

**THÈSE  
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 17 Janvier 2023  
Par M. FERTIKH Safi**

---

**Mélatonine et rôle du Pharmacien dans  
la prise en charge des Troubles du  
Sommeil à l'Officine**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur Thierry DINE

Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Loos Haubourdin

**Directeur, conseiller de thèse :** Professeur Bernard GRESSIER

Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie - Université de Lille  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Assesseur :** Docteur Maxime HOULLIER

Docteur en pharmacie – Pharmacien titulaire – Pharmacie du Pont Saint Vaast - Douai



**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87

M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

**Enseignant contractuel**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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



# Remerciements

J'aimerais d'abord remercier les membres du jury m'honorant de leur présence :

## **M. Bernard GRESSIER,**

pour avoir accepté de diriger cette thèse, m'avoir conseillé et guidé sur bien des aspects, ainsi que pour son investissement et sa bienveillance.

## **M. Thierry DINE,**

pour me faire l'honneur de présider ce jury et d'avoir accepté de juger mon travail.

## **M. Maxime HOULLIER,**

pour m'avoir accueilli et formé, ainsi que de m'avoir donné ma chance et accepté de faire partie de ce jury.

Je remercie également ma famille pour son soutien, en particulier mes parents dont la patience et les encouragements n'ont jamais cessé de m'aider à progresser.

Un immense merci aux amis qui se reconnaîtront pour tous les bons moments passés ensemble.

Merci à tous les collègues avec qui j'ai travaillé ainsi que toutes les équipes m'ayant accepté en stage que ce soit à l'officine ou à l'hôpital. Votre expérience et votre bienveillance m'ont réellement impacté.



## Table des matières

Liste des abréviations .....	18
Liste des figures .....	19
Introduction .....	21
I) Sommeil et Troubles du Sommeil.....	22
1) Physiologie du Sommeil.....	22
1) Définitions.....	22
a) Sommeil .....	22
b) Chronobiologie.....	22
c) Rythme circadien.....	23
d) Polysomnographie.....	23
e) Hypnogramme.....	24
2) Composition du Sommeil.....	24
a) Les Cycles du Sommeil.....	24
b) Évolution du Sommeil au cours de la vie.....	28
a) Avant la naissance .....	29
b) L'enfance .....	29
c) L'adolescence .....	30
d) Après la quarantaine et chez les personnes âgées.....	30
c) Régulation du Sommeil.....	31
a) Rythme circadien.....	31
b) Mélatonine .....	34
1. Généralités et Physiologie .....	34
2. Biochimie, biosynthèse et métabolisme .....	39
3. Pharmacologie et Récepteurs MT.....	41
c) Adénosine .....	51
d) Autres systèmes de régulation du sommeil .....	52
2) Les troubles du sommeil et leurs conséquences.....	53
1) Insomnies .....	53
2) Le syndrome des jambes sans repos.....	55
3) Apnées du sommeil .....	56
4) Parasomnies.....	57
5) Hypersomnies (exemple de la narcolepsie-cataplexie) .....	58
6) Troubles du rythme circadien.....	59
II) Traitement des Troubles du Sommeil et place de la Mélatonine .....	63
1) Traitements médicamenteux usuels .....	64
1) Benzodiazépines hypnotiques .....	64
2) Hypnotiques apparentés aux Benzodiazépines .....	64
3) Antihistaminiques hypnotiques .....	65

4)	Règles générales sur ces traitements .....	65
2)	Les différentes formes de Mélatonine .....	67
1)	Tryptophane (précurseur) .....	67
a)	Dans l'alimentation .....	67
b)	En compléments alimentaires .....	68
2)	Mélatonine .....	70
a)	Études sur l'intérêt de la supplémentation en mélatonine (médicament) .....	70
a)	Pertinence de la Libération Prolongée .....	70
b)	Rapport Bénéfice/Risque de la supplémentation .....	73
b)	Les médicaments à base de Mélatonine .....	78
a)	Spécialités .....	78
b)	Préparations magistrales .....	80
c)	En compléments alimentaires .....	81
a)	Présentation du marché .....	81
b)	Risques liés à ces formes .....	91
3)	Les dérivés de la Mélatonine .....	94
4)	Perspectives d'avenir .....	94
a)	Diabète de type 2 .....	95
b)	Cancers .....	95
c)	Hypertension .....	97
d)	Maladie de Parkinson .....	98
e)	Maladie d'Alzheimer .....	99
f)	Autres pathologies psychiatriques .....	101
g)	Propriétés antioxydantes .....	101
h)	Propriétés anti-inflammatoires .....	103
i)	Cas du COVID-19 .....	103
j)	Quel avenir pour la mélatonine ? .....	105
III)	Rôle du pharmacien et prise en charge des troubles du sommeil à l'Officine .....	107
1)	Règles Hygiéno-Diététiques .....	107
2)	Prise en charge à l'Officine .....	111
a)	Minéraux et Vitamines .....	111
b)	Phytothérapie .....	112
c)	Aromathérapie .....	113
d)	Homéopathie .....	114
e)	Méthodes alternatives et complémentaires (relaxation, respiration) .....	116
f)	Comment conseiller la mélatonine à l'Officine ? .....	117
3)	Prise en charge pluridisciplinaire et Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC) ..	119
a)	Généralités .....	120
b)	Les principaux outils et leurs limites .....	122

Conclusion.....	126
Bibliographie.....	128
Annexes.....	135
Annexe 1 : Tableau d'aide au choix d'une Benzodiazépine .....	135
Annexe 2 : Liste non exhaustive des principales références de compléments alimentaires contenant de la mélatonine commercialisés en France actuellement.....	136
Annexe 3 : Actions de la mélatonine dans le cancer du sein, de la prostate et de l'ovaire(95) .....	150
Annexe 4 : Essais cliniques avec la mélatonine dans les maladies cardiaques(96) .....	152
Annexe 5 : Questionnaire d'aide au diagnostic.....	155
Annexe 6 : Index de sévérité de l'insomnie .....	157
Annexe 7 : Échelle de somnolence d'Epworth .....	158
Annexe 8 : Échelle de matinalité-vespéralité MEQ-SA.....	159
Annexe 9 : Exemple de plan de TCCI (122).....	165
Annexe 10 : Agenda du sommeil .....	167

## Liste des abréviations

**ANSES** : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**INSV** : Institut National du Sommeil et de la Vigilance

**LI** : Libération Immédiate

**LP** : Libération Prolongée

**NREM** : No Rapid Eye Movement

**NSC** : Noyaux Suprachiasmatiques

**REM** : Rapid Eye Movement

**RHD** : Règles Hygiéno-Diététiques

**RTU** : Recommandation Temporaire d'Utilisation

**SAHOS** : Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil

**SJSR** : Syndrome des Jambes Sans Repos

**TCC(I)** : Thérapie Cognitivo-Comportementale (de l'Insomnie)

**VEGF** : Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire

## Liste des figures

Figure 1 : Hypnogramme normal <i>Représentation schématique de la répartition des stades de sommeil au cours d'une nuit. SP, sommeil paradoxal ; SL, sommeil lent.</i> (Source : CEN, 2019)(5).....	24
Figure 2 : Profil type de l'Éveil (6).....	25
Figure 3 : Profil type de la phase REM (6).....	25
Figure 4 : Profils type des phases N2 et N3 (6).....	26
Figure 5 : Représentation graphique du rythme circadien (13).....	33
Figure 6 : Suivi de l'activité cérébrale après apport exogène de mélatonine à différents moments de la journée(9).....	35
Figure 7 : Régulation de la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale(18).....	36
Figure 8 : La mélatonine, un synchroniseur endogène du système circadien(18)....	37
Figure 9 : Profil de sécrétion de la mélatonine (20).....	38
Figure 10 : Synthèse de la Mélatonine.....	40
Figure 11 : Séquence d'acides aminés de MT1 (24,25).....	42
Figure 12 : Séquence d'acides aminés de MT2 (25,27).....	42
Figure 13 : Représentations des récepteurs MT1 et MT2 (29,30).....	43
Figure 14 : Séquence d'acides aminés de GPR50 (25,31).....	44
Figure 15 : Associations possibles des récepteurs MT (32).....	45
Figure 16 : Visualisation des sites de liaisons de MT1, MT2 et du récepteur à la sérotonine par cristallographie aux rayons X (22).....	45
Figure 17 : Mécanisme d'action des récepteurs MT1 et MT2 (33).....	47
Figure 18 : Structure de QR2 par cristallographie (30).....	49
Figure 19 : Synthèse des voies de transduction des récepteurs MT (28).....	50
Figure 20 : Stratégie de prise en charge de l'Insomnie chez l'adulte (62).....	63
Figure 21 : Profils plasmatiques de mélatonine après administration d'une préparation orale de mélatonine à libération immédiate (1 mg). La barre horizontale est centrée sur 100 pg/ml, valeur moyenne du pic nocturne physiologique(18).....	71
Figure 22 : Comparaison des cinétiques plasmatiques après administration d'une préparation de mélatonine à libération immédiate ( <i>annotée IR</i> ) et d'une préparation à libération prolongée ( <i>annotée PRM</i> ) par rapport au profil physiologique endogène (9).....	72
Figure 23 : Latence d'endormissement durant la période de traitement chez les patients âgés de 65 à 80 ans. <i>Les astérisques montrent des différences significatives entre les groupes mélatonine à libération prolongée et placebo (* p &lt; 0,05, ** p &lt; 0,01), N représente le nombre de patients</i> (18).....	76
Figure 24 : Synthèse de l'impact potentiel de la prise en charge des troubles du rythme circadien sur la maladie d'Alzheimer(9).....	100
Figure 25 : Suivi de la qualité du sommeil avec et sans ajout de mélatonine chez des patients atteints par le SARS-COV-2(105).....	104
Figure 26 : Surveillance de la réponse au traitement avec et sans ajout de mélatonine chez des patients atteints par le SARS-COV-2(105).....	104



# Introduction

Le Sommeil est une composante importante de l'organisme, c'est pourquoi les troubles du sommeil nécessitent leur prise en charge.

Que ce soit pour un léger problème ou pour remédier à un dérèglement complet, les besoins des patients sont nombreux et leurs attentes sont élevées.

À l'officine, la demande de conseils sur les troubles du sommeil est quotidienne et le pharmacien doit pouvoir répondre à cette demande.

Nous allons dans une première partie, développer le sommeil en lui-même, son fonctionnement puis les troubles du sommeil, de la façon dont ils se manifestent et de ce qu'ils peuvent provoquer.

Ensuite, nous aborderons les traitements de ces troubles avant de nous intéresser plus spécifiquement à la mélatonine sous toutes ses formes : que ce soit sous forme médicamenteuse ou en compléments alimentaires, ses précurseurs, la mélatonine elle-même et ses dérivés.

Enfin, nous terminerons par le rôle déterminant du Pharmacien dans la prise en charge du patient à l'officine sur les aspects cliniques et pratiques, du simple rappel hygiéno-diététique jusqu'au parcours de soins pluridisciplinaire.

# **I) Sommeil et Troubles du Sommeil**

## **1) Physiologie du Sommeil**

### **1) Définitions**

#### **a) Sommeil**

Pour commencer nous allons d'abord définir ce qu'est le sommeil.

Si l'on consulte le CisMeF, on retrouve la définition suivante : « Fonctions mentales générales du désengagement périodique, réversible et sélectif, physique et mental, par rapport à son environnement immédiat, accompagné de changements physiologiques caractéristiques. »(1)

#### **b) Chronobiologie**

Pour étudier des phénomènes comme le sommeil, nous avons recours à la chronobiologie.

« La chronobiologie correspond à l'étude des rythmes biologiques de l'organisme(2). »

En effet, nul n'ignore que le sommeil suit un certain « rythme » puisqu'il est périodique : il arrive tous les jours et plus ou moins vers le même moment de la journée pour chaque individu.

Ce rythme n'est pas propre au sommeil en lui-même puisqu'il est dû en grande partie au rythme circadien.

### **c) Rythme circadien**

Le mot « Circadien » vient des mots latins *circa* signifiant *environ (autour de)* et de *diem (dies)* signifiant *jour*.

Ce terme fut inventé en 1959 par Franz Halberg (3) (l'un des piliers de la recherche en chronobiologie).

Ce rythme biologique commun à toutes les espèces du règne animal est également présent chez les végétaux. On le qualifie également de rythme « jour-nuit » ainsi que de « cycle » en raison de sa périodicité.

### **d) Polysomnographie**

La polysomnographie est l'examen de référence dans l'étude du sommeil.

Elle consiste en « l'enregistrement de plusieurs paramètres, obtenu à l'aide d'électrodes placés au niveau du crâne et de différentes parties du corps : l'activité cérébrale (par électro-encéphalogramme), l'activité musculaire (électromyogramme) et les mouvements oculaires (électro-oculogramme). Parallèlement, le rythme cardiaque, le rythme respiratoire et les mouvements des jambes sont également enregistrés afin de caractériser certains troubles ou certaines pathologies nocturnes. »(4)

D'autres méthodes peuvent être utilisées selon ce que l'on souhaite étudier. Pour illustrer, nous pouvons citer le scanner et l'IRM (si l'on souhaite observer une zone spécifique du cerveau) ou encore l'agenda du sommeil (pour représenter les habitudes d'une personne). Nous nous arrêterons ici pour les exemples car ils sont nombreux et plus ou moins spécifiques à certaines études (comme certains troubles du sommeil par exemple).

## e) Hypnogramme

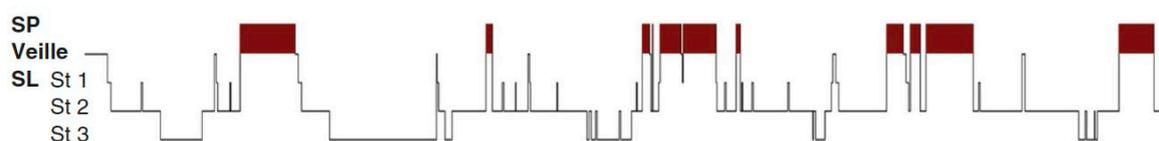
Le résultat le plus emblématique résultant de la polysomnographie est l'hypnogramme. C'est tout simplement un graphique du sommeil (*-gramme* signifiant « ce qui est écrit » et *hypno-* signifiant « sommeil »). Il est composé d'un axe des ordonnées reflétant la phase et l'intensité du sommeil ainsi que d'un axe des abscisses reflétant le temps écoulé.

Il sert à analyser les proportions des différentes phases du Sommeil. Il sera abordé plus en détail un peu plus tard.

## 2) Composition du Sommeil

### a) Les Cycles du Sommeil

Grâce à la polysomnographie on obtient le profil « type » du Sommeil.



**Figure 1 : Hypnogramme normal**

*Représentation schématique de la répartition des stades de sommeil au cours d'une nuit. SP, sommeil paradoxal ; SL, sommeil lent. (Source : CEN, 2019)(5)*

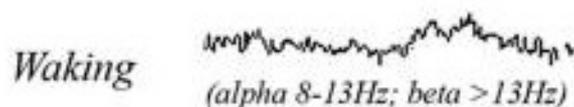
Cette étude a permis de comprendre que le sommeil était composé de plusieurs parties. En effet, selon les périodes, le profil des ondes électriques cérébrales, les mouvements oculaires ainsi que le tonus musculaire global sont plus caractéristiques.

Avant de détailler le profil du sommeil, nous allons décrire le profil de l'éveil.

Lorsque nous sommes éveillés, le profil des ondes cérébrales est anarchique, avec des ondes de faible amplitude et à une fréquence très rapide (plusieurs dizaines d'ondes par seconde). Cela s'explique par le fait que nous devons traiter beaucoup de

données en même temps comme ce que nous entendons, voyons, pensons, sentons, exprimons, ce que les différents organes (sensoriels et non-sensoriels) émettent, etc.

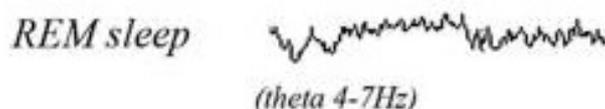
De plus, les fonctions motrices sont opérationnelles et à commande volontaire. On observe cliniquement une résistance aux mouvements réalisés sous contrainte (comme une tension musculaire réflexe), c'est à dire que même si une personne se laisse faire, il y aura toujours une résistance musculaire si on lui lève un bras par exemple.



**Figure 2 : Profil type de l'Éveil (6)**

Quand vient le début de l'endormissement, le profil se modifie légèrement : il est toujours rapide, à ondes courtes et anarchique mais un peu plus ralenti, on pourrait presque le confondre avec le profil de l'éveil. Cette similitude aussi forte lui donna (entre-autre) le nom de « Sommeil Paradoxal » (paradoxal car il y a le sommeil mais avec un profil d'éveil actif).

Ce sommeil paradoxal, qui est également la première phase du sommeil possède également une autre caractéristique décrite pour la première fois dans ce contexte en 1952 et qui est toujours confirmée par des études plus récentes (7): on peut y observer de nombreux petits mouvements oculaires latéraux (vers la gauche et la droite). Cette observation lui donne un autre nom : la période du Mouvement d'Œil Rapide ou REM (Rapid Eye Movement). En revanche, on a une inhibition des fonctions musculaires rendant ainsi le corps immobile et sans résistance musculaire lors d'un mouvement contraint (à condition de ne pas réveiller la personne bien sûr).



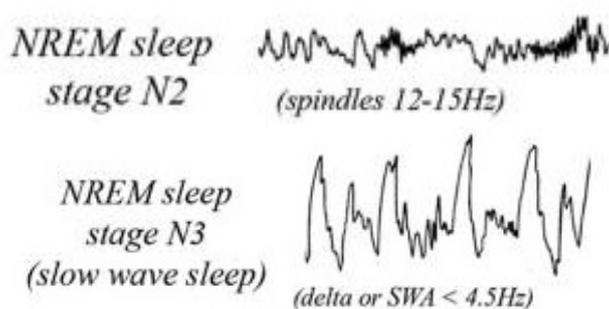
**Figure 3 : Profil type de la phase REM (6)**

Suite à la phase paradoxale (ou REM) arrive un autre profil. Celui-ci est nettement plus caractéristique. En effet il est quasiment opposé en tout point à la phase qui le

précède : il possède un profil d'ondes cérébrales beaucoup plus lentes (à peine quelques-unes par secondes), avec des ondes à plus grandes amplitudes et ne possède pas de mouvement oculaire. Cela lui a donné le nom de « Sommeil Lent » ou NREM (Non-Rapid Eye Movement).

Cette phase se découpe elle-même en plusieurs phases : initialement on en décrivit quatre en 1968 mais une mise à jour en 2007 les a réduites à trois (8).

Ces étapes se nomment respectivement (dans l'ordre chronologique de succession) N1, N2 et N3. Plus on avance dans le sommeil NREM, plus le sommeil est « Profond » (ici, le terme « Profond » signifie « difficulté à se réveiller » ; plus on avance dans les phases, plus la difficulté est importante).



**Figure 4 : Profils type des phases N2 et N3 (6)**

L'ensemble de ces phases compose un « Cycle de Sommeil ». Chaque cycle commence donc par la phase REM puis se poursuit avec la phase NREM (N1 puis N2 et enfin N3) avant de rebasculer dans la phase REM au début du cycle suivant.

Il faut également préciser que même s'il suit le même enchaînement cyclique avec un ordre bien défini, l'hypnogramme d'un individu ne sera jamais le même d'une journée à une autre et les cycles d'une même période sont inégaux entre eux.

En effet le profil des cycles se modifie en fonction des besoins durant le sommeil :

- les premiers cycles seront plus riches en sommeil lent profond (NREM) ;
- les derniers cycles seront plus riches en Sommeil Paradoxal (REM) (5).

