypoxie du sommeil causée par une pathologie neuromusculaire ou thoracique

Autres troubles respiratoires en relation avec la respiration

HYPERMOMNIES D'ORIGINE CENTRALE NON RELIEE A UN TROUBLE DU RYTHME CIRCADIEN, RESPIRATOIRE OU UNE AUTRE CAUSE DE TROUBLE DU SOMMEIL NOCTURNE

Narcolepsie avec cataplexie

Narcolepsie sans cataplexie

Narcolepsie en relation avec un trouble médical

Hypersomnie récurrente

- Syndrome de Kleine-Levin

- Hypersomnie en relation avec les règles

Hypersomnie idiopathique avec un sommeil de longue durée

Hypersomnie idiopathique sans un sommeil de longue durée

Syndrome d'insuffisance de sommeil comportemental

Hypersomnie en relation avec un trouble médical

Hypersomnie par une substance ou une drogue

Hypersomnie non organique

Hypersomnie non spécifique

TROUBLES DU RYTHME CIRCADIEN DU SOMMEIL

Syndrome de retard de phase

Syndrome d'avance de phase

Rythme veille-sommeil irrégulier

Libre-cours

Franchissement de fuseaux horaires (jet lag)

Travail posté

En relation avec un trouble médical

Autre non spécifié

Par drogue ou substance

PARASOMNIE

De l'éveil (sommeil lent)

- Eveils confusionnels

- Somnambulisme

- Terreurs nocturnes

Parasomnies habituellement associées au sommeil paradoxal

Trouble du comportement du sommeil paradoxal

- Paralysie du sommeil isolée récurrente

- Cauchemar

Autres parasomnies

Etats dissociés du sommeil

Enurésie nocturne...

MOUVEMENTS EN RELATION AVEC LE SOMMEIL

Syndrome des jambes sans repos

Syndrome des mouvements périodiques du sommeil

Crampes musculaires en relation avec le sommeil

Bruxisme du sommeil

Mouvements rythmiques du sommeil

Non spécifiés

En relation avec une drogue ou une substance

En relation avec une pathologie

SYMPTOMES ISOLES, APPAREMMENT NORMAUX OU NON EXPLIQUES

Long dormeur

Court dormeur

Ronflement

Somniloquie

Clonies d'endormissement

Myclonies bénignes de l'enfant

AUTRES TROUBLES DU SOMMEIL

Troubles du sommeil physiologique (organique)

Autre trouble du sommeil non dû à une substance ou un état physiologique

Trouble du sommeil environnemental

APPENDICE A : TROUBLE DU SOMMEIL ASSOCIE A DES PAHTOLOGIES

CLASSEES AILLEURS

Insomnie fatale familiale

Fibromyalgie

Epilepsie du sommeil

Céphalées du sommeil

Reflux gastro-œsophagien du sommeil

Ischémie coronarienne du sommeil

Transpiration, laryngospasme, choc en relation avec le sommeil

APPENDICE B : autres troubles comportementaux et psychiques fréquemment

rencontrés dans le diagnostic différentiel des troubles du sommeil

Troubles de l'humeur

Troubles anxieux

Troubles somatiques

Schizophrénie et autres psychoses

Troubles de la personnalité diagnostiquée d'abord dans l'enfance ou l'adolescence

Annexe 2 : HAS. Quelle place pour la mélatonine dans le traitement de l'insomnie ?



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Quelle place pour la mélatonine (Circadin®) dans le traitement de l'insomnie ?

La mélatonine est une hormone produite par la glande pinéale, qui participe au contrôle des rythmes circadiens et favorise le sommeil. Des préparations à base de mélatonine sont utilisées en France (sans avoir d'AMM) dans certains troubles du rythme veille-sommeil et sont en vente libre dans de nombreux pays. Circadin® est un médicament sous forme de comprimés à libération prolongée dosés à 2 mg de mélatonine.