Au début du premier cycle et à la jonction de chaque cycle se présente un point de contrôle durant quelques minutes nommé « Transition veille-éveil ». Il s'agit d'une vérification du cycle terminé pour savoir si l'on passe au cycle suivant ou si l'on passe à l'éveil. Cela correspond sur l'hypnogramme à un pic d'intensité intermédiaire par rapport à la phase REM et N1.

Les Cycles durent en moyenne 90 minutes (sur des fourchettes allant généralement de 60 à 110 voire 120 minutes) et le sommeil est composé d'environ 3-4 à 6 Cycles donnant ainsi une durée de sommeil moyenne d'environ 7h30 (4).

Il y a une grande variabilité interindividuelle dans la durée et le nombre de cycles contenus dans une nuit de sommeil. Il y a aussi une variabilité intra-individuelle d'une nuit à l'autre (affectée par l'état de la personne, de ses nuits précédentes, de la présence ou non d'une veille prolongée les jours précédents, etc.).

Il y a une raison pour laquelle il existe deux états de sommeil distincts. Elle consiste dans le fait que ces états ne vont pas servir à la même chose bien qu'ils soient complémentaires entre eux.

Lors du Sommeil il y a un « transfert » d'informations de l'Hippocampe (« mémoire à court terme » stockant les informations de la journée) vers le Néocortex (« mémoire à long terme ») suivi d'une « consolidation » de la mémoire(9). Cela signifie qu'il y a une action au niveau neuronal consistant à supprimer les informations estimées peu utiles au profit d'autres plus intéressantes. Cela est possible en modifiant le nombre de synapses (diminuer pour supprimer ; augmenter pour renforcer) et intervenant sur la myélinisation (la gaine de myéline servant à optimiser la vitesse de conduction des signaux électriques).

La phase NREM contribue à travailler la Mémoire Déclarative, c'est-à-dire la mémoire que l'on peut exprimer consciemment par le langage (par exemple un mot, un fait, un moment, une explication, etc.)(9).

La phase REM contribue à travailler la Mémoire Procédurale, c'est-à-dire la mémoire liée aux activités motrices (cela va de l'activité physique à des fonctions plus sociales comme l'expression et la reconnaissance des émotions). Il est également le sommeil du « Rêve » lié à l'imagination et à la créativité(9).

Une fois que les « nouvelles » informations sont traitées, il y a répétition de ces procédés pour les informations plus « anciennes ».

C'est via ces actions que le sommeil possède les propriétés qu'on lui connaît à savoir :

- le repos physique (essentiellement musculaire) et mental (restaurant la concentration et permettant de récupérer sur les plans psychologiques et émotionnels),
- l'apprentissage (car si l'Hippocampe n'est pas entièrement « vidé » alors il ne pourra pas se remplir correctement le lendemain avec de nouvelles informations) et la mémorisation,
- le maintien de l'homéostasie (comme par exemple avec la synthèse d'hormones anabolisantes ou l'élimination de certains déchets comme les amyloïdes  $\beta$  (9)) et certainement d'autres évènements encore non élucidés.

### **b) Évolution du Sommeil au cours de la vie**

Il y a 5 grandes périodes de la vie où le Sommeil a des caractéristiques propres :

- Avant la naissance
- L'enfance
- L'adolescence
- L'âge adulte
- Le « Troisième âge »

### **a) Avant la naissance**

Lors de cette période le fœtus est quasiment en permanence dans un état de sommeil. Toutes les caractéristiques évoquées précédemment ne s'appliquent pas strictement de la même manière ici. Il n'y a pas encore d'inhibition motrice ce qui explique les mouvements involontaires tels que les coups de pieds lors du sommeil REM. Les centres cérébraux générateurs de sommeil sont tout de même bien présents et opérationnels dès la fin du deuxième trimestre (vers S23) (10).

Ici, on peut approximativement décrire que le sommeil se compose d'environ 6h de sommeil REM, 6h de sommeil NREM et 12h d'un sommeil intermédiaire non déterminable (10).

Pas d'état de veille avant le troisième trimestre où l'on aura une faible part d'environ 2 à 3h d'éveil par jour. En revanche, la part du sommeil REM augmente énormément pour atteindre environ 9h les deux dernières semaines et jusqu'à 12h la dernière semaine de grossesse. Cette augmentation reflète un besoin de plus en plus important qui est en réalité dû à la Synaptogénèse (10).

### **b) L'enfance**

Chez le bébé et le petit enfant, il existe un sommeil polyphasique composé de plusieurs courtes phases de sommeil et de nombreux réveils. Cela est dû à l'absence de rythme circadien (développé dans la partie consacrée aux régulateurs du sommeil), les noyaux suprachiasmatiques ne se développant qu'à partir de 3 à 4 mois après la naissance et le rythme circadien ne prenant pas le contrôle avant l'âge d'un an (10). Dès cet âge, les périodes de sommeil seront moins nombreuses et moins interrompues en raison de l'habitude prise par l'organisme de se baser sur la lumière et les différents moments de la journée pour s'adapter. On y obtient un cycle d'environ 24h (10).

En termes de proportion il y aura des changements :

- Vers 6 mois, si l'on compte environ 14h de sommeil par jour, il y a autant de sommeil REM que NREM (10).
- Vers 5 ans, sur 11h de sommeil par jour, on a 30% de sommeil REM et 70% de NREM (10).

### **c) L'adolescence**

Lors de l'adolescence il y a une maturation cérébrale plus prononcée pour complètement passer du cerveau de l'enfant au cerveau de l'adulte. En raison de ces changements, la principale modification sera le décalage du rythme circadien. Cette conséquence fera qu'un adolescent se couchera plus tard et se lèvera plus tard. Cela n'est donc pas volontaire mais seulement physiologique : là où le pic de mélatonine est atteint en début de soirée chez l'enfant, il sera atteint au milieu de la nuit chez l'adolescent.

La proportion de sommeil REM passera à 20% et celle NREM à 80% à la jonction de la fin d'adolescence et le début de l'âge adulte avec un sommeil d'environ 8h (10).

### **d) Après la quarantaine et chez les personnes âgées**

Lors de l'âge adulte, le sommeil reste stable dans un premier temps que ce soit dans sa durée ou dans sa répartition par rapport à ce qu'il devient à l'issue de l'adolescence.

La détérioration commence assez tôt : entre la fin de la vingtaine et le début de la trentaine.

« À la deuxième moitié de la quarantaine, une réduction nette de la quantité et de la qualité électrique du sommeil profond se produit. On dort moins, et les ondes cérébrales du sommeil profond se font plus fines, moins puissantes et moins nombreuses. À cet âge, un adulte a déjà perdu 60% à 70% de son sommeil profond de jeune adolescent. À l'âge de soixante-dix ans, 80% à 90%. » (10)

Chez les personnes âgées il y a aussi très souvent un deuxième phénomène : la fragmentation du sommeil, c'est-à-dire un sommeil ponctué de plusieurs réveils nocturnes. Ce problème est lié à plusieurs facteurs comme les pathologies présentes, les traitements médicamenteux associés et surtout l'affaiblissement de la vessie ne permettant pas d'attendre le lendemain matin.

Le troisième changement majeur est la modification du rythme circadien. Il se passe l'opposé de ce qui se déroule à l'adolescence : le pic de mélatonine est atteint plus tôt dans la journée, ce qui entraîne un endormissement plus tôt.

Or une personne âgée peut avoir besoin pour diverses raisons de rester éveillée à des heures plus tardives comme pour voir des proches dans la soirée, faire des activités sociales (cinéma, théâtre, etc.), lire ou encore regarder la télévision.

De ce fait, ce qui peut arriver est un léger endormissement en fin de journée-début de soirée (en raison de la sécrétion en mélatonine) suivi d'un réveil « forcé » pour les activités souhaitées puis un endormissement plus difficile plus tard dans la soirée.

Il y a là encore un autre profil de sommeil « fragmenté » et moins efficace.

De plus, dans les principales zones cérébrales impactées par la détérioration liée à l'âge on compte les zones génératrices du sommeil profond alors que les personnes âgées ont tout autant besoin de sommeil que les jeunes adultes (10).

### **c) Régulation du Sommeil**

Le Sommeil est un état complexe faisant appel à différents processus pour être régulé.

#### **a) Rythme circadien**

Le premier processus sur lequel il repose est le rythme circadien. Ce rythme circadien a été observé chez tous les organismes vivants du règne animal bien qu'il ait été décrit précisément en premier dans le règne végétal(11). En effet, il est même exprimé chez certains végétaux comme les Héliotropes.

Comme précédemment défini, il s'agit d'un cycle d'environ 24h comprenant l'alternance jour-nuit. Chez l'Humain, il régit quasiment toutes les fonctions biologiques puisque l'homéostasie se base sur lui.

Cela se manifeste par exemple par des changements de température corporelle en fonction des moments de la journée (plus élevée en début de journée car nous devons

y être les plus actifs et plus faible à la fin), des changements de rythme cardiaque (dont les évolutions sont similaires à ceux de la température) ou encore l'alternance éveil-sommeil.

Comment le rythme circadien est-il mis en place ?

On a longtemps pensé que le Soleil était le seul et unique acteur de ce processus et que si les paramètres de l'exposition solaire étaient modifiés, le cycle circadien le serait également. Cela fut étudié et il a été démontré que non.

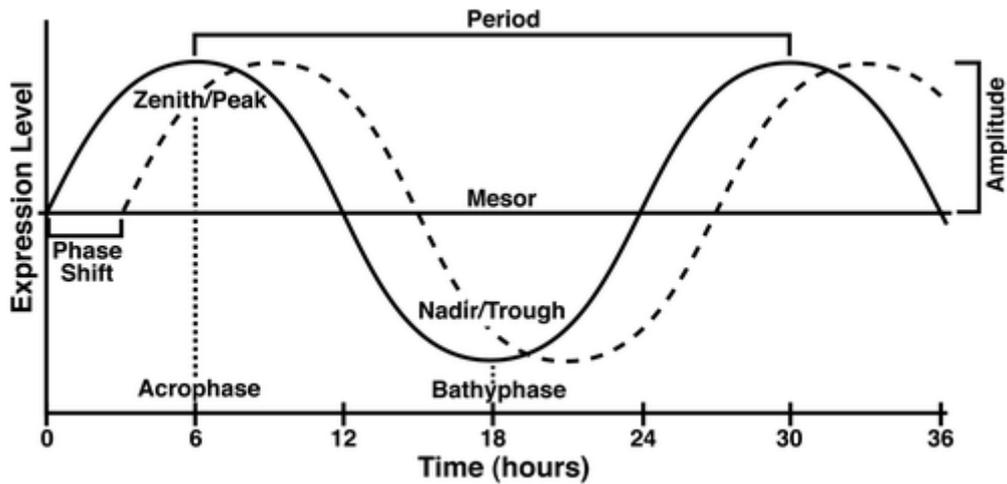
Le Soleil est le paramètre principal impliqué dans ce processus dans l'Évolution des espèces, en revanche, il n'est qu'un facteur « influenceur » à l'échelle d'une vie.

En effet, de nombreuses études ont montré que si l'on isolait des personnes de quelconques sources de lumière sur plusieurs jours voire semaines, leur cycle circadien n'était que légèrement différent de celui qu'ils avaient habituellement (de 15-30 minutes de moins à 2-3 heures de plus en moyenne) (12).

Cela a permis de comprendre que ce cycle est biologiquement légèrement supérieur à 24h et qu'il se raccourci de plus en plus avec l'âge pour se rapprocher des 24h.

L'exposition solaire n'aurait qu'un rôle de « réglage » quotidien pour fixer le cycle sur une durée plus fixe d'environ 24h afin d'éviter que l'éveil et le sommeil ne soient décalés à d'autres moments de la journée sur le long terme (par exemple : si une personne possède un cycle de 25h et qu'elle se couche habituellement à 23h, cela lui évitera d'avoir à se coucher à 6h du matin au lieu de 23h au bout d'une semaine).

Si l'on représente le rythme circadien sur un graphique, il prend la forme d'une fonction sinusoïdale. Le moment où l'on atteint le pic le plus élevé est nommé « acrophase » et celui du pic opposé « batyphase ». L'acrophase étant la période où la condition physiologique est à son maximum se manifestant par un plein-éveil, une température corporelle la plus élevée en moyenne sur la journée, etc. La batyphase représente la période opposée sur de nombreux facteurs comme la température corporelle au plus bas et un « ralentissement » de l'organisme dans sa globalité menant à terme aux conditions favorisant l'apparition et le maintien du sommeil.



**Figure 5 : Représentation graphique du rythme circadien (13)**

En pratique, ces périodes servent à définir approximativement les plages horaires d'un individu pour savoir vers quel moment il sera théoriquement le plus éveillé et vers quel moment le sommeil prédomine.

Il s'agit bien d'une période théorique approximative car calculée selon une variable biologique spécifique et qui changera plus ou moins légèrement selon la variable étudiée. Par exemple, si l'on choisit comme paramètre la température corporelle, l'acrophase sera définie par la température la plus élevée de la courbe et la bathyphase par la plus basse en ordonnée, avec l'heure de la journée associée en abscisse.

La régulation de ce cycle se fait via la réception de la lumière par des cellules photosensibles à mélanopsine de la rétine, transmettant ainsi un influx nerveux électrique aux noyaux suprachiasmatiques (4).

Ces noyaux sont au nombre de deux, composés de 10000 cellules chacun et se situent juste au-dessus du chiasma optique, dans la glande pinéale également appelée épiphyse située dans l'épithalamus(14).

Ce signal contribue en partie à la sécrétion de mélatonine également appelée « hormone du sommeil ».

## **b) Mélatonine**

### **1. Généralités et Physiologie**

La Mélatonine est une hormone impliquée principalement dans le Sommeil découverte et nommée initialement en 1958 par Aaron Lerner dans le cadre d'une étude dermatologique en raison de son effet blanchisseur sur les tissus (15).

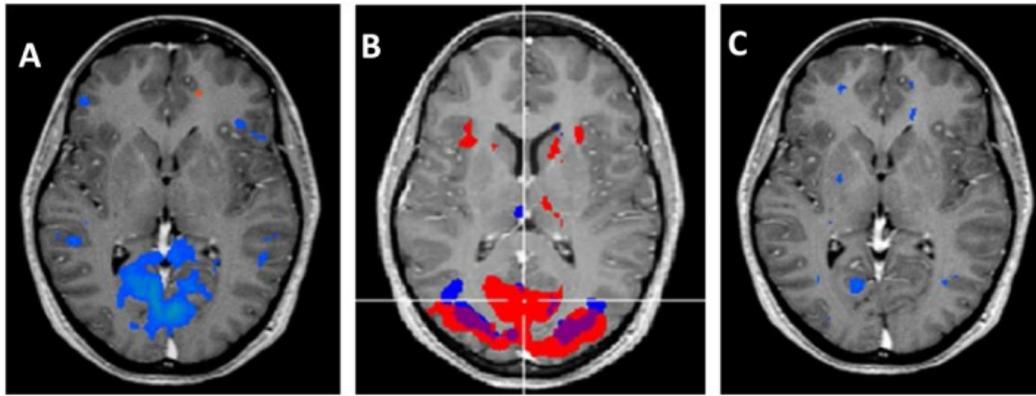
Elle est principalement synthétisée dans le cerveau par la glande pinéale mais aussi dans une moindre mesure au niveau de la rétine, des lymphocytes, de la moelle osseuse et du tractus gastro-intestinal (16,17).

Sa sécrétion est cyclique et suit un profil-type (les différences interindividuelles se font surtout sur les moments de la journée où l'on atteindra les différentes phases de la courbe mais les profils restent similaires).

La journée, la quantité en mélatonine est la plus basse et elle est maximale en moyenne entre 2h et 5h du matin c'est-à-dire en « fin de nuit » (18). Ici, le sommeil sera déclenché à partir du début de la sécrétion (pas au pic) et le réveil aura lieu peu après le début de la décroissance de la sécrétion, après le pic.

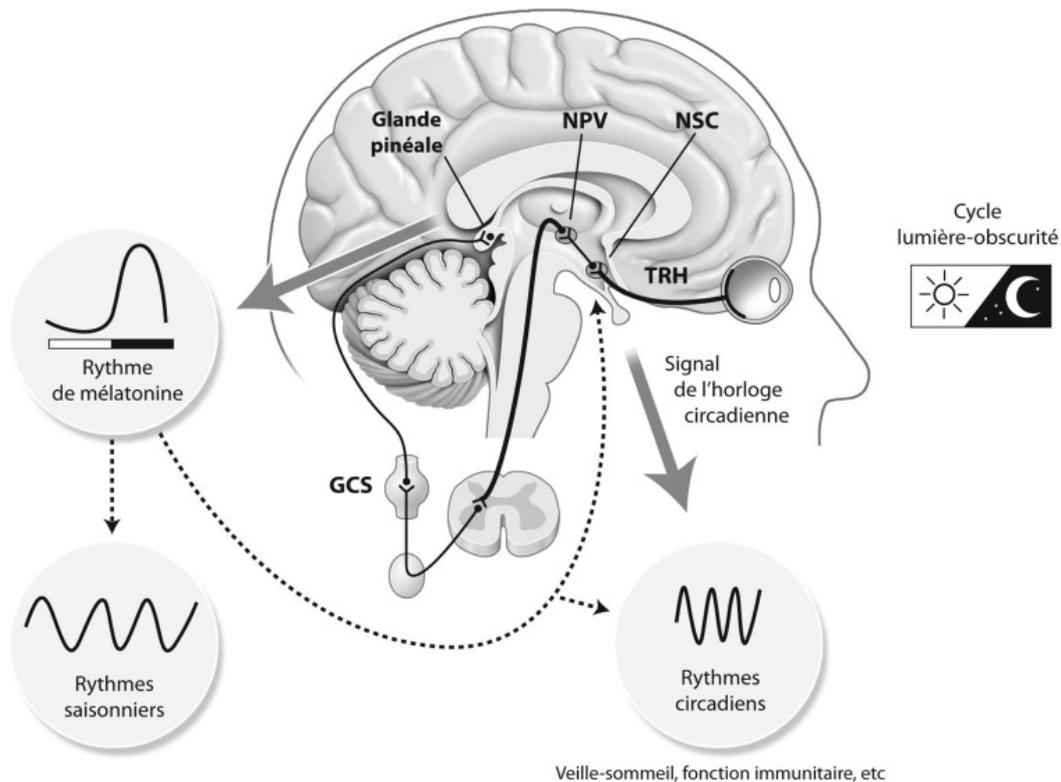
L'activité de la mélatonine sur les récepteurs MT1, MT2 et MT3 est réputée contribuer à ses propriétés de facilitation du sommeil, puisque ces récepteurs (principalement MT1 et MT2) sont impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil(19).

C'est l'hormone la plus connue dans le processus du sommeil bien qu'elle ne soit pas la seule impliquée et que sa seule présence ne suffise pas. En raison de son action on dit qu'elle a un effet « hypnogène ».



**Figure 6 : Suivi de l'activité cérébrale après apport exogène de mélatonine à différents moments de la journée(9)**

La figure 6 permet de « visualiser » une partie de cet effet par IRM fonctionnelle cérébrale. Comme développé précédemment, le sommeil possède différents rôles notamment au niveau cérébral. Ainsi, des zones tels que le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire postérieur, le précuneus, le lobe pariétal inférieur, le cortex temporal latéral et l'hippocampe vont avoir une activité différente après ajout de mélatonine. L'image A montre en bleu, après prise de mélatonine à 16h et en maintenant l'éveil, un changement d'activité cérébrale(9). L'image B reprend ce même principe mais en ajoutant une prise à 22h et montre un changement d'activité en rouge (la partie bleue résulte de la prise de 16h) ; les lignes blanches délimitent le précuneus(9). L'image C correspond à une prise de mélatonine à 22h versus placebo (période correspondant à la sécrétion endogène de mélatonine) et ne montre aucun changement d'activité cérébrale(9), ce qui signifie que la prise de mélatonine exogène ne modifie rien si la sécrétion endogène s'est déroulée correctement.



**Figure 7 : Régulation de la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale(18)**

TRH : tractus rétino-hypothalamique ; NSC : noyaux suprachiasmatiques ; NPV : noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus ; GSC : ganglions cervicaux supérieurs

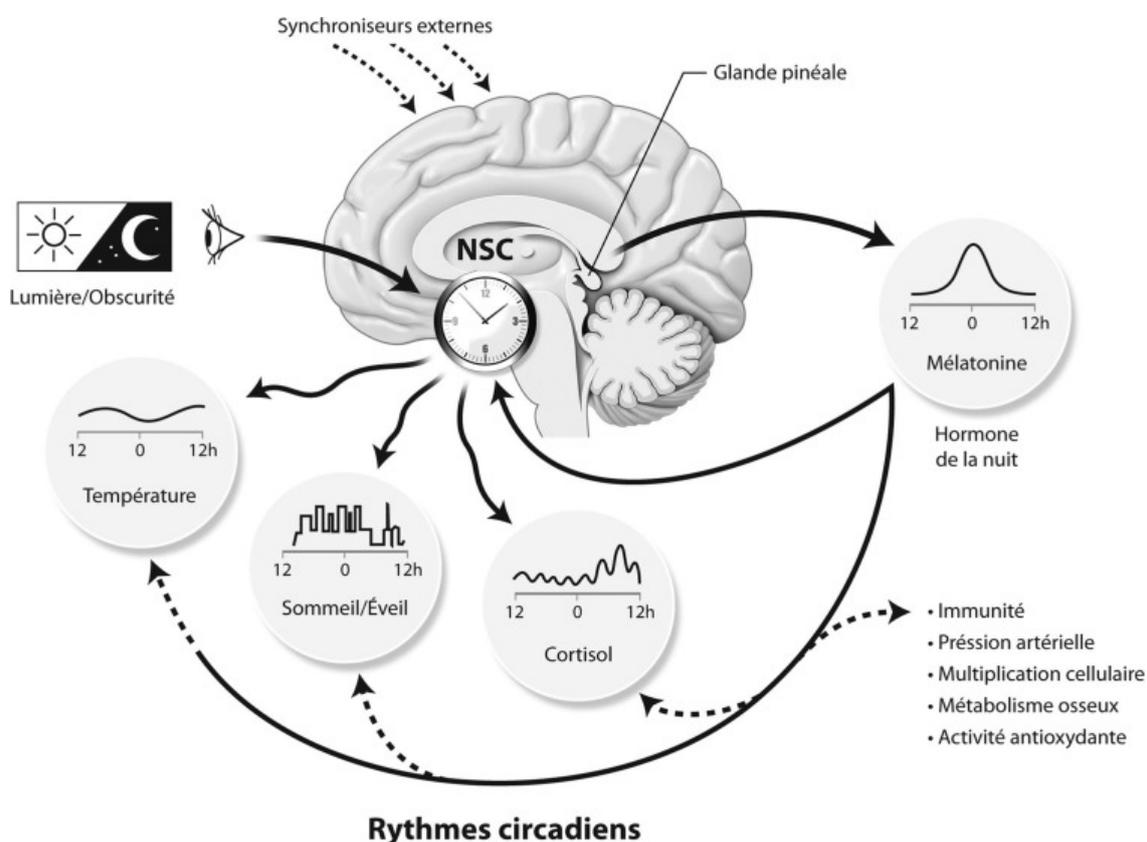
La mélatonine est étroitement liée au rythme circadien (et aux rythmes saisonniers dans une moindre mesure) notamment via l'action des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, ce qui explique ses variations de taux selon les moments de la journée. De ce fait, sa sécrétion est inhibée par la présence de lumière (dés quelques dizaines de lux (2)) et sa sécrétion est stimulée par l'absence de lumière par l'intermédiaire du tractus rétino-hypothalamique. De par ce rôle, la mélatonine est un des principaux régulateurs du sommeil (2).

L'information lumineuse passe par des cellules ganglionnaires de la face interne de la rétine contenant de la mélanopsine (un pigment) dont le spectre d'absorption maximal se situe autour de 480 nm (lumière bleue). Cette longueur d'onde est la plus efficace pour bloquer la sécrétion de mélatonine ainsi que pour entraîner l'horloge circadienne(18).

Les NSC contrôlent la glande pinéale par l'intermédiaire d'une voie polysynaptique qui emprunte le système nerveux central, le tronc cérébral, la moelle cervicale et thoracique supérieure, puis le système sympathique après connexion au niveau des

ganglions cervicaux supérieurs. La glande pinéale reçoit des fibres à terminaison noradrénergique en provenance des ganglions cervicaux supérieurs(18).

Dans les conditions physiologiques, l'activation de récepteurs  $\beta$ 1-adrénergiques en fin d'après-midi stimule la synthèse hormonale, avec un pic se situant vers 3–4 heures du matin et qui peut être mis en évidence par des dosages sanguins ou urinaires répétés sur 24 heures. La sécrétion nocturne persiste 8 à 10 heures en moyenne. La réponse hormonale médiée par la mélatonine possède une grande hétérogénéité interindividuelle sans nécessairement être d'origine pathologique(18).



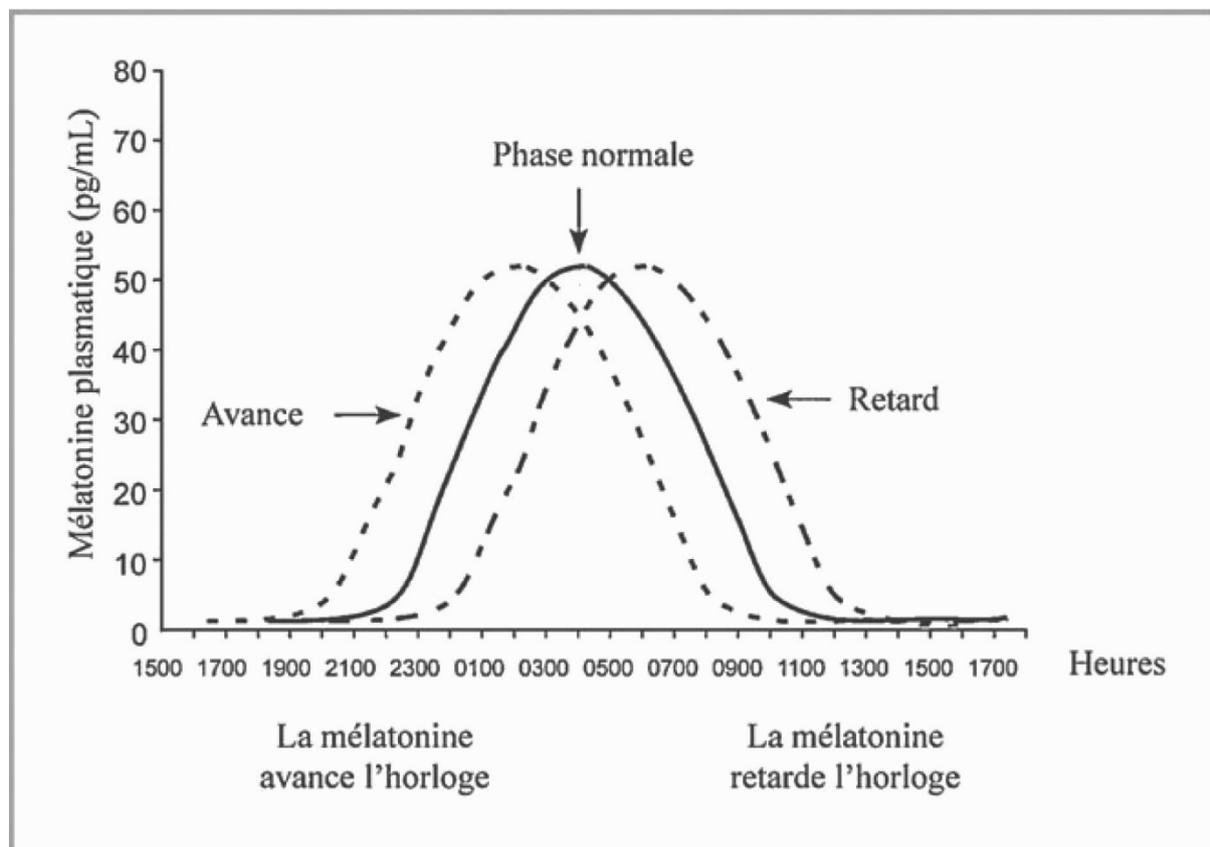
**Figure 8 : La mélatonine, un synchroniseur endogène du système circadien(18)**

La régulation circadienne médiée (en partie) par la mélatonine, permet d'obtenir divers effets liés ou non au sommeil. Par exemple, comme vu précédemment, la température corporelle possède un profil circadien avec un maximum en journée - où la vigilance est maximale – et diminue progressivement pour favoriser le sommeil jusqu'à atteindre sa batyphase nocturne pour maintenir l'endormissement. Ceci se fait via stimulation des vasodilatations périphériques, favorisant la perte thermique en particulier au

niveau des membres inférieurs, avec pour conséquence la baisse de la température centrale, et renforçant ainsi la propension au sommeil nocturne(18).

Outre cet exemple, des phénomènes similaires se produisent pour la pression artérielle, le métabolisme cellulaire, les mécanismes antioxydants, etc.(18)

Le début de sécrétion de mélatonine commence environ deux heures avant l'installation du sommeil(18).



**Figure 9 : Profil de sécrétion de la mélatonine (20)**

La mélatonine est un chronobiotique : selon l'heure de son administration elle avance ou retarde la phase circadienne, propriété mise en application dans le traitement des désordres circadien.

Comme évoqué plus tôt, la sécrétion de mélatonine est modifiée par l'exposition à la lumière (naturelle ou artificielle) si cette dernière est d'intensité et de durée suffisantes. Une plage lumineuse supérieure à 2000 lx pendant 2h peut la supprimer complètement, tandis que l'effet est plus modeste mais significatif avec une lumière de niveau domestique (50–300 lx)(18). Une exposition tardive en soirée peut décaler

la sécrétion au matin. Une exposition précoce tôt le matin peut l'avancer en fin d'après-midi ou début de soirée. De même une lumière aussi faible que celle générée par un écran d'ordinateur (environ 50 lx) décale la sécrétion de mélatonine en soirée, activant ainsi la vigilance et retardant l'endormissement, en particulier si la lumière bleue est abondante dans le spectre lumineux émis par les LED(18).

## **2. Biochimie, biosynthèse et métabolisme**

Concernant son identité : son véritable nom est N-acétyl-5-méthoxytryptamine, de formule brute  $C_{13}H_{16}N_2O_2$ , d'un poids moléculaire d'environ 232 g/mol, avec une biodisponibilité allant de 30 à 50% et un temps de demi-vie d'élimination très court allant de 35 à 50 minutes (mais oscillant en moyenne autour des 30 minutes). C'est une molécule à structure indolique, neutre et amphiphile à pH physiologique. Enfin, son métabolisme est hépatique (où elle subit un important effet de premier passage hépatique à près de 90%) par le Cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) et son élimination se fait via les voies urinaires (ce qui permet d'estimer sa production via un dosage urinaire) (21).

Le schéma de synthèse de la mélatonine est le suivant :

Le précurseur de synthèse de la mélatonine est un Acide Aminé qui est le **Tryptophane**.

Sur le L-Tryptophane se produit une **hydroxylation** par la **Tryptophane Hydroxylase (TPH)** pour donner du **5-Hydroxy-Tryptophane (5-HTP)**.

S'ensuit une **décarboxylation** du 5-HTP par une **5-Hydroxy-Tryptophane décarboxylase** pour donner de la **5-Hydroxy-Tryptamine** également nommée **Sérotonine**.

La Sérotonine se voit rajouter un groupement **acétone** via l'action de la **(Arylamine-)N-acétyl-transférase ((AA)NAT)** donnant ainsi de la **N-acétyl-5-Hydroxy-Tryptamine** ou **N-Acétylsérotonine**.

Enfin, une **5-Hydroxy-indole-O-méthyltransférase** rajoute un groupement **méthyl** pour donner la **Mélatonine**.

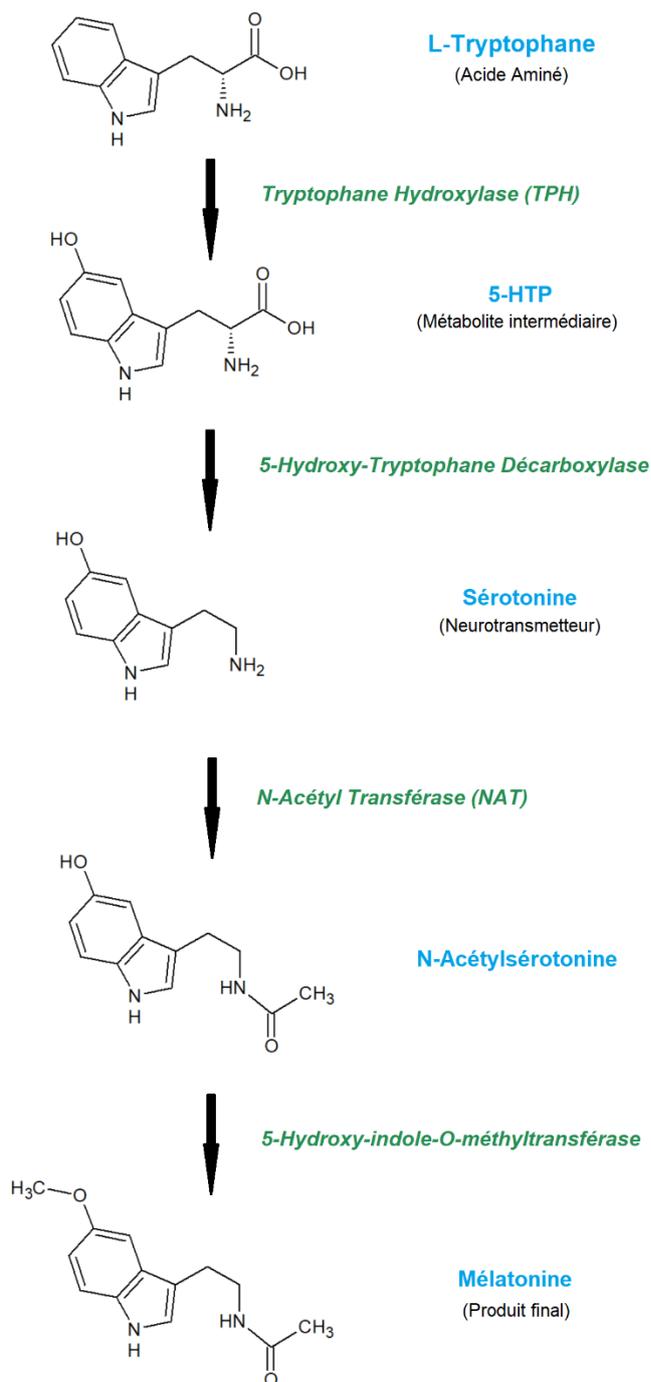


Figure 10 : Synthèse de la Mélatonine

### 3. Pharmacologie et Récepteurs MT

Le mécanisme d'action de la mélatonine n'est pas complètement élucidé en raison de la multitude de facteurs intervenant dans le sommeil ainsi que par le fait que cette dernière intervient dans d'autres phénomènes différents du sommeil mais influencés par le rythme circadien.

Ainsi, on compte actuellement une centaine de structures ayant le rôle de récepteur mais ne seront développés ici que ceux ayant un rôle dans le sommeil. Cette multitude de site d'action est due au fait que la mélatonine est une molécule amphiphile pouvant donc traverser les membranes cellulaires et potentiellement pouvoir agir dans tous les types de cellules et compartiments cellulaires, ayant ainsi des effets différents selon l'environnement sollicité (22).

Ces récepteurs sont **MT1** et **MT2**. Il existe un potentiel **MT3** cependant ce terme est très discuté en raison du manque d'informations actuellement détenues sur le sujet et de l'absence de consensus.

En raison de l'avancée des recherches, il n'est pas à exclure la découverte d'autres récepteurs spécifiques.

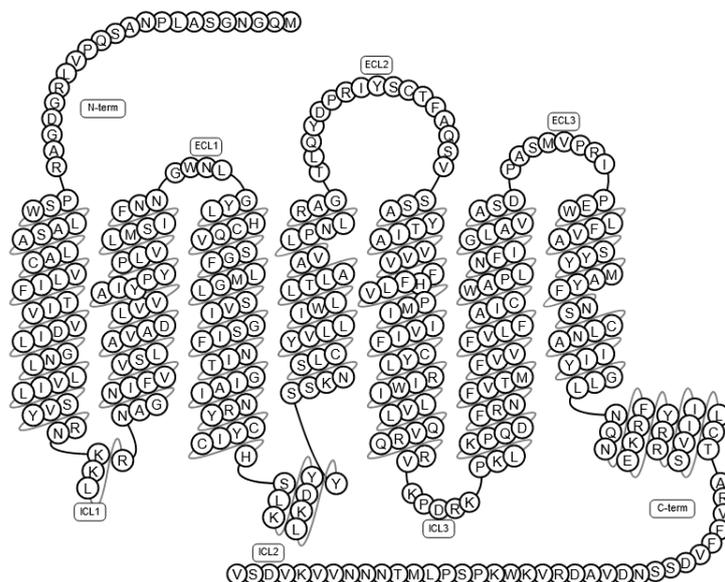
Grâce au ligand radioactif qu'est la **2-[<sup>125</sup>I]-iodo-mélatonine**, les sites d'actions ont pu être identifiés. Cela a permis de caractériser deux types de sites de liaison : ceux où l'affinité du radioligand était forte nommés ML<sub>1</sub> et ceux où elle était faible nommés ML<sub>2</sub> (22).

Les récepteurs ML<sub>1</sub> sont **couplés à la protéine G** et possèdent **7 domaines transmembranaires**, les ML<sub>2</sub> ne le sont pas car non sensibles au GTP.

En 1998, le Comité de Nomenclature de l'Union Internationale de Pharmacologie (International Union of Basic and Clinical Pharmacology [IUPHAR]) a approuvé une nouvelle nomenclature : MT1 pour le Mel<sub>1A</sub> (c'est-à-dire le premier récepteur ML<sub>1</sub>), MT2 pour le Mel<sub>1B</sub> (donc le deuxième récepteur ML<sub>1</sub>). Il y en a un troisième nommé Mel<sub>1C</sub> qui n'avait pas été mis en évidence chez les mammifères à l'époque. Le site

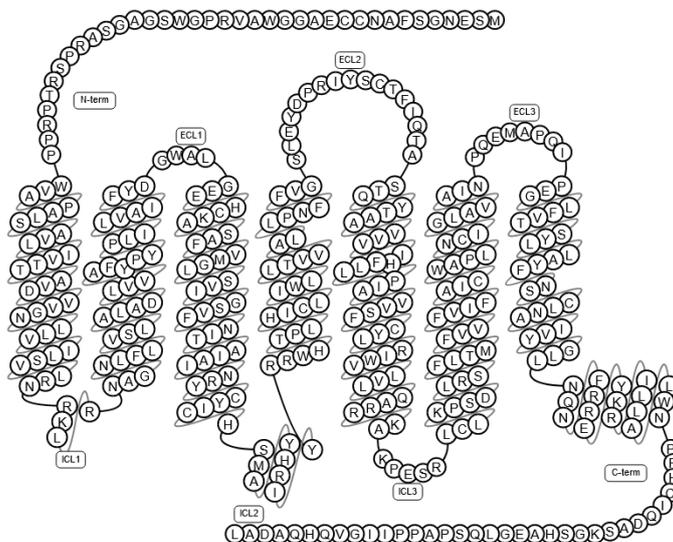
ML<sub>2</sub>, qui n'a pas encore été cloné, a été nommé MT3. L'abréviation utilisée pour la mélatonine devint MLT.