L'ESSENTIEL

Une efficacité modeste contre l'insomnie

- Circadin® est indiqué en monothérapie, chez des patients de 55 ans ou plus, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire, caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité.
L'insomnie primaire est définie comme **une insomnie sans cause somatique, psychique, toxique ou environnementale évidente**.
- L'efficacité de Circadin® sur la qualité du sommeil et le comportement au réveil est modeste. L'impact attendu de ce médicament sur l'amélioration de la qualité de vie et sur la réduction de la morbidité liée à l'insomnie n'est pas quantifiable, notamment en raison de l'absence de comparaison directe avec les traitements disponibles. **Le service médical rendu (SMR)* par Circadin® est faible** dans son indication.
- Compte tenu de la faiblesse des données d'efficacité présentées, Circadin® n'apporte **pas d'amélioration du service médical rendu**** (ASMR V) dans la prise en charge de l'insomnie primaire.

Limiter la consommation inappropriée de benzodiazépines

- L'amélioration du sommeil des patients atteints d'insomnie et la réduction de la surconsommation des benzodiazépines et apparentés (ou composés Z) constituent un besoin de santé publique. La mélatonine pourrait y apporter une réponse partielle, en évitant le recours aux benzodiazépines et apparentés. Le rapport efficacité/tolérance de la mélatonine LP apparaît favorable à court terme.
C'est pourquoi la commission de la transparence a attribué à Circadin® un SMR suffisant pour une prise en charge par la collectivité, à titre **provisoire**. Le maintien de ce SMR est lié à l'évaluation de l'impact de Circadin® sur la consommation des hypnotiques de type benzodiazépines et apparentés, qui sera effectuée 18 mois après la date de prise en charge par l'Assurance maladie.
- Quoi qu'il en soit, la réponse au problème de l'insomnie et de la surconsommation d'hypnotiques ne doit pas se limiter à une approche médicamenteuse.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

- Dans tous les cas d'insomnie, il faut s'assurer que le patient a bien compris et observe **les règles essentielles d'hygiène du sommeil** (horaires de coucher et de lever, conditions d'environnement, temps passé au lit, activité physique, prise inopportune de stimulants).
- **Les techniques non médicamenteuses** (méthodes de relaxation, de chronobiologie, de contrôle des stimulus et de restriction du sommeil), peu accessibles en France, sont particulièrement indiquées dans l'insomnie chronique. Ces approches sont associées dans les thérapies cognitives et comportementales, largement recommandées par les experts, notamment dans l'insomnie chronique primaire.
- La **phytothérapie** (non remboursée) peut être utilisée en cas de troubles mineurs du sommeil.
- La **prescription d'hypnotiques doit s'inscrire dans une stratégie à court terme**.
 - **Les benzodiazépines et apparentés** indiqués dans les insomnies sévères, occasionnelles ou transitoires, sont largement prescrits dans l'insomnie chronique, souvent en traitement prolongé (hors AMM). Ils peuvent provoquer des effets résiduels, des troubles de la mémoire et une altération des fonctions cognitives, notamment chez le sujet âgé. L'arrêt de ces traitements devrait être d'emblée prévu avec le patient.
 - **L'indication de Circadin[®] est limitée à l'insomnie primaire chez le patient de plus de 55 ans, en monothérapie.**
- **Données cliniques** concernant Circadin[®]
Deux études cliniques de phase III (NEURIM VII et NEURIM IX) effectuées en double insu contre placebo ont inclus 542 patients. Elles ont montré **une efficacité modeste de Circadin[®]**, administré pendant 3 semaines à la posologie fixe de 2 mg/j, sur la qualité du sommeil et le comportement au réveil chez des patients ambulatoires de plus de 55 ans ayant une insomnie primaire. Les paramètres du sommeil ont évolué vers les scores initiaux après l'arrêt du traitement.

AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

- **Posologie** – Un comprimé par jour, 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas.
- **Précautions d'emploi, contre-indications, interactions, effets indésirables** (voir le résumé des caractéristiques produit disponible sur le site de l'Afssaps, www.afssaps.fr).
 - Les données cliniques de la mélatonine sont en faveur d'un rapport efficacité/tolérance favorable à court terme. Néanmoins, les résultats obtenus ne concernent pas les patients de plus de 65 ans polypathologiques ou très âgés, parfois polymédicamentés. Les risques d'interactions médicamenteuses, notamment avec d'autres psychotropes, peuvent être limitants.
 - La prudence s'impose lors de l'administration de la mélatonine chez l'insuffisant rénal et elle est déconseillée chez l'insuffisant hépatique.
 - Aucun phénomène de sevrage ou d'effet rebond n'a été mis en évidence au cours du développement du produit. Le Plan de gestion des risques européen inclut une étude évaluant la survenue de symptômes à l'arrêt d'un traitement par Circadin[®].
- ▲ **Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables.** Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://www.afssaps.fr>.