L'encodage génétique des récepteurs MT1 se situe sur le chromosome 4q35.2 via le gène MTNR1A et possèdent une structure de 350 acides aminés (23,24).



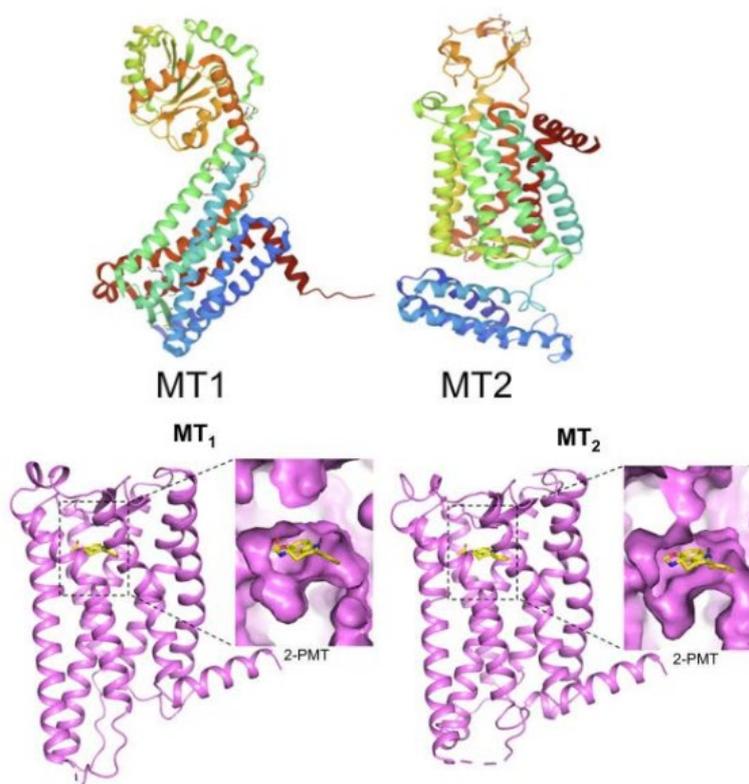
**Figure 11 : Séquence d'acides aminés de MT1 (24,25)**

La composante génétique des récepteurs MT2 se situe quant à elle sur le chromosome 11q14.3 exprimée par le gène MTNR1B avec des récepteurs constitués de 362 acides aminés (23,26).



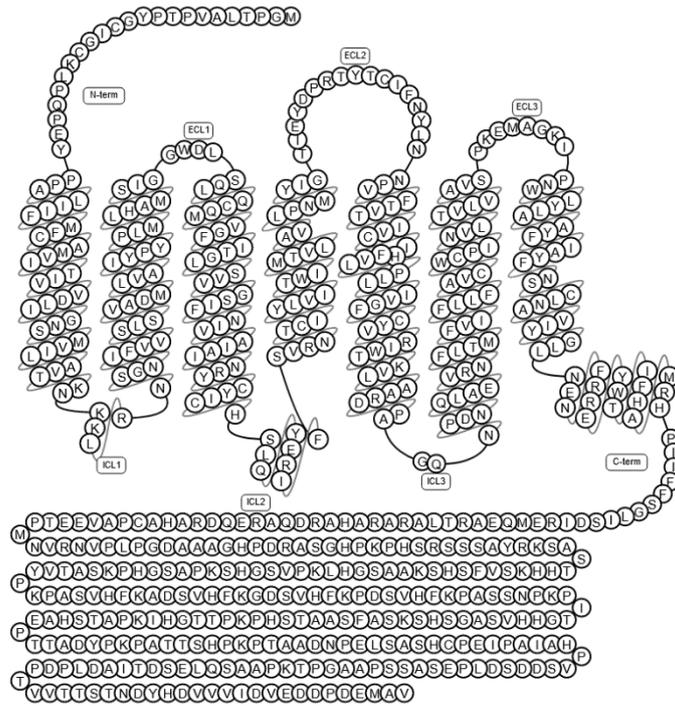
**Figure 12 : Séquence d'acides aminés de MT2 (25,27)**

Cependant MT1 et MT2 ont une importante homologie entre leurs séquences, il a ainsi été étudié qu'il y avait 55% d'homologie sur la structure globale dont 70% sur les domaines transmembranaires (28). Ces deux types se composent de 7 domaines transmembranaires organisés en hélices  $\alpha$  reliées entre-elles par des boucles qui alternent de position par rapport à la membrane plasmique entre chaque domaine (3 intra-cellulaires et 3 extra-cellulaires), d'une extrémité aminée (N-ter) en extra-cellulaire et carboxylée (C-ter) en intra-cellulaire (28).



**Figure 13 : Représentations des récepteurs MT1 et MT2 (29,30)**

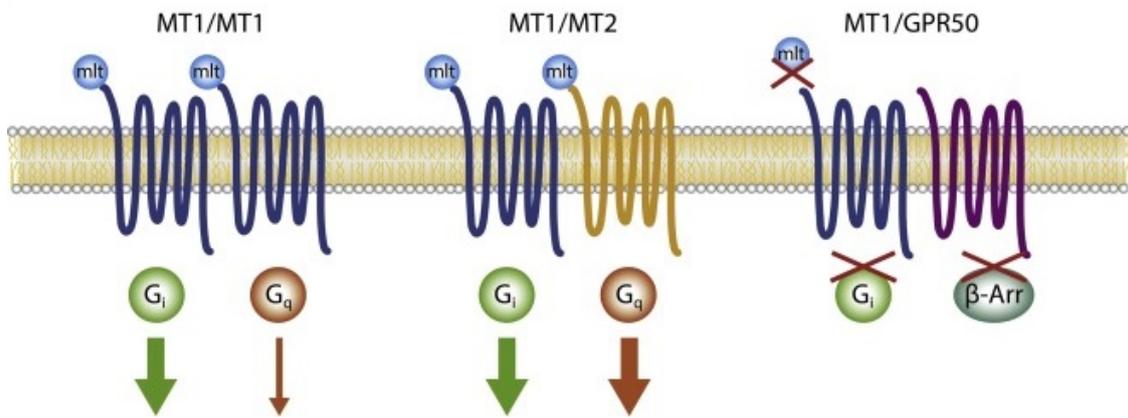
Il existe un troisième analogue séquentiel dans ce sous-groupe de récepteur avec le récepteur **GPR50** (ou Mel<sub>1c</sub> chez les non-mammifères). Ce dernier est constitué de 617 acides aminés et est codé par le gène GPR50 situé sur le chromosome Xq28(31). Cependant, celui-ci ne se lie pas à la mélatonine mais inhiberait les fonctions des récepteurs MT1 via l'hétéromérisation (28,32).



**Figure 14 : Séquence d'acides aminés de GPR50 (25,31)**

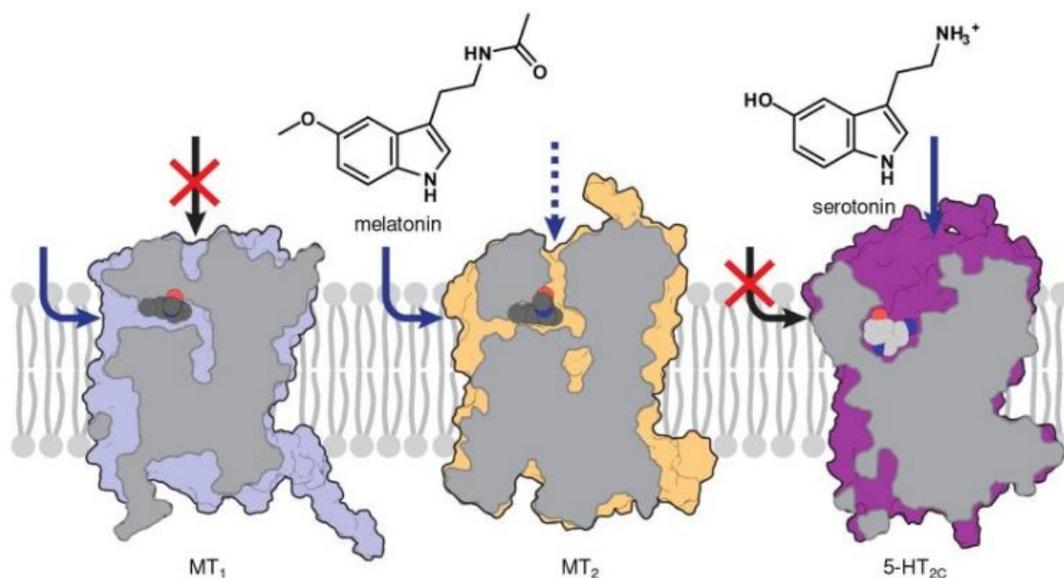
En effet, les récepteurs de ce groupe peuvent fonctionner seuls, associés à un récepteur identique (ex : MT1/MT1) ou à un récepteur différent (ex : MT1/MT2, MT1/GPR50). Dans le cas de l'association entre deux MT il y aura une synergie d'action : chaque voie de signalisation s'effectuera. Dans le cas de MT1/GPR50, il y aura inhibition de MT1. GPR50 aurait donc un rôle de modulation de signal (28,32).

Le GPR50 est notamment présent dans le système nerveux central dans des endroits comme la glande pituitaire et l'hypothalamus (32), il présente une analogie de séquence d'environ 50% avec MT1 et MT2 et on suppose que c'est de par son évolution phylogénétique qu'il a perdu sa capacité à fixer la mélatonine (28,30).



**Figure 15 : Associations possibles des récepteurs MT (32)**

Une étude récente a procédé à la cristallographie des récepteurs MT1 et MT2 permettant de découvrir l'existence de sites de liaisons orthostériques prenant la forme de canaux étroits enfouis dans la membrane plasmique permettant d'expliquer leurs hautes sélectivités à la mélatonine ; MT1 en possède un, MT2 en possède deux. Cela permet également de comprendre pourquoi ils ne lient pas la sérotonine alors qu'elle est le précurseur de la mélatonine (22).



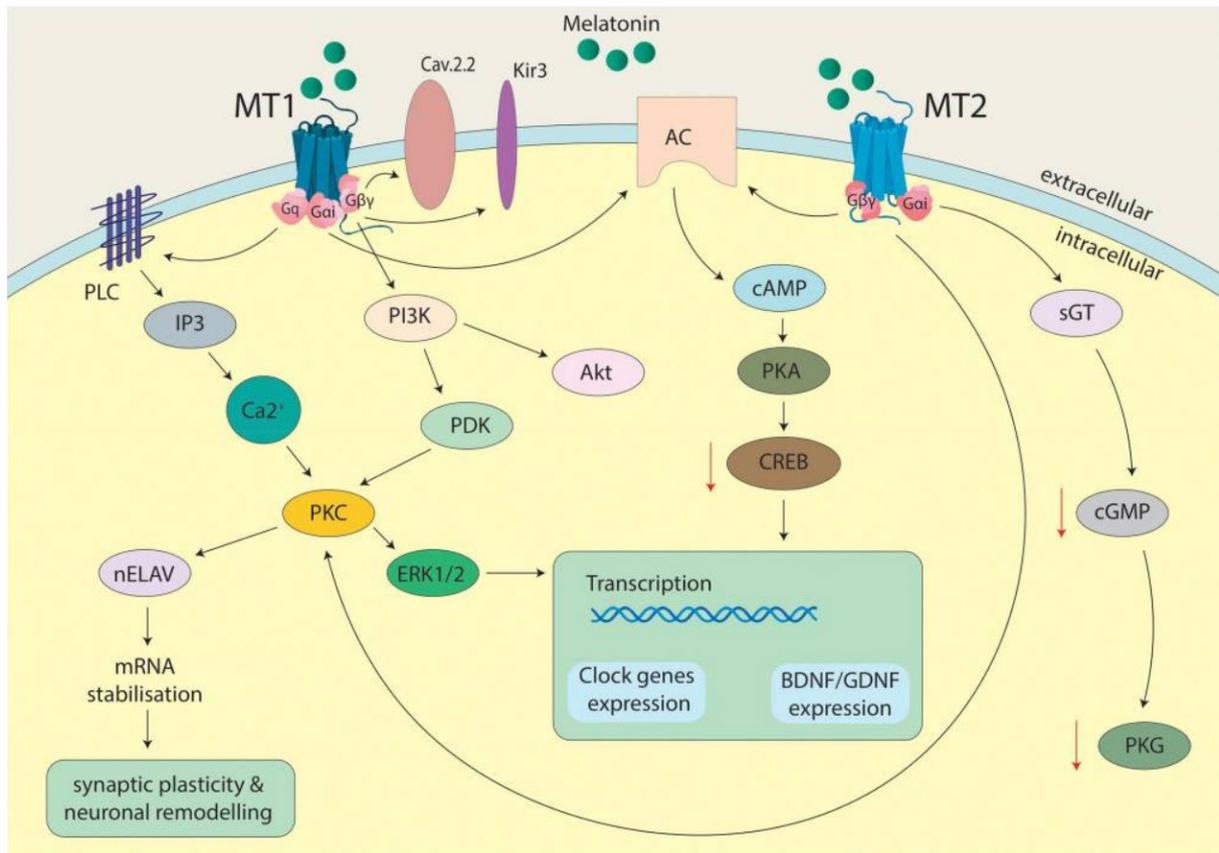
**Figure 16 : Visualisation des sites de liaisons de MT1, MT2 et du récepteur à la sérotonine par cristallographie aux rayons X (22)**

*(le milieu extra-cellulaire est dans la partie supérieure de l'image et la partie intra-cellulaire est dans la partie inférieure)*

Bien que tous les mécanismes et rôles physiologiques associés ne soient pas encore tous connus, les principaux mécanismes sont les suivants :

- **Concernant les récepteurs MT1, on a deux voies parallèles :**

- D'abord il y a une inhibition de l'adénylate-cyclase par une protéine Gi et donc une inhibition de la voie de l'Adénosine Mono-Phosphate cyclique (AMPc). Ceci entraîne une diminution d'activité de la Protéine Kinase A (PKA) AMPc-dépendante et donc une diminution de la phosphorylation des protéines se liant au CREB (complexe protéique permettant dès qu'il est lié l'activation ou la répression d'un gène). De cette façon, la mélatonine peut inhiber l'activité de gènes précoces ou de facteurs de transcription activés par des facteurs mitogènes (ex : MEK, MAP kinases, ERK), la diversité des actions s'expliquant par les nombreux types cellulaires différents avec lesquels elle peut interagir (23).
  
- Parallèlement, l'activation des récepteurs MT1 entraîne une augmentation de la concentration du Calcium intracellulaire et la stimulation de la Protéine Kinase C (PKC) suite à l'activation de la Phospho-Lipase C (PLC) par les sous-unités de la protéine Gq. Dans les Noyaux Suprachiasmatiques (NSC), il y a également des canaux potassiques couplés aux protéines G qui une fois activés augmentent aussi la concentration en  $Ca^{2+}$  intracellulaire inhibant l'activité électrique spontanée des NSC par hyperpolarisation (18).



**Figure 17 : Mécanisme d'action des récepteurs MT1 et MT2 (33)**

On a ainsi pu observer que chez l'Homme, les récepteurs MT1 du niveau central se situent dans les NSC, la *pars tuberalis* de l'hypophyse, le noyau paraventriculaire du thalamus, le cortex cérébelleux, l'hippocampe et le cortex. Au niveau périphérique, il y en a par exemple dans le rein (34).

- **Concernant les récepteurs MT2**, le mécanisme est similaire à celui des MT1 c'est-à-dire menant à l'inhibition de l'adénylate-cyclase par une protéine Gi associée au métabolisme des phospho-inositides (phospholipides intervenant dans la signalisation cellulaire) menant à l'activation de la PKC, conduisant à l'augmentation du  $Ca^{2+}$  intra-cellulaire et inhibant l'accumulation de Guanosine Mono-Phosphate cyclique (GMPc) ainsi que la réduction de production d'AMPc (23). Chez l'Homme, on peut en trouver au niveau central dans la rétine et l'hippocampe, cependant les MT2 étant moins cartographiés que les MT1, il pourrait y en avoir ailleurs que ce soit dans le cadre central ou périphérique. Le seul système décrit se situe dans la rétine où leurs activations inhibent la libération de dopamine. On suppose également qu'ils pourraient participer à la

médiation de l'activité de synchronisation de la mélatonine dans les NSC en avançant le pic circadien une fois stimulés.

- Les sites « MT3 » sont encore assez discutés. Leur profil est différent des deux autres car non couplé à la protéine G et le mécanisme passerait par l'augmentation de la dégradation par hydrolyse des phosphoinositides(34) et l'inhibition de la chaîne de transport d'électrons des quinones permettant de protéger du stress oxydatif (23,28).

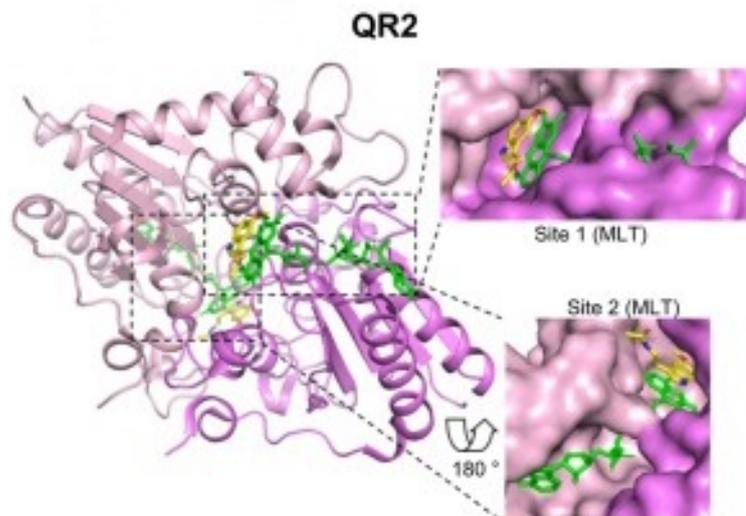
Leurs inhibitions pourraient donc jouer un rôle dans les effets antioxydants de la mélatonine (28).

On en a observé au niveau central dans le thalamus, l'hypothalamus, l'hippocampe et le cortex frontal ; et au niveau périphérique dans l'intestin, le foie, le rein, le cœur, les muscles, le tissu adipeux brun et le poumon (23,28).

Sur le plan pharmacologique il y a aussi une différence importante : l'affinité pour la mélatonine y est cent fois inférieure que par rapport à MT1 et MT2, nécessitant des doses de l'ordre du nM contre du pM (les concentrations nM ne se retrouvant pas partout et étant les plus fortes observées en conditions physiologiques). C'est la N-Acétyl-Sérotinine (intermédiaire réactionnel) qui y est préférée (la Sérotinine ne s'y liant pas) (28).

La 5-méthoxycarbonylamino-N-acétyltryptamine (MCA-NAT) (une molécule « dérivée » de la mélatonine) à haute affinité pour les sites « MT3 » et plus faibles pour MT1 et MT2 fut utilisée pour purifier ce récepteur par affinité. C'est ainsi que **QR2** (également nommée NQO2) fût la seule protéine retenue, son expression étant suffisante pour reproduire l'activité pharmacologique des sites de liaison MT3, de plus il y avait été observé que la mélatonine pouvait se fixer à ses sites catalytiques (30).

QR2 est un dimère symétrique ayant deux poches de liaison à la mélatonine à l'interface des deux monomères QR2 (30).



**Figure 18 : Structure de QR2 par cristallographie (30)**

Ce « récepteur MT3 » serait probablement une enzyme cytosolique à savoir une Quinone Réductase 2 (QR2), cependant il existe une certaine controverse sur sa localisation comme par exemple certaines études récentes qui suggèreraient une possible association membranaire (30).

Pour ceux rejetant l'idée que QR2 est MT3, le fait qu'il n'y ait pas d'activation mais plutôt inhibition par la mélatonine, n'initiant aucune voie de transduction de signal connue et n'étant pas suffisamment spécifique pour la mélatonine ferait qu'il ne réponde pas aux critères requis pour un récepteur (35).

Ce ne serait donc pas un sous-type de récepteur mais plutôt un site de liaison de faible affinité (36).

Pour ceux affirmant qu'il s'agisse bien de MT3, les données disponibles après la purification du site, le fait qu'une partie du complexe puisse s'associer à la membrane plasmique ainsi que les expériences faites chez l'animal confirmeraient cette hypothèse et « seule des preuves indirectes provenant d'expériences pharmacologiques suggèreraient le contraire, à savoir la non-spécificité des molécules utilisées pour ce récepteur et le fait que MCA-NAT puisse être un agoniste des récepteurs de la mélatonine à des concentrations micro-molaires, pouvant donc impliquer QR2 à tort sur certaines actions » (37).

Les **Récepteurs Orphelins aux Rétinoïdes (ROR)** en particulier ROR $\alpha$  sont des facteurs de transcriptions qui ont été étudié parmi d'autres comme de

potentiels récepteurs nucléaires de la mélatonine, cependant il a été observé qu'ils « ne liaient pas la mélatonine à des concentrations raisonnables » (35).

Il y a également eu signalement d'une liaison à la calréticuline et à la tubuline, mais actuellement sans preuve d'un lien avec des effets chronobiotiques. Cette réserve peut également être valable pour la calmoduline (CaM) en tant qu'autre site de liaison plus approfondi. Cependant, sa pertinence a été débattue en termes d'affinité. Bien que la liaison à la calmoduline seule soit insuffisante pour un rôle physiologique, son affinité semble être considérablement élevée lorsque sa conformation est modifiée par association avec des enzymes activables par  $\text{Ca}^{2+}$  et CaM. Les preuves manquent encore quant à l'induction d'effets chronobiotiques, c'est pourquoi cette piste de recherche ainsi que celles décrites précédemment sont de bonnes perspectives d'avenir (35).

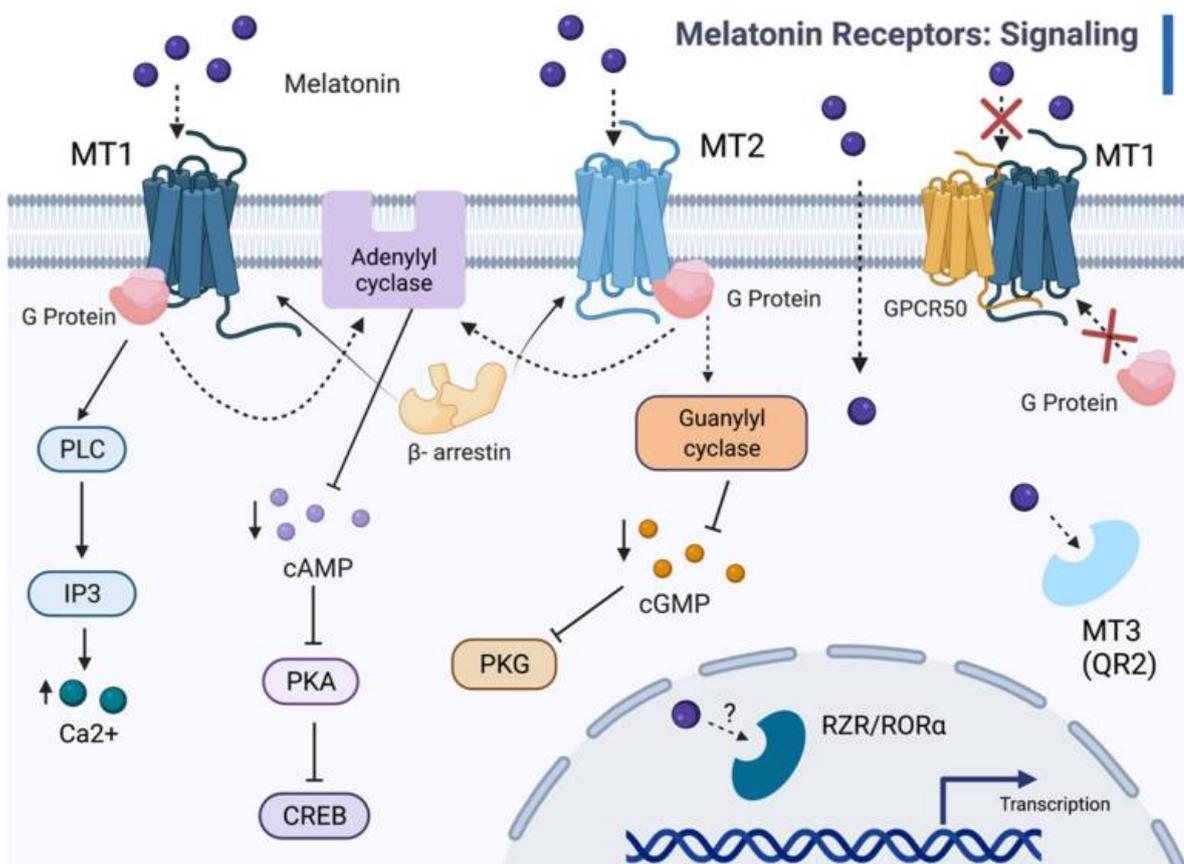


Figure 19 : Synthèse des voies de transduction des récepteurs MT (28)

Au niveau des effets on suppose un rôle anti-oxydant de la mélatonine à doses élevées (nettement supérieures aux doses physiologiques ; sera abordé dans une partie ultérieure) et on a également observé un effet anti-hypertenseur oculaire dans la rétine d'animaux glaucomateux (38,39).

On pourrait donc penser qu'il y aurait comme une adaptation de l'action de la mélatonine selon l'endroit où elle se trouve.

### **c) Adénosine**

Parallèlement à la mélatonine, il existe d'autres molécules interférant dans le sommeil. L'autre grande molécule que l'on pourrait citer est l'Adénosine.

L'adénosine possède diverses propriétés en fonction de sa localisation et de son couplage chimique notamment dans ses formes di- et tri-phosphorylées pour les mécanismes énergétiques ou sa puissante action vasodilatatrice dans la plupart des lits vasculaires (40).

On s'intéressera ici à son action dans le cerveau.

Il a été observé que les concentrations en adénosine ne faisaient qu'augmenter le long de la journée, en état de veille, et ne diminuaient que la nuit, lors du sommeil profond, où elles sont éliminées (41).

Si l'on ne dort pas, le taux continue d'augmenter et si on ne dort pas assez, il ne diminue pas complètement (41).

Si la mélatonine est surnommée par certains « l'hormone du sommeil » (à tort, puisqu'elle n'agit pas seule) alors on pourrait rapprocher l'adénosine d'« hormone de la fatigue ».

Ce rôle s'expliquerait par son activité inhibitrice sur des fonctions cérébrales actives pendant l'état de veille comme les systèmes adrénergiques, cholinergiques et sérotoninergiques (41).

On obtient ainsi deux profils opposés mais complémentaires concernant ces deux molécules.

#### **d) Autres systèmes de régulation du sommeil**

Pour terminer cette partie sur les régulateurs du sommeil on peut citer de façon non-exhaustive l'interleukine-1, la prostaglandine D2 ou la somatolibérine qui contribuent aux nombreux mécanismes d'endormissement. Il en existe beaucoup d'autres même si les rôles et degrés d'implication ne sont pas encore bien connus (voir totalement inconnus dans certains cas), il est à noter que les découvertes sur le sujet sont régulières et que la liste est fortement susceptible de s'allonger (4).

Il y a des interactions inhibitrices réciproques entre des neurones dont l'action est modulée selon les différents niveaux de vigilance :

- Ceux de l'éveil principalement monoaminergiques et cholinergiques
- Ceux du sommeil dont les neurones GABAergiques de l'aire préoptique de l'hypothalamus.

Outre les neuromédiateurs de ces systèmes, en particulier la sérotonine, l'acétylcholine et le GABA, de nouvelles molécules neuroactives ont été découvertes, permettant de revoir les mécanismes de régulation des états de vigilance.

C'est par exemple le cas de l'hypocrétine (ou orexine), un neuropeptide impliqué dans la narcolepsie. L'identification et l'analyse de ces neuromédiateurs a permis de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement des troubles du sommeil comme les récepteurs à hypocrétine dont le blocage pharmacologique possède des propriétés hypnotiques (42).

Les molécules agissant sur la favorisation du sommeil contribuent à ce que l'on appelle la « pression du sommeil ». Celle-ci est antagoniste à la « pression d'éveil » médiée par exemple par des molécules du stress comme le cortisol.

## **2) Les troubles du sommeil et leurs conséquences**

Il existe une centaine de troubles du sommeil reconnus, ne seront abordées ici que les « familles » de troubles les plus courantes.

### **1) Insomnies**

Il y a plusieurs types d'insomnies en raison des différents types de manifestations possibles. On peut les définir comme étant « l'insuffisance de sommeil en quantité ou qualité, alors que les conditions environnementales sont favorables au sommeil » (43). Elles peuvent être ponctuelles ou chroniques. On peut citer les difficultés d'endormissement à différencier des problèmes pour se rendormir suite à un réveil nocturne, le réveil nocturne est également à différencier du réveil trop précoce. Il y a aussi la somnolence diurne. En association à un réveil précoce où de manière isolée il peut y avoir une sensation de fatigue (sensation de sommeil non-récupérateur) (44).

On pourra diagnostiquer une insomnie chronique si l'on a au minimum l'un de ces problèmes revenant au moins trois fois par semaine pendant au moins un mois (44).

Les conséquences sont systématiques en cas d'insomnie et se manifestent en journée comme de la fatigue, une diminution d'attention/vigilance/concentration (voir une impossibilité à se concentrer dans certains cas), une sensibilité émotionnelle accrue comme de l'irritabilité (se manifestant de diverses façons comme à travers de la colère ou de la tristesse) et plus globalement une altération de la qualité de vie (44).

Selon l'Inserm, 16% de la population est atteinte d'insomnie chronique (45). Pour l'Institut National du Sommeil et de la Vigilance (INSV), l'insomnie touche un Français sur cinq dont 9% (c'est-à-dire la moitié) en souffrent sévèrement (44). Ces nombres sont potentiellement sous-évalués en raison du fait que les patients viennent rarement voir un professionnel de santé uniquement s'ils ont ce problème. Le plus souvent, ils en parlent secondairement à un autre trouble qui les a amené à consulter.

Les causes de l'insomnie sont multiples (44) :

- Stress, anxiété et dépression sont en cause dans plus de la moitié des cas. La cause influe sur le type de problème comme par exemple l'anxiété empêchant l'endormissement la plupart du temps à cause des pensées trop présentes alors que le stress interviendra surtout en deuxième moitié de nuit avec des impressions de somnolences quelques heures avant l'heure du réveil. La dépression se manifeste surtout par des éveils précoces, ici le lien est si marqué que l'insomnie peut aussi être le premier signe d'une dépression.
- D'autres pathologies et/ou leurs traitements médicamenteux peuvent avoir comme effet secondaire l'insomnie comme le reflux gastro-œsophagien, les douleurs, l'asthme, la dépression, des troubles prostatiques ou endocriniens, etc.
- L'environnement peut être responsable dans certaines mesures comme les températures trop basse ou élevée (l'idéal étant aux alentours de 18°C), le bruit, l'alimentation, etc.
- Parfois la cause disparaît mais l'insomnie persiste, on parle alors d'insomnie psychophysiologique. Ici, pas de cause spécifique mais un trouble qui s'entretient par lui-même par un conditionnement comme par exemple dû à la peur de ne pas dormir.

Les conséquences sont nombreuses et diverses selon les troubles comme l'absence au travail, le risque d'accident, la dégradation de la qualité de vie ou l'aggravation de pathologies associées comme la dépression, l'hypertension artérielle, les douleurs chroniques, etc. (43)

Selon l'INSV, 8% des salariés ont au moins une absence au travail dans l'année liée à un de ces troubles et la fatigue induite multiplie les risques d'accidents au travail par 4,5 et par 8 sur la route (43).

## 2) Le syndrome des jambes sans repos

Le Syndrome des Jambes Sans Repos (SJSR) ou maladie de Willis-Ekbome est une pathologie se caractérisant par un besoin impérieux de bouger les jambes en raison de sensations désagréables telles que des fourmillements, des picotements voir de sensations de courant électrique ou de brûlure. Ici, le mouvement des jambes permet de soulager la gêne partiellement voire totalement (46).

Dans 80% des cas il existe un autre type de manifestation qui se caractérise par des mouvements involontaires périodiques des membres. Les cycles durent généralement quelques secondes et se produisent pendant le sommeil (44).

Le SJSR touche environ 5% de la population et se manifeste la majorité du temps au repos c'est-à-dire en position assise ou allongée, surtout le soir ou la nuit. Il touche en grande majorité aux jambes mais peut dans de rares cas toucher les bras. Le trouble est généralement bilatéral mais il peut parfois ne toucher qu'une seule jambe (46).

Les causes du SJSR sont encore inconnues mais on suppose un trouble neurologique impliquant un déficit en Dopamine entraînant ainsi une hyperexcitabilité ou un défaut de mise au repos du système nerveux (46,47).

Il peut aussi être favorisé par une carence en fer, certains médicaments (comme certains neuroleptiques, des antidépresseurs, antihistaminiques, lithium, ...), une grossesse (20 à 30% des femmes enceintes présentent un SJSR disparaissant après l'accouchement)(48), des pathologies comme l'insuffisance rénale, le diabète, un surpoids, de l'obésité, etc. (46,47)

Les conséquences du SJSR peuvent résulter par des problèmes d'endormissement ou des réveils nocturnes pouvant entraîner la journée (selon l'intensité) une somnolence, des problèmes de concentration voir des troubles de l'humeur (conséquences similaires à celles des insomnies). Cela s'explique par l'altération de la qualité du sommeil qui se retrouve fragmenté et déstructuré (44,49).

### **3) Apnées du sommeil**

Le syndrome d'apnée du sommeil ou Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est une pathologie se manifestant par des interruptions répétées et incontrôlées de la respiration pendant le sommeil. Ceci est dû à l'obstruction de la gorge par la langue ainsi que par le relâchement des muscles du pharynx empêchant le passage de l'air. La respiration s'arrête et c'est le processus de micro-réveil nocturne agissant comme un mécanisme réflexe de survie qui permet sa reprise (44,50).

Les interruptions peuvent aller de quelques millisecondes à plusieurs dizaines de secondes selon les patients et se produire au moins cinq fois par heure de sommeil, en pouvant aller à une centaine de fois par nuit (47,51).

Le patient ne peut pas se rendre compte du SAHOS car l'interruption n'est pas assez marquée pour entraîner l'éveil, le plus souvent c'est l'entourage qui le remarque, mais il existe des formes asymptomatiques (44).

Le SAHOS touche environ 4% des hommes et 2% des femmes et est plus fréquent après 50 ans. Il est souvent accompagné de ronflements bruyants, d'une impression de sommeil non-récupérateur, d'une envie d'uriner la nuit et peut entraîner une somnolence diurne, des troubles de la concentration et de la mémoire ainsi que de l'irritabilité (44).

Ses principaux facteurs de risque sont l'âge, où la souplesse des voies aériennes supérieures diminue avec le temps, et le surpoids qui entraîne un rétrécissement des voies à cause de dépôts graisseux le long des parois. La morphologie de la mâchoire semble également y avoir une importance (44,50).

Outre les conséquences sur l'attention, le comportement et la somnolence, les complications les plus graves sont cardiovasculaires.

En effet, le SAHOS peut accroître les risques de survenue d'hypertension artérielle, de troubles du rythme cardiaque, de syndrome métabolique, de diabète de type 2 ou encore d'athérosclérose (50).

Ces risques s'expliquent par l'hypoxie engendrée par chaque interruption dont les répétitions finissent par être délétères sur les tissus et organes (50).

En plus des risques associés aux maladies citées, cela peut entraîner une surmortalité se terminant par un Infarctus du Myocarde ou un Accident Vasculaire Cérébrale (le risque d'AVC étant multiplié par 2 à 3 fois) (44).

Le diagnostic se fait par Polygraphie Ventilatoire Nocturne où l'on enregistre la respiration pendant au moins six heures via un capteur nasal, un capteur sonore et oxymètre. Pour comprendre la sévérité de la pathologie, on a recours à la Polysomnographie (50).

#### **4) Parasomnies**

Les Parasomnies sont des phénomènes anormaux et des expériences indésirables survenant pendant l'endormissement ou le sommeil (52).

Elles sont classées selon le moment où elles surviennent comme par exemple :

- Lors du sommeil lent profond : éveils confusionnels, terreurs nocturnes (surtout chez l'enfant), somnambulisme, troubles alimentaires liés au sommeil (similaire au somnambulisme mais visant la nourriture), bruxisme (grincement des dents), somniloquie (parler dans son sommeil), énurésie (uriner involontairement) (47,52).
- Lors du sommeil paradoxal : cauchemars, paralysies du sommeil, Trouble du Comportement en Sommeil Paradoxal ou TCSP (mouvements violents incontrôlés), catathrénie (gémissements expiratoires) ou sexsomnies (comportements sexuels inconscients) (47,52).
- À l'endormissement : hallucinations hypnagogiques (52).
- Au réveil : hallucinations hypnopompiques (52).

Les causes sont souvent environnementales ou pathologiques comme le stress, la fièvre, des médicaments (ex : certains dopaminergiques) ou des maladies

neurodégénératives mais il y a aussi une minorité de cas ayant une part génétique (47).

Ce qui signifie que les traitements sont différents selon les troubles.

## **5) Hypersomnies (exemple de la narcolepsie-cataplexie)**

Les Hypersomnies sont des pathologies rares caractérisées par un besoin accru et excessif de sommeil. Selon les pathologies, on peut avoir un allongement de la durée de sommeil lors de la nuit, une somnolence excessive en journée, un sommeil diurne irrépressible ou une fatigue chronique intense (53).

Les hypersomnies peuvent être primaire comme la narcolepsie, l'hypersomnie récurrente (ou syndrome de Kleine-Levin) ou l'hypersomnie idiopathique (53).

La narcolepsie touche environ 3 personnes sur 10000 et apparaît surtout chez les adolescents ou jeunes adultes (53).

Elle se compose d'endormissements incontrôlables pouvant intervenir en toutes circonstances. Cela serait dû à un problème de sécrétion d'hypocrétine (un neurotransmetteur). Cette perturbation a pour conséquence un fonctionnement anormal des mécanismes de régulation du cycle veille-sommeil (44).