Coût de traitement journalier (CTJ)

À la date d'édition de cette fiche, la spécialité Circadin n'est pas inscrite au remboursement.

La prescription doit observer dans tous les cas la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

HAS

Validé par la commission de la transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la transparence. Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Novembre 2009

COMMENT REMPLIR L'AGENDA DU SOMMEIL

L'agenda se remplit à deux moments de la journée :

- le matin au réveil pour décrire le déroulement de la nuit
- le soir pour reporter ce qui s'est passé dans la journée.
- **Le matin** : inscrivez la date (*nuit du 5 au 6 juin par exemple*).
 - Notez le moment où vous vous êtes mis au lit par une flèche vers le bas. (*même si c'était pour lire ou pour regarder la télévision*)
 - Mettez une flèche vers le haut pour indiquer votre horaire définitif de lever, ou pour préciser un lever en cours de nuit.
 - Hachurez la zone qui correspond à votre sommeil. Si vous vous êtes réveillé en pleine nuit et que cet éveil a été gênant, vous interrompez la zone hachurée en regard des horaires du réveil. Le but n'est pas de vous souvenir précisément que l'éveil s'est produit entre 3h17 et 4h12 mais de traduire simplement votre impression avec des horaires qui seront obligatoirement approximatifs.
 - Précisez ensuite la qualité de votre nuit, votre forme au réveil, en remplissant les colonnes de droite (*TB = très bon, B = Bon, Moy = moyen, M = mauvais, TM = très mauvais*).
 - Précisez si vous avez pris des médicaments, ou s'il s'est passé quelque chose qui a pu interférer avec votre sommeil (*par exemple faire du sport le soir, avoir mal à la tête, avoir de la fièvre...*).
- **Le soir** : vous remplissez à nouveau l'agenda
 - Pour préciser si vous avez fait une sieste, par une zone hachurée, de la même façon que vous avez noté votre sommeil de nuit. Vous reportez si besoin les moments de somnolence en notant un « S » en regard des horaires correspondants.
 - Enfin, vous apprécierez votre forme globale dans la journée.

Vous remplirez cet agenda pendant 3 semaines minimum. S'il vous est possible de le remplir à la fois sur une période de travail et une période de vacances, vous aurez beaucoup plus d'informations.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : VILLETTE Margot

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10 2 10 6 20 17 à 18.h15 Amphithéâtre ou salle : Pauling

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : DURIEZ

Prénom : Patrick

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date : 13 avril 2017

Signature: [Signature] PO P Duriez

Avis du Président de Jury

Nom : GRESSIER

Prénom : Bernard

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date : 26/04/2017

Signature:

[Signature]
Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

[Signature]
D. CUNY
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : VILLETTE
Prénom : Margot

Titre de la thèse : *La mélatonine, un somnifère naturel ?*

Mots-clés : mélatonine, hormone naturelle, horloge biologique, rythme circadien, rythme veille-sommeil, lumière, insomnie, sommeil

Résumé :

Une molécule de découverte récente, la mélatonine, est une hormone naturelle régulant les rythmes circadiens et veille-sommeil. Au fur et à mesure des recherches sur les effets d'un apport en mélatonine sur le sommeil, on a retrouvé un effet bénéfique de l'hormone pour favoriser un endormissement plus rapide et allonger le temps total de sommeil, notamment chez les personnes âgées. Cependant, des études à long terme sont encore nécessaires pour s'assurer de l'innocuité de la mélatonine exogène. De plus, le respect d'une bonne hygiène du sommeil est indispensable afin d'être dans les conditions optimales pour bien dormir.

Membres du jury :

Président : M. Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie à l'Université de Lille 2 et Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Assesseur : M. Patrick DURIEZ, Professeur des Universités à l'Université de Lille 2

Membre extérieur : M. Julien LAMBERT, Docteur en pharmacie, adjoint à Montigny-en-Ostrevent et pharmacien au Centre de Rééducation et Réadaptation Fonctionnelle de Fouquières-lès-Lens