Elle est probablement d'origine auto-immune, génétique immunologique (44,53).

Au réveil ou à l'endormissement, il peut y avoir des hallucinations ou des paralysies transitoires (54).

Dans 70% des cas, elle s'accompagne d'un relâchement musculaire brusque nommé cataplexie survenant le plus souvent lors d'émotions agréables (44,53).

La cataplexie augmente alors les risques d'accidents, de chutes et de blessures.

L'hypersomnie idiopathique se caractérise par de longues nuits de sommeil avec un réveil matinal très difficile. Malgré cela, un besoin de faire des siestes de longues durées la journée se fait ressentir avec là encore un réveil pénible. Le besoin de sommeil dépasse 10h par jour (sans privation de sommeil ni autre problème), le sommeil étant non-récupérateur (44,54).

L'hypersomnie récurrente touche entre une et cinq personnes par million d'habitants. Elle se caractérise par des épisodes récurrents d'hypersomnie de plusieurs jours (de quelques jours à quelques semaines) avec des troubles cognitivo-comportementaux. Le sommeil dure entre 15h et 21h par jour, tous les jours jusqu'à la fin de l'épisode. Les principaux troubles associés sont l'apathie, la confusion et une impression de ne pas vivre dans le monde réel. Cette pathologie apparaît elle aussi le plus souvent à l'adolescence (53).

Enfin, les hypersomnies peuvent être secondaires à une pathologie psychiatrique ou neurologique (ex : suite à un traumatisme), infectieuse, métabolique, endocrinienne ou secondaire à la prise de certaines substances (par exemple suite à un abus d'hypnotiques) (53).

Outre les risques d'accident dus à la somnolence, les problèmes sont d'ordres socio-professionnels, familiaux et mentaux.

## 6) Troubles du rythme circadien

Il existe différents troubles du rythme circadien, les plus fréquents sont des « décalages » du cycle, c'est-à-dire un endormissement plus tôt ou plus tard que souhaité et de même pour le réveil. Il s'agira plutôt ici d'un problème de synchronisation.

Les trois grands types de syndrome sont :

- **Le syndrome d'avance de phase** : le cycle est « avancé » car la mélatonine est sécrétée trop tôt, on s'endort plus tôt vers la fin d'après-midi/début de soirée et on se réveille en milieu de nuit ou très tôt le matin (55,56).
- **Le syndrome de retard de phase** : le cycle est « retardé » car la mélatonine est sécrétée trop tard, on s'endort plus tard la nuit (vers le milieu ou la fin de nuit) et on se réveille tard en fin de matinée ou dans l'après-midi (55,56).
- **Le syndrome du libre court ou syndrome hypernycthérial**: c'est quand le rythme endogène prend le dessus sur l'ensemble des mécanismes sans l'influence des facteurs régulateurs (56).

Il est fréquent chez les personnes aveugles dont les yeux sont non-fonctionnels(9).

Ici, la lumière ne stimule pas les photorécepteurs des cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine. Par conséquent, il n'y a pas de stimulation des noyaux suprachiasmatiques et donc pas de régulation des taux de mélatonine.

Si le cycle de la personne est inférieur à 24h, elle s'endormira de plus en plus tôt chaque jour et s'il est supérieur à 24h alors elle se couchera de plus en plus tard.

Ces syndromes peuvent être d'ordre physiologique comme lors du passage à l'adolescence où l'on a un retard de phase ou avec le vieillissement qui induit inexorablement vers une avance de phase.

Il peut aussi y avoir un impact environnemental comme quand on ne s'expose pas assez à la lumière solaire dans la journée, si l'on travail de nuit - dont le trouble est nommé « syndrome du travail posté », que l'on peut décrire comme un décalage horaire chronique - ; si l'on ne maintient pas une certaine hygiène de vie (comme changer d'heure de coucher et de réveil trop souvent ou ne jamais manger aux mêmes heures), l'abus de lumière bleue avant d'aller se coucher, etc. (56)

Le jet-lag s'inscrit dans ces troubles du décalage du rythme circadien et il nécessite quelques jours d'acclimatation pour réussir à bien synchroniser son rythme.

Enfin, il fut rapporté qu'il y avait un terrain génétique sur ces différences de rythme s'expliquant par le polymorphisme de certains gènes (56).

On peut en conclure que ces troubles sont le plus souvent multifactoriels. Les conséquences de ces décalages sont les mêmes que pour les insomnies en raison des « mesures-réponses » que l'on peut mettre en place pour mener à bien notre vie de tous les jours (à savoir se coucher plus tard ou se lever plus tôt que ce dont nous avons besoin pour pouvoir assurer nos activités quotidiennes aux bonnes heures) qui réduiront notre temps de sommeil. On aura donc entre-autre des problèmes de

somnolences diurnes, une irritabilité, des problèmes de concentration dus à de la fatigue persistante, etc. Il a même été démontré une augmentation des risques cardiovasculaires (HTA, AVC, etc.), de maladies métaboliques (comme le diabète, l'obésité, la dyslipidémie) et de cancers (9,56).

Une étude réalisée sur 13000 femmes publiée en 2018 montre que le travail de nuit augmente le risque de cancer du sein de 26% avant la ménopause. Il serait augmenté chez les femmes travaillant plus de 2 nuits/semaine sur plus de 10 ans. Cependant, ce risque diminuerait après l'arrêt du travail de nuit. Cette étude ne montre pas de lien entre cancer et travail de nuit après la ménopause mais l'un des auteurs de cette étude précise qu'il est possible « qu'après la ménopause, une grande partie des femmes avaient arrêté de travailler de nuit depuis plusieurs années » (57,58).

En 2007, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le travail posté impliquant une perturbation du rythme circadien comme "probablement cancérigène pour l'Homme" (groupe 2A) (59,60).

Dans la monographie n°124 publiée en 2019, cette classification a été réévalué et maintenu :« le Groupe de Travail a classé le travail de nuit posté dans le groupe 2A, "probablement cancérigène pour l'Homme", sur la base d'"indications limitées de cancer chez l'Homme", d'"indications suffisantes de cancer chez l'animal de laboratoire" et d'indications mécanistiques fortes chez l'animal de laboratoire » (59,60).

Or, le nombre de personnes travaillant de nuit (habituellement ou occasionnellement) est passé de 3,5 millions en 1990 (soit 15% des salariés) à 4,3 millions en 2013 (soit 16,3% des salariés) (61).

Pour conclure cette partie sur les troubles du sommeil, on peut rajouter qu'il n'est pas impossible de passer d'un trouble à un autre dans un processus de guérison ou d'aggravation. Il n'est pas non plus impossible que les troubles puissent s'associer, par exemple, il peut y avoir des hallucinations hypnagogiques dans la narcolepsie.

Les troubles qu'on l'on pourra traiter par de la mélatonine sont principalement les insomnies et les troubles du rythme circadien.

C'est pourquoi la suite fera essentiellement référence à ces pathologies qui sont également les plus représentées dans la population (dans de moindres mesures, on peut l'utiliser dans le traitement de certaines parasomnies et certaines hypersomnies).

## II) Traitement des Troubles du Sommeil et place de la Mélatonine

Voici un logigramme résumant la prise en charge de l'insomnie chez l'adulte que nous développerons au fur et à mesure par la suite :

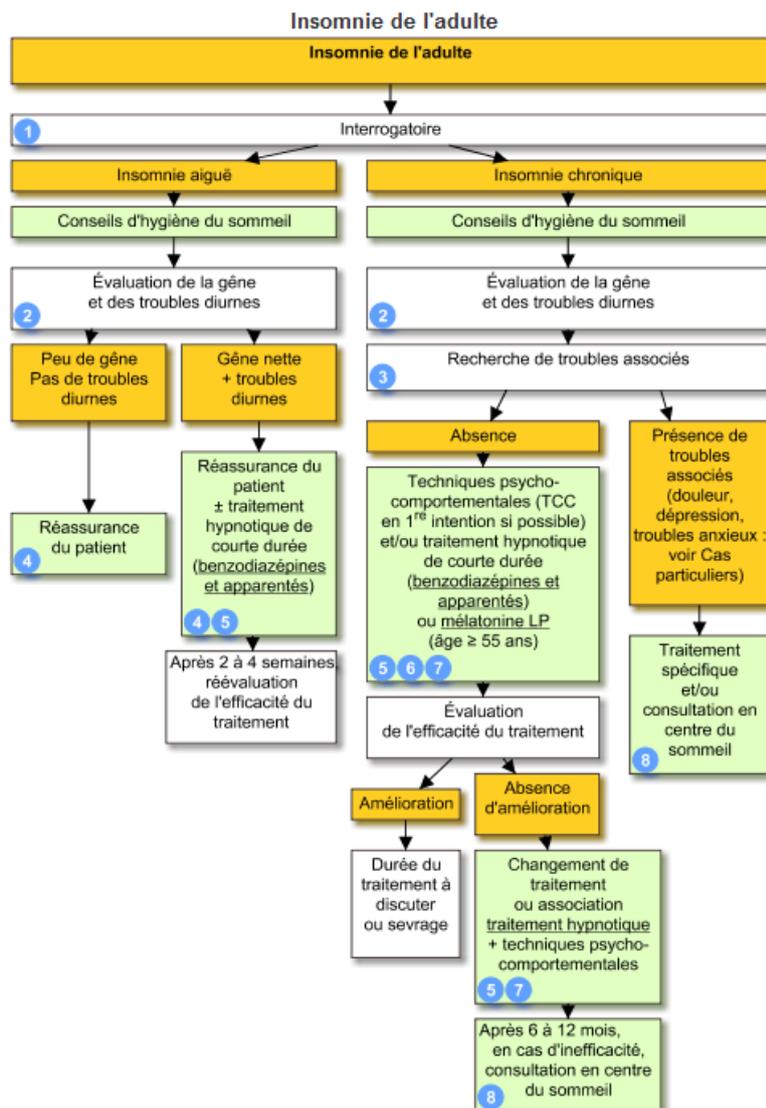


Figure 20 : Stratégie de prise en charge de l'Insomnie chez l'adulte (62)

## 1) Traitements médicamenteux usuels

### 1) Benzodiazépines hypnotiques

Les Benzodiazépines (plus précisément 1-4 Benzodiazépines) ont des propriétés communes dont les intensités diffèrent selon les molécules. Elles sont anxiolytiques, sédatives, antiépileptiques et myorelaxantes. Parmi elles se trouvent quatre molécules dont l'activité sera hypnotique : le **Lormétazépam** (NOCTAMIDE®), le **Loprazolam** (HAVLANE®), l'**Estazolam** (NUCTALON®) et le **Nitrazépam** (MOGADON®).

Elles ont une action agoniste sur les récepteurs aux benzodiazépines et renforcent l'inhibition gabaergique modulant l'ouverture de canaux au chlore.

Les temps de demi-vie d'élimination sont très dispersés selon la molécule choisie :  $t_{1/2}(\text{Loprazolam})=8\text{h}$ ,  $t_{1/2}(\text{Lormétazépam})=10\text{h}$ ,  $t_{1/2}(\text{Estazolam})=17\text{h}$ ,  $t_{1/2}(\text{Nitrazépam})=16\text{h}$  à  $48\text{h}$  (63) (Annexe 1).

### 2) Hypnotiques apparentés aux Benzodiazépines

La **Zopiclone** (IMOVANE®) et le **Zolpidem** (STILNOX®) sont deux autres hypnotiques dits « apparentés » aux Benzodiazépines en raison du fait que ces deux molécules agissent de la même manière et sur les mêmes récepteurs que les Benzodiazépines. Leurs modalités de prise et risques associés leur sont également similaires.

En revanche, leur nature chimique est différente car la Zopiclone est une Cyclopyrrolone et le Zolpidem une Imidazopyridine.

Toutefois, leur demi-vie d'élimination et actions sur le sommeil diffèrent. Sur un électro-encéphalogramme on peut apercevoir que :

- La Zopiclone ( $t_{1/2}=5\text{h}$ ) diminue le stade N1, prolonge N2, respecte ou prolonge N3 et N4. Pas d'incidence sur le sommeil REM (64).

- Le Zolpidem ( $t_{1/2}=2h30$ ) prolonge N2, N3 et N4 sans influencer sur le sommeil REM non plus (65).

### 3) Antihistaminiques hypnotiques

Les antihistaminiques H1(antagonistes sur les récepteurs à l’Histamine) ont des effets secondaires communs notamment la somnolence. Certains se démarquent plus que les autres sur cet effet et sont qualifiés « d’antihistaminiques hypnotiques ».

C’est le cas de trois molécules : la **Doxylamine** (DONORMYL<sup>®</sup>, LIDENE<sup>®</sup>), l’**Alimémazine** (THERALENE<sup>®</sup>) et la **Prométhazine** (PHENERGAN<sup>®</sup>).

La Doxylamine est une éthanolamine, l’Alimémazine et la Prométhazine sont des phénothiazines.

Elles sont indiquées pour les insomnies occasionnelles ou transitoires. En raison de leurs demi-vie - 10h pour la Doxylamine (66), 10 à 15h pour la Prométhazine (67), pas de données pour l’Alimémazine (68) - elles peuvent également engendrer des somnolences diurnes.

En raison de leurs effets anticholinergiques ils sont contre-indiqués en cas de problèmes prostatiques et de glaucome à angle fermé.

La Doxylamine est disponible en Vente Libre, les autres sont sur prescription médicale obligatoire.

### 4) Règles générales sur ces traitements

Concernant les Benzodiazépines, dans un bulletin d’information du 29/12/2020 la Caisse Primaire d’Assurance Maladie rappelle que « la Haute Autorité de Santé (HAS) et l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) recommandent d’utiliser préférentiellement les substances d’action intermédiaire et sans métabolite actif (à demi-vie courte) car il existe un risque d’accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées » (63).

Ces médicaments doivent être prescrits pour la durée de traitement la plus courte possible car ils sont indiqués pour les insomnies occasionnelles ou transitoires, des risques d'accoutumance et de dépendance étant possibles sur du plus long terme (69).

C'est pourquoi l'on doit veiller à donner la dose la plus faible possible, en augmentant les doses progressivement si nécessaire, sur la période la plus courte possible.

La prise doit se faire peu avant le coucher, au lit pour éviter les chutes (l'absorption étant rapide). Faire également attention au réveil, l'élimination nécessitant au moins 8h.

Benzodiazépines hypnotiques et apparentés ne peuvent être prescrit que pour une durée maximale de vingt-huit jours et ne sont pas renouvelables (69).

Depuis le 10/04/2017, le Zolpidem est légiféré comme « Assimilé Stupéfiant » en raison d'un « risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné » (70). Il est donc ici le seul à nécessiter une ordonnance sécurisée ainsi que la transcription obligatoire sur l'ordonnance lors de la délivrance propre à cette catégorie de médicament.

Ces traitements médicamenteux constituent la dernière ligne thérapeutique.

Ici, l'intensité de la réponse ainsi que la demi-vie d'élimination vont différer selon la molécule choisie. Si la demi-vie est trop longue, l'action sera trop longue et il y aura des problèmes de somnolence au réveil pouvant s'avérer dangereux s'ils sont responsables de troubles de la vigilance menant à une chute à domicile ou un accident au travail par exemple.

De plus, comme vu précédemment ces molécules peuvent induire le sommeil mais peuvent également modifier l'organisation de ses cycles en modifiant leurs durées, ce qui pourra se ressentir notamment par une sensation de sommeil non-réparateur.

Enfin, le problème le plus important restera ici celui du sevrage. En effet, ces médicaments sont recommandés en dernière intention, à la dose efficace la plus faible et sur la durée la plus courte possible en raison des risques d'accoutumance et de

dépendance possibles (69) d'où l'impossibilité de les prescrire au-delà de vingt-huit jours. C'est également pour cette raison qu'ils sont indiqués en cas d'insomnies occasionnelles ou transitoires (69).

La Doxylamine étant la seule disponible à la Vente Libre, elle ne devra être conseillée qu'en dernier recours et il faudra informer le patient de la nécessité d'un suivi médical si ses insomnies sont chroniques.

Lors de la délivrance ou de la vente, il faudra impérativement informer le patient que ces médicaments sont à prendre au maximum 30 minutes avant le coucher, si possible au lit afin d'éviter une somnolence sur le chemin de la chambre pouvant entraîner des chutes ainsi que de faire extrêmement attention au réveil en raison d'une potentielle somnolence résiduelle.

On pourra conseiller d'éviter tout obstacle pouvant faire tomber la personne comme par exemples des tapis, il faudra également que la personne ne se lève pas trop vite si une somnolence persiste avant de prendre des escaliers quitte à temporiser au maximum assis ou couché pour éviter le risque.

## **2) Les différentes formes de Mélatonine**

### **1) Tryptophane (précurseur)**

#### **a) Dans l'alimentation**

Le Tryptophane (précurseur de la mélatonine) est un acide aminé ne pouvant pas être synthétisé par l'Homme.

Son apport sera obligatoirement exogène et cela passera par l'alimentation. On estime les besoins à environ 4 mg/kg/j soit par exemple 280 mg/j pour une personne de 70 kg, sachant que la consommation moyenne dans la population occidentale tournerait

autour de 900 mg/j (71). Pas besoin de suivre un régime particulier pour s'en procurer car on peut en trouver dans à peu près tous les aliments contenant des protéines.

L'Institut National du Sommeil et de la Vigilance (INSV) dresse la liste des aliments riches en Tryptophane suivante (72) :

- certaines céréales et féculents (avoine, soja, maïs, seigle, sésame, riz, quinoa),
- noix, amandes, noisettes,
- les légumes secs (lentilles, haricots, pois chiches, etc.),
- les œufs,
- la viande, le poisson,
- les produits laitiers,
- la banane,
- le chocolat (en alertant sur la caféine qu'il peut contenir).

Étant donné sa présence abondante dans l'alimentation, les carences en Tryptophane sont rares (en témoigne la moyenne par habitant qui est trois fois supérieure aux besoins estimés (71)).

#### **b) En compléments alimentaires**

On peut trouver en pharmacie, parapharmacie ainsi que sur internet des compléments alimentaires contenant du Tryptophane seul ou en association.

Les compléments alimentaires sont « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés (...) » (73).

Il convient de rappeler que toutes spécialités vendues en dehors du circuit pharmaceutique exposent à des risques sur la qualité du produit quant à la véracité de la composition, du dosage et des allégations de santé (les lois définies sont européennes mais on peut par exemple trouver sur internet des produits en dehors de l'espace européen).

Voici une liste non exhaustive de compléments alimentaires visant à supplémer un besoin en Tryptophane :

<b>Spécialité</b>	<b>Forme galénique</b>	<b>Titre</b>	<b>Posologie</b>
ARKOPHARMA Seroxyl®	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 220 mg de L-Tryptophane</li> <li>• 0,5 mg de Vitamine B6</li> <li>• 133 mg d'extrait de Valériane</li> </ul>	1 gélule le soir au coucher, pendant au moins 2 semaines
DISSOLVUROL Tryptocalm®	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 500 mg de L-Tryptophane</li> <li>• 16 mg de Vitamine B3</li> <li>• 1,4 mg de Vitamine B6</li> </ul>	1 à 2 comprimés par jour, en dehors des repas
GRANIONS® L-Tryptophane	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 220 mg de L-Tryptophane</li> <li>• 1,4 mg de Vitamine B6</li> </ul>	1 gélule par jour, de préférence le soir avant le coucher
NHCO® L-Tryptophane	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 220 mg de L-Tryptophane</li> <li>• 16 mg de Vitamine B3</li> <li>• 1,4 mg de Vitamine B6</li> </ul>	1 gélule par jour, en début de soirée, de préférence en dehors des repas
NUTRIXEAL Tryptopea® (L-Tryptophane)	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 220 mg de L-Tryptophane</li> <li>• 150 mg en Glycérophosphate de magnésium</li> </ul>	1 à 3 gélules par jour
PRESCRIPTION NATURE® L-Tryptophane	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 mg L-Tryptophane</li> </ul>	1 à 2 gélules par jour
PILEJE Neurobiane®	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 220 mg de L-Tryptophane</li> <li>• 252 µg de Vitamine B6</li> <li>• 57 mg de Magnésium</li> </ul>	1 gélule par jour, de préférence le soir
SOLGAR Noxidrim® 5-HTP Complexe	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg de 5-HTP</li> <li>• 100 mg d'extrait de racine de valériane</li> <li>• 50 mg de magnésium</li> <li>• 10 mg de vitamine B6</li> </ul>	1 gélule par jour

Comme on peut le voir dans ce tableau, il peut exister des associations avec des vitamines ou des plantes.

Par exemple :

- la vitamine B6 a de nombreux rôles comme celui de participer à la biosynthèse de neurotransmetteurs et d'hormones comme la sérotonine ;
- la Valériane possède des propriétés contre le stress, la nervosité et l'anxiété ;
- le Magnésium contribue à la libération de la sérotonine.

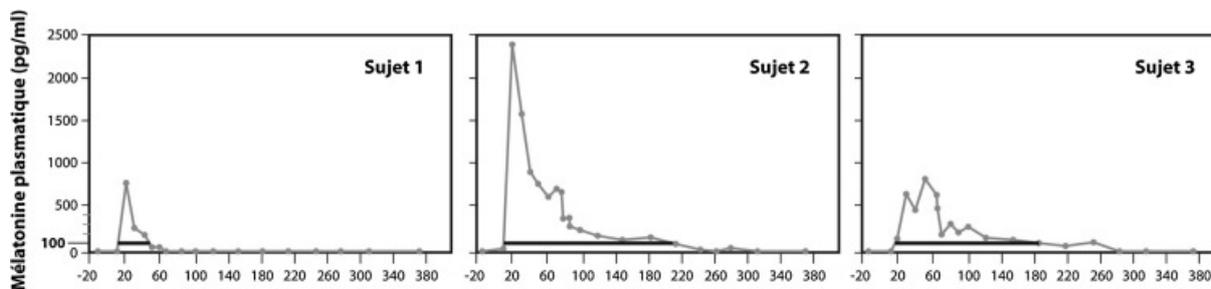
Cette liste est à titre indicatif et il n'est pas conseillé de prendre spécialement un des produits cités en raison des rares cas de carence en Tryptophane. Si tel est le cas, il est préférable d'obtenir un avis médical avant de démarrer quelque supplémentation.

## **2) Mélatonine**

### **a) Études sur l'intérêt de la supplémentation en mélatonine (médicament)**

#### **a) Pertinence de la Libération Prolongée**

Les premières expériences consistant à apporter de la mélatonine exogène utilisaient des formes à libération immédiate (18). Les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes sur de larges intervalles s'étalant de 20 à 240 minutes après la prise. Une faible dose de 0,5 mg conduisait à des concentrations largement supérieures à celles atteintes lors d'un pic nocturne physiologique alors que la prise d'une dose de 1 mg conduisait à une augmentation sanguine très rapide de durée plus courte que celle d'un profil endogène (1-2 h vs 8-10h) (18).



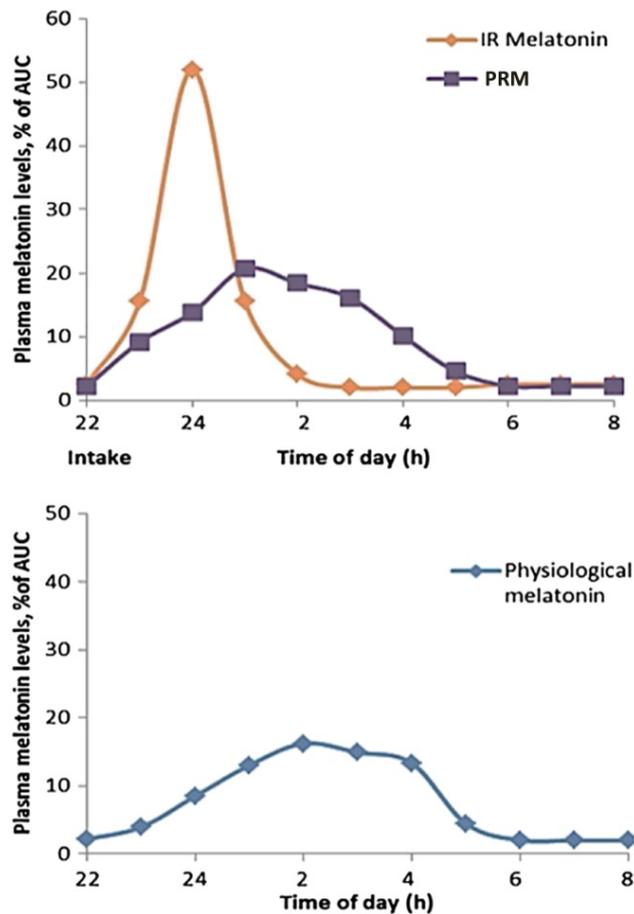
**Figure 21 : Profils plasmatiques de mélatonine après administration d'une préparation orale de mélatonine à libération immédiate (1 mg). La barre horizontale est centrée sur 100 pg/ml, valeur moyenne du pic nocturne physiologique(18)**

On en a donc conclu que les spécialités de mélatonine à libération immédiate n'entraînaient pas d'activité constante dans l'insomnie, par conséquent leur effet pharmacologique n'est pas intéressant sur ce trouble.

Il a été observé plus tard que l'effet chronobiotique apparaissait dès 0,125mg par prise et était conservé si l'on augmentait les doses (74). Cette observation se basait sur le fait que selon le moment de la journée où l'on administrait la dose, on pouvait faire « avancer » ou « retarder » les phases circadiennes liées à l'endormissement (74).

Toutefois, ces phénomènes restent moins documentés pour les formes à Libérations Immédiates que pour les formes à Libérations Prolongées (74). C'est pourquoi les formes LP seront indiquées pour les troubles du sommeil, alors que les formes LI seront plutôt conseillées pour un décalage de phase (dans l'attente d'études complémentaires pouvant d'avantage justifier leur utilisation) (74).

Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés réalisée en 2021 sur 23 études beaucoup plus récentes confirme l'hétérogénéité de réponse selon le type de libération employé (75).



**Figure 22 : Comparaison des cinétiques plasmatiques après administration d'une préparation de mélatonine à libération immédiate (annotée IR) et d'une préparation à libération prolongée (annotée PRM) par rapport au profil physiologique endogène (9)**

En réponse à cela, des spécialités à Libération Prolongée(18) (Circadin®, puis Slenyto®) reproduisant une sécrétion endogène plus proche de celle de la mélatonine physiologique sont arrivées (74), indiquées dans le traitement de l'insomnie chez les plus de 55 ans dans un premier temps, puis progressivement étendue dans le domaine pédiatrique dans des troubles du sommeil notamment corrélés au spectre autistique et à des pathologies neurogénétiques (76,77).

Avec l'âge, le rythme circadien s'affaiblit et l'activité de ses régulateurs s'amenuise, c'est pourquoi la propension d'insomnie augmente proportionnellement. La diminution des taux plasmatiques de mélatonine est plus grande chez l'insomniaque âgé que chez le patient sain du même âge, ce phénomène est connu depuis des décennies et est régulièrement confirmé par des études plus récentes (14,74). C'est pour cela que les tests furent effectués sur les plus de 55 ans. De plus, il a été montré par IRM une

diminution de la taille de la glande pinéale chez les insomniaques laissant supposer une modification de ses capacités chez ces patients (78).

Ici, le pic est atteint au bout d'environ 3h avec un profil de concentration plasmatique augmentant certes plus lentement mais plus progressivement, la phase de plateau durant 3-4h et le taux de base retrouvé dans les 10h suivant l'administration de la dose (18).

### **b) Rapport Bénéfice/Risque de la supplémentation**

Les principaux bénéfices étudiés portent sur la qualité du sommeil, le temps d'endormissement, la vigilance matinal (au réveil) et plus globalement sur la qualité de vie. Une prise per os de 2 mg tous les soirs pendant 3 mois est bien tolérée, sans présenter les effets indésirables des hypnotiques (comme l'effet de rebond, de sevrage ainsi que l'altération de la cognition, de la mémoire ou du maintien de l'équilibre), ni d'interactions délétères sur des traitements chroniques associés (les plus étudiés portaient sur l'Hypertension et le Diabète, plus récemment sur des maladies respiratoires) (18,75).

La dose de 2 mg a été définie suite à des essais préliminaires. La prise est recommandée après le dîner 1 à 2h avant le coucher, idéalement entre 21h et 22h. La majorité des études sont randomisées, en double aveugle, mélatonine vs placebo, sur des séries parallèles (18).

L'autorisation d'utiliser de la mélatonine LP (Circadin®) pour la première fois par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) date de 2007 et ce pour « un traitement d'une durée de 3 semaines, sur la base d'améliorations statistiquement significatives et cliniquement pertinentes de la qualité du sommeil, de la vigilance ou du comportement au réveil et d'un profil de tolérance favorable » (18).

Ces effets bénéfiques ont été confirmés dans une étude de 13 semaines lors d'un traitement de première intention (18). La durée fut étendue à 13 semaines après 2 grandes études en double aveugle, contrôlées, mélatonine LP vs placebo, avec une administration de traitement à long terme (6 mois et 12 mois) (18).

L'évaluation de la qualité du sommeil est subjective et repose sur trois questionnaires : le questionnaire de Leeds (LSEQ), le Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (18) et l'agenda du sommeil auto-rempli par les patients.

Les premières études avaient comme objectif principal l'amélioration de la qualité du sommeil (sur l'échelle subjective de LSEQ) (18).

3 études randomisées en double aveugle avec 2 mg de mélatonine LP vs placebo montrèrent une efficacité dans l'amélioration de la qualité du sommeil ainsi que la sécurité d'emploi (18).

Globalement, les proportions de répondeurs et la qualité de sommeil étaient supérieurs avec la mélatonine LP qu'avec le placebo, la différence entre les deux étant significative pour les 3 études (18).

L'efficacité de la mélatonine LP a été évaluée sur le taux de répondeurs à 2 critères simultanés du LSEQ, la qualité du sommeil et le comportement au réveil le lendemain matin (18).

L'efficacité de la mélatonine LP administrée pendant 3 semaines fut évaluée dans une étude contrôlée vs placebo chez 170 patients atteints d'insomnie primaire âgés d'au moins 55 ans sur l'échelle de Leeds (18). La mélatonine LP entraînait une amélioration significative à la fois de la qualité du sommeil et du comportement au réveil par rapport au placebo. Cette amélioration de la qualité du sommeil était corrélée à l'amélioration du comportement au réveil ( $p < 0,01$ ), indiquant un effet bénéfique du traitement sur la capacité réparatrice du sommeil : 47% des patients sous mélatonine LP étaient améliorés contre 27 % du groupe placebo ( $p < 0,01$ ) (18).

L'amélioration de la qualité du sommeil recueillie auprès des patients fut également décrite dans des études ultérieures(74). Il est à prendre en compte que cette donnée relève du déclaratif mais que les relevés polysomnographiques restaient inchangés.

La réponse à la mélatonine LP n'était pas différente entre les patients qui prenaient des hypnotiques avant l'essai et ceux qui n'en prenaient pas. Chez ceux traités aux hypnotiques avant l'essai, le taux de réponse à la mélatonine LP était de 72 % et

seulement de 20 % sous placebo ( $p < 0,01$ )(18). Ces résultats furent confirmés par d'autres études (18) dont une incluant 354 patients issus de consultations de médecine générale. Le taux de répondeurs montrait un avantage significatif de la mélatonine LP par rapport au placebo ( $p = 0,014$ ), des études plus récentes de moindres envergures parvinrent à la même conclusion (14,74).

La supériorité de la mélatonine LP fut également observée pour la qualité du sommeil (via LSEQ et PSQI), la latence d'endormissement (-24,3 min sous mélatonine LP vs. -12,9 min sous placebo, par LSEQ et PSQI), la performance du lendemain matin (par LSEQ) et l'amélioration de la qualité de vie (selon des critères de l'OMS-5, version de 1998) (18).

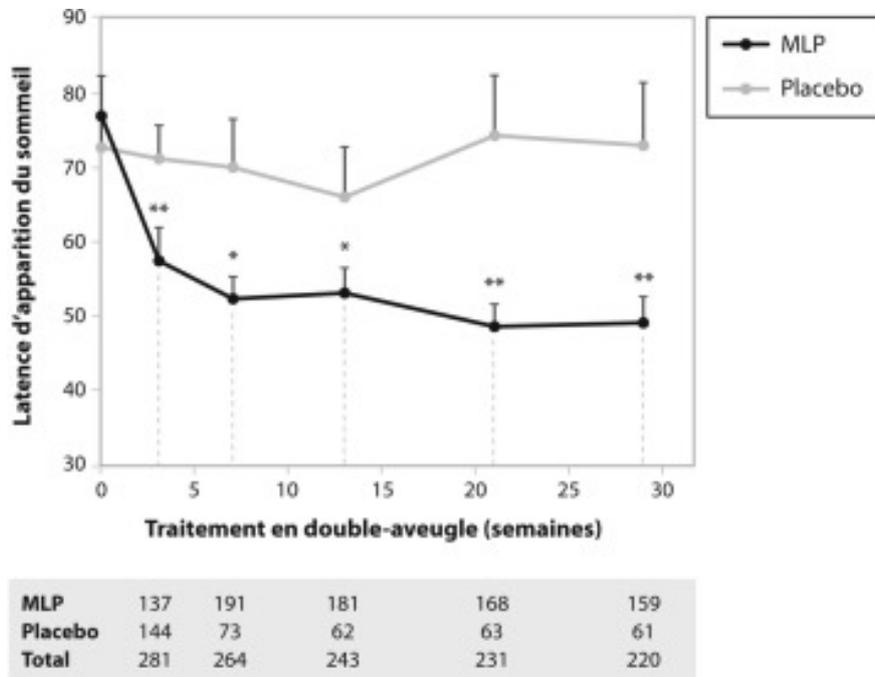
Ces résultats confirment que la mélatonine LP entraîne des améliorations de la qualité du sommeil et de la vigilance matinale chez les insomniaques âgés. À la suite de ces études, elle fut autorisée en Europe pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire chez les patients âgés de 55 ans et plus (18).

Une grande étude randomisée sur deux groupes parallèles de patients, mélatonine LP vs placebo, a été réalisée sur 6 mois (18). Elle incluait des patients adultes ( $n = 791$ , âgés de 18 à 80 ans) souffrant d'insomnie primaire et suivis en consultation. Les patients ayant reçu des psychotropes au cours des 3 mois précédant le début de l'étude étaient exclus. La randomisation se faisait par dosage du taux de 6-sulfatoxy-mélatonine urinaire, qui est un métabolite éliminé dans les urines (on considérait le taux faible si  $\leq 8 \mu\text{g/nuit}$  et élevé si  $> 8 \mu\text{g/nuit}$ ) et par groupe d'âge (plus ou moins de 65 ans) (18).

Les patients recevaient initialement un placebo (2 semaines), puis étaient randomisés en deux groupes parallèles (mélatonine LP ou placebo) et suivis en double aveugle durant 3 semaines (18).

Les patients sous mélatonine LP continuaient ce traitement tandis que ceux sous placebo étaient à nouveau randomisés pour recevoir la mélatonine LP ou un placebo durant 26 semaines. La durée totale de l'étude était de 33 semaines (18).

Les patients avaient reçu la consigne de prendre un comprimé par jour du traitement expérimental, 1 à 2h avant le coucher (idéalement entre 21h et 22h) après le repas du soir. Ils remplissaient un journal chaque matin pour noter la latence d'endormissement (critère principal de l'étude) (18).



**Figure 23 : Latence d'endormissement durant la période de traitement chez les patients âgés de 65 à 80 ans. Les astérisques montrent des différences significatives entre les groupes mélatonine à libération prolongée et placebo (\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ ), N représente le nombre de patients (18)**

La mélatonine LP engendrait une baisse significative de la latence d'endormissement par rapport au placebo chez les patients âgés, indépendamment des taux de 6-sulfatoxy-mélatonine urinaire (-19,1 vs -1,7 min ;  $p = 0,002$ ) (Figure 24, écart entre les deux premières mesures de chaque courbe soit entre S0 et S3). Les améliorations initiales obtenues sous mélatonine LP pour la latence d'endormissement et d'autres paramètres relatifs au sommeil, score PSQI global ( $p < 0,003$ ) et état des patients au réveil ( $p < 0,012$ ), ont été maintenues, voire accentuées pendant 3 mois, sans signe de tolérance. Au vu des résultats de cette étude, l'indication a été étendue à 13 semaines (18).

Une étude objective, en double aveugle, contrôlée vs placebo a été conduite chez 40 patients souffrant d'insomnie et âgés de plus de 55 ans (18). Le sommeil a été

évalué par polysomnographie une nuit entière après 3 semaines de traitement. La mélatonine LP a diminué la latence d'endormissement de 50 % par rapport aux valeurs avant traitement, avec une diminution supérieure de 9 minutes comparée au placebo ( $p = 0,011$ ), sans impact négatif sur la structure et l'architecture du sommeil (18).

L'évaluation de la tolérance repose sur 4 études en double aveugle et sur une étude en simple insu (18). La tolérance à long terme a été évaluée sur la phase d'extension, en ouvert dans 2 études, l'une sur 6 mois de traitement et l'autre sur 12 mois (18).

Ce que l'on a pu en tirer, c'est que la mélatonine LP s'est révélée bien tolérée, la majorité des effets secondaires étant modérés et sans différence significative pour le type et la fréquence des effets indésirables par rapport au placebo. Les plus fréquents étaient des céphalées, des pharyngites, des dorsalgies et de l'asthénie. Il n'y avait pas d'effets délétères sur les paramètres hématologiques et biochimiques, sur les fonctions métaboliques, les fonctions hormonales ou tout autre paramètre de tolérance (18).

En résumé, la mélatonine LP diminue le temps d'endormissement, produit du sommeil léger, améliore la qualité du sommeil par rapport au placebo et s'avère bien tolérée, sans effets indésirables sévères ni changements significatifs des tests de laboratoire (18).

La pertinence des résultats décrits depuis 2007 est toujours d'actualité, de nouvelles études effectuées régulièrement vont dans ce sens, c'est pourquoi les indications de la molécule dans les troubles cités et les dosages usuels sont restés identiques, ces indications furent étendues chez l'enfant et l'adolescent dans certains cas abordés plus tard, des études chez les moins de 18 ans ayant eu lieu (14,18,74,75,79).

Chez les patients diabétiques, la mélatonine LP améliore les paramètres de sommeil et diminue la HbA1C. Chez les patients hypertendus, la mélatonine LP diminue la pression artérielle systolique par rapport au placebo, sans changement des critères de sommeil (18). D'autres perspectives seront développées plus tard.

En outre, la mélatonine LP dosée à 2mg améliore dans une certaine mesure (jusqu'à 10-20%) la facilité d'endormissement ainsi que la qualité du sommeil principalement chez les plus de 55 ans et/ou chez les personnes témoignant avoir un sommeil non-réparateur sans pour autant entraîner de problème de vigilance au réveil. Elle ne

modifie pas non plus les phases du sommeil contrairement aux hypnotiques, ce qui permet de maintenir le même état que le sommeil physiologique.

De plus, aucune insomnie de rebond et aucun symptôme de sevrage n'ont été observés après arrêt du traitement par mélatonine LP dans les études de 3 semaines ou de 26 semaines (18). Aucun effet de ce type ne fut recensé à l'heure actuelle (74).

Elle n'entraîne donc pas le sommeil aussi facilement et rapidement qu'un hypnotique mais s'affranchit de leurs principaux effets indésirables. On pourrait donc l'imaginer comme une alternative, à condition ne pas l'utiliser seule et de la coupler à d'autres mesures.

En effet, bien que les connaissances actuelles puissent l'intégrer dans l'arsenal de sevrage aux hypnotiques, il a aussi bien été observé que la diminution progressive des doses d'hypnotiques et la durée du sevrage (les meilleurs résultats se présentant à partir de 6 mois) étaient les critères les plus importants de la prise en charge ; l'ajout de mélatonine seule n'ayant pas plus d'efficacité que le placebo (80,81).

Elle devra être vue comme un outil pour faciliter la transition éveil-sommeil et non comme une solution radicale, permettant ainsi de lui donner le même cadre que celui du processus physiologique.

## **b) Les médicaments à base de Mélatonine**

### **a) Spécialités**

Actuellement il existe sur le marché deux spécialités médicamenteuses à base de Mélatonine, toutes deux sous la forme de comprimé à **Libération Prolongée**. Ces spécialités sont le **Circadin®** (dosé à **2 mg**) et le **Slenyto®** (existant sous deux dosages à **1 mg et 5 mg**).

**Leurs indications vont toutefois différer :**

- **Circadin®** 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** (76). Son Autorisation de Mise sur le

Marché (AMM) en Europe date de 2007 et approuvée par la Commission de Transparence en France en 2008.

Il a également eu une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) de 2018 à 2021 (82) dans le cas suivant : « Enfants âgés de 6 à 18 ans et traités pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse ou des troubles du spectre autistique ». Ici, la prescription initiale est réservée aux pédiatres, aux neurologues et aux psychiatres et renouvelable par tout médecin (83).

- **Slentyto®** est indiqué pour le **traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis** (77) et possède une RTU dans ce cadre depuis le 26 Mars 2021 mais réellement effective depuis le 27 Octobre 2021 (84).

Dans les deux cas, la prescription est obligatoire, la molécule est inscrite sur la liste II des substances vénéneuses à partir de 2 mg et ce sont des traitements de deuxième intention lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

La posologie initiale du Circadin® est de 2 mg, en une prise par jour, 1-2h avant le coucher et après le repas pendant un maximum de 13 semaines, une réévaluation étant nécessaire au-delà de ce délai (76).

On préférera également commencer le Slentyto® à 2mg, 30-60min avant le coucher et pendant ou en dehors du repas. Si la réponse n'est pas suffisante, on pourra augmenter la dose à 5mg, le maximum étant à 10mg. Une évaluation médicale doit être effectuée 3 mois après le début du traitement et un suivi régulier tous les 3 ou 6 mois devra obligatoirement être mis en place (85).

Le Service Médical Rendu sera différent selon la spécialité en raison de l'indication ciblée : faible pour Circadin® et important pour Slentyto®. Cette différence explique pourquoi le premier n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale (sauf dans le cadre

de la RTU où le maximum fut fixé à 800€/an) et le second qui l'est, le bénéfice étant plus grand chez l'enfant que chez la personne âgée.

Les effets indésirables sont peu fréquents chez l'adulte (Circadin®), en revanche ils sont plus fréquents chez l'enfant (Slenyto®) avec de la somnolence, de la fatigue, des sautes d'humeur, des céphalées, de l'irritabilité voire agressivité ainsi que de l'obnubilation survenant chez 1 à 10% des enfants (77).

Cependant, des études récentes confirment l'efficacité et l'innocuité de la mélatonine dans le traitement des insomnies chez l'enfant et l'adolescent (79).

D'autres études récentes complètent ceci en ajoutant que l'efficacité est présente aussi bien qu'en cas d'insomnie primaire que secondaire, pointant que le principal facteur d'attention réside dans le choix de la posologie qui peut grandement différer d'un individu à un autre (86).

Pour cette raison, d'autres études plus approfondies sur les choix des schémas posologiques seront nécessaires à l'avenir (86).

Pas de contre-indication à la molécule, seulement si hypersensibilité aux excipients. Cependant, la mélatonine LP n'a pas été étudiée dans l'insuffisance rénale non compensée par hémodialyse. Ainsi, la mélatonine LP doit être utilisée avec précaution dans cette population. Chez les patients avec hépatopathie ou cirrhose, il existe une élévation des profils sanguins de mélatonine endogène par diminution de la clairance hépatique. De ce fait, la mélatonine LP est déconseillée dans cette population de patients (18).

## **b) Préparations magistrales**

Le 25 Avril 2018, l'ANSM a redéfini le cadre réglementaire concernant les médicaments à base de mélatonine en s'attardant sur les préparations magistrales (87). Elle y précise ainsi que leurs réalisations sont « à réserver aux patients ne pouvant recevoir la spécialité Circadin® dans le cadre de son AMM ou de sa RTU ». Ce cadre reste valable actuellement même si la RTU du Circadin® est terminée et s'applique également avec le Slenyto® bien qu'il soit arrivé après.

Les règles de suivi des patients en RTU étant bien sûr les mêmes que celles du Slenyto® à savoir un suivi régulier tous les 3 à 6 mois, avec réévaluation du dosage si nécessaire ; réservées aux neurologues, pédiatres, psychiatres et renouvelable par tout médecin à condition d'y noter la mention « prescription sous RTU ».

La prise en charge est la même que pour les spécialités existantes.

### **c) En compléments alimentaires**

#### **a) Présentation du marché**

Voici une liste non exhaustive mais comportant les principales références de compléments alimentaires contenant de la mélatonine seule ou en association commercialisés en France actuellement. Le but est de présenter les produits les plus répandus, les formes galéniques existantes, les dosages et associations sur le marché et enfin les recommandations de prise. Les redondances sur les gammes proposées entre les différents laboratoires sont intéressantes pour distinguer les préférences concernant les offres sur le plan marketing ainsi que de comprendre la demande potentielle qui peut y être associée. Une version plus complète de ce tableau est disponible en Annexe 2.

Spécialité	Forme galénique	Titres en mélatonine et en 5- Hydroxy-Tryptophane	Posologie
3 CHÊNES Somniphases®	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,95 mg de mélatonine</li> <li>• 22 mg de L-5-hydroxy-tryptophane</li> </ul>	1 à 2 comprimés au coucher
3 CHÊNES SomnipleX®	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,95 mg de mélatonine</li> <li>• 22 mg de L-5-hydroxy-tryptophane</li> </ul>	2 comprimés au coucher
3 CHÊNES Somnispray®	Spray buccal	<u>Pour une pulvérisation :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,36 mg de mélatonine</li> <li>• 0,2 mg de L-Tryptophane</li> </ul>	<p><b><u>En cas de problème d'endormissement :</u></b> 5 pulvérisations avant le coucher (à ne pas dépasser par nuit)</p> <p><b><u>En cas de réveil nocturne :</u></b> 2 pulvérisations, maximum 2 fois par nuit</p>
ALVITYL® Méla-Sommeil	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,85mg de mélatonine</li> </ul>	1 gélule à prendre 30 minutes avant le coucher
ALVITYL® Méla-Sommeil FLASH	Spray sublingual	<u>Pour une pulvérisation :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,925mg de mélatonine</li> </ul>	<p>2 pulvérisations sous la langue, à ne pas dépasser en une journée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Si problème d'endormissement :</u> 30 minutes avant le coucher</li> <li>- <u>Si réveil nocturne :</u> dès le réveil</li> <li>- <u>Si décalage horaire :</u> juste avant le coucher le premier jour du voyage ainsi que les jours suivant l'arrivée</li> </ul>
ARKOPHARMA Arkorelax® Sommeil Flash	Spray buccal	<u>Pour une pulvérisation :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,95 mg de mélatonine</li> </ul>	2 pulvérisations sublinguales avant le coucher ou en cas de réveil nocturne

ARKOPHARMA Arkorelax® Sommeil Fort 8H	Comprimé bicouche	<u>Couche à Libération Rapide :</u> • 1 mg de mélatonine  <u>Couche à Libération Prolongée :</u> • 0,9 mg de mélatonine	1 comprimé par jour, 1h avant le coucher.
ARKOPHARMA Arkorelax® Sommeil Gummies	Gomme	• 0,95 mg de mélatonine	1 à 2 gommes avant le coucher
ARKOPHARMA Arkorelax® Sommeil Mélatonine végétale	Comprimé	• 1 mg de mélatonine végétale	1 comprimé par jour, 30 minutes avant le coucher
AUDISTIM PHARMA Audistim® Jour/Nuit	Comprimé (deux compositions différentes : une pour le jour et une pour la nuit)	<u>Dans le comprimé pour la nuit :</u> • 1mg de mélatonine • 65mg de Tryptocétine® (=40mg de L-tryptophane + 25mg de Quercétine)	1 comprimé Jour le matin et 1 comprimé Nuit 30 à 60 minutes avant le coucher
BAUSCH ET LOMB C'Zen® Nuit Chronospray	Spray buccal	<u>Pour une pulvérisation :</u> • 0,5 mg de mélatonine	À prendre au coucher ou si réveil nocturne, ne pas dépasser 3 pulvérisations par jour
BAUSCH ET LOMB C'Zen® Nuit Mélatonine	Comprimé	• 1 mg de mélatonine	1 comprimé juste avant le coucher, libération prolongée pour une action de 6h
BAYER Euphytose Nuit®	Comprimé	• 1 mg de mélatonine	1 comprimé 30 à 60 minutes avant le coucher
BAYER Euphytose Nuit® Tisane	Sachet	• 1 mg de mélatonine 140 mg de feuilles de sauge	Faire infuser 1 sachet, le soir, dans 200 mL d'eau chaude (verser l'eau après avoir placé le sachet), attendre 3 à 5 minutes avant la prise.
BIOGARAN Noéréka® Sommeil	Gélule	• 1mg de mélatonine	1 gélule au repas du soir

COOPER Mag2 Sommeil®	Comprimé bicouche + Comprimé de plantes	<u>Couche à Libération Immédiate :</u> • 1,9 mg de mélatonine	1 comprimé de chaque 30 à 60 minutes avant le coucher
DAYANG® Sommeil mélatonine 1mg	Comprimé	• 1mg de mélatonine • 220mg de L-tryptophane	1 comprimé au coucher
DAYANG® Sommeil mélatonine 1,9mg	Comprimé	• 1,9mg de mélatonine • 220mg de L-tryptophane	1 comprimé au coucher
DIELEN Nutrissime® LP	Comprimé	• 1,7mg de mélatonine • 200mg de L-tryptophane	1 comprimé 30 minutes avant le coucher
FORTÉ PHARMA Forté Nuit®	Comprimé bicouche	<u>Couche à Libération Immédiate :</u> • 1,9 mg de mélatonine	1 comprimé 30 minutes avant le coucher, pendant 15 à 30 jours
GRANIONS Somdor+ Flash®	Comprimé sublinguale	• 1,9 mg de mélatonine	1 comprimé sous la langue au coucher ou si réveil nocturne, renouvelable les jours suivant si nécessaire. Libération rapide en 2 minutes avec pic sanguin atteint en 10 minutes.
GRANIONS Somdor+® Mélatonine	Comprimé	• 1 mg de mélatonine	1 comprimé, 30 minutes avant le coucher le premier jour. À renouveler si besoin les jours suivants.
HERBESAN® Mélatonine	Gélule	• 1 mg de mélatonine	1 gélule avant le coucher. Ne pas dépasser 4 semaines consécutives sans avis médical.
HERBESAN Noctaphyt® 3	Comprimé tricouche	• 1,8 mg de mélatonine*, <i>*en équivalent en plantes sèches</i>	1 comprimé avant le coucher. Ne pas dépasser 4 semaines consécutives sans avis médical.
HERBESAN	Gélule	• 1,8 mg de mélatonine	1 gélule avant le coucher.

Noctaphyt® + mélatonine			Ne pas dépasser 4 semaines consécutives sans avis médical.
INELDEA Somnil®	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1mg de mélatonine</li> <li>• 100mg de L-Tryptophane</li> </ul>	1 gélule à prendre 30 minutes avant le coucher
IPRAD Chronodorm®	Comprimé à sucer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> </ul>	<p><b>Si difficultés d'endormissement :</b> 1 comprimé à laisser fondre sous la langue, 30 minutes avant le coucher.</p> <p><b>Si décalage horaire :</b> 1 comprimé à laisser fondre sous la langue, 30 minutes avant le coucher la veille du départ puis un comprimé 30 minutes avant le coucher le jour de l'arrivée ainsi que les jours suivants.</p>
IPRAD Chronodorm® Double Action	Comprimé bi-couche	<u>1<sup>ère</sup> couche :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,9 mg de mélatonine</li> </ul>	1 comprimé le soir, 30 minutes avant le coucher
IPRAD Chronodorm® Flash	Spray	<u>Pour six pulvérisations :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,9 mg de mélatonine</li> </ul>	<p><b>Si difficultés d'endormissement :</b> 4 à 6 pulvérisations sublinguales, 30 minutes avant le coucher</p> <p><b>Si décalage horaire :</b> 2 pulvérisations sublinguales la veille du départ, puis 2 le jour de l'arrivée ainsi que les jours suivants.</p>
JOLLY JATEL Spasmine Nuit®	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,8 mg de mélatonine</li> </ul>	1 comprimé 30 minutes avant le coucher
LASHILÉ BEAUTY Good Night	Gomme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,95mg de mélatonine</li> <li>• 30mg de tryptophane</li> </ul>	1 à 2 gommes, 1 à 2h avant le coucher (que ce soit pour des problèmes d'endormissement ou de décalage horaire)
LAVILAB Sommeil Ultra®	Stick liquide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> </ul>	1 stick par jour à boire juste avant le coucher

MAYOLY CHC Probiolog® Sommeil	Gélule	• 1mg de mélatonine	1 gélule par jour, 30 à 60 minutes avant le coucher, pendant 14 jours
MAYOLY SPINDLER Megamag One® Nuit	Sachet	• 1 mg de mélatonine	1 sachet par jour à diluer dans l'eau, 30 minutes avant le coucher
NATURACTIVE Sériane® Mélatonine	Stick poudre orodispersible	• 1 mg de mélatonine	1 stick orodispersible au moins 30 minutes avant le coucher
NHCO L-Noxéam®	Gélule	• 1 mg de mélatonine • 100 mg de L-Tryptophane	<b><u>Programme renouvelable de 3 semaines :</u></b> - <b>En phase d'attaque :</b> prendre 3 gélules le soir, 30 minutes avant le coucher - <b>En phase de suivi la semaine suivante :</b> prendre 2 gélules le soir, 30 minutes avant le coucher
NUTERGIA Ergystress Sommeil®	Gélule	• 0,5 mg de mélatonine	2 gélules par jour, 30 minutes avant le coucher
NUTREOV Optinuit Flash®	Comprimé orodispersible	• 1 mg de mélatonine	<b>Si difficulté d'endormissement :</b> 1 comprimé par jour, 1h avant le coucher  <b>Si décalage horaire :</b> 1 comprimé par jour, juste avant le coucher, commencer le 1er jour du voyage puis poursuivre les jours suivants l'arrivée.
NUTREOV Optinuit® Plus	Comprimé tri-couches	<u>1<sup>ère</sup> couche :</u> • 1,9mg de mélatonine	1 comprimé 1h avant le coucher
NUTRINORD C sommeil®	Gélule	• 1,8mg de mélatonine	1 gélule 15 à 30 minutes avant le coucher
NUTRISANTÉ® Mélatonine Valériane	Gélule	• 1mg de mélatonine	<b>Si difficulté d'endormissement :</b> 1 gélule 30 minutes avant le coucher  <b>Si décalage horaire :</b> 1 gélule juste avant le coucher, commencer le 1er jour du voyage puis poursuivre les jours suivants l'arrivée.

PHYTO-ACTIF X'TRA MAG' Sommeil®	Comprimé à croquer	• 1,5 mg de mélatonine	1 comprimé à croquer le soir au cours du repas
PILEJE Chronobiane®	Comprimé	• 1 mg de mélatonine (libération rapide)	<b>Si difficulté d'endormissement :</b> 1 comprimé par jour, 1h avant le coucher <b>Si décalage horaire :</b> 0,5 à 1 comprimé par jour, juste avant le coucher, commencer le 1er jour du voyage puis poursuivre les jours suivants l'arrivée.
PILEJE Chronobiane Immédiat®	Spray	• 500 µg de mélatonine	<b>Si difficulté d'endormissement :</b> 2 pulvérisations avant le coucher <b>Si décalage horaire :</b> 1 à 2 pulvérisations avant le coucher, commencer le 1er jour du voyage puis poursuivre les jours suivants l'arrivée.
PILEJE Chronobiane LP 1 mg®	Comprimé	• 1 mg de mélatonine	1 comprimé par jour, 1h avant le coucher
PILEJE Chronobiane LP 1,9mg®	Comprimé bi-couche	• 1 <sup>ère</sup> couche : 0,4 mg de mélatonine à Libération Rapide • 2 <sup>ème</sup> couche : 1,5 mg de mélatonine à Libération Prolongée	1 comprimé par jour, 1h avant le coucher
PILEJE Chronobiane Protect LD 1,9mg®	Comprimé	• 1,9 mg de mélatonine	1 comprimé par jour, au coucher (mélatonine à libération différée, pic atteint environ 5h après la prise)
SANOFI Novanuit® Triple Action	Comprimé	• 1 mg de mélatonine	1 comprimé par jour, avant le coucher
SANTÉ VERTE Somniphyt® GO 1,9mg	Comprimé	• 1,9mg de mélatonine	1 comprimé 30 minutes avant le coucher
SANTÉ VERTE	Spray buccal	<i><u>Dans trois pulvérisations :</u></i>	3 pulvérisations buccales 30 minutes avant le coucher

Somniphyt® Spray buccal		• 1mg de mélatonine	
SANTÉ VERTE Somniphyt® Total Nuit* 1mg	Comprimé	• 1 mg de mélatonine • 30mg de L-tryptophane	1 comprimé 30 minutes avant le coucher
SANTÉ VERTE Somniphyt® Total Nuit* LP 1,9mg	Comprimé	• 1,9mg de mélatonine	1 comprimé 30 minutes avant le coucher
SID NUTRITION® Spray mélatonine	Spray buccal	<u>Pour trois pulvérisations :</u> • 1,8mg de mélatonine	3 pulvérisations buccales 15 à 30 minutes avant le coucher
SOLGAR Mélatonine®	Comprimé	• 1 mg de mélatonine	<b>Si difficultés d'endormissement :</b> 1 comprimé juste avant le coucher.  <b>Si décalage horaire :</b> 1 comprimé avant le coucher le premier jour du voyage puis un comprimé ainsi que les jours suivants.
SOLGAR Mélatonine Complexe®	Gélule	• 1,9 mg de mélatonine	<b>Si difficultés d'endormissement :</b> 1 comprimé juste avant le coucher.  <b>Si décalage horaire :</b> 1 comprimé avant le coucher le premier jour du voyage puis un comprimé ainsi que les jours suivants.
SOLGAR Mélatonine Liquide®	Solution buvable	• 0,4 mg de mélatonine par goutte	4 gouttes (soit 1,6 mg) avant le coucher
SOLGAR Super Mélatonine®	Comprimé	• 1,9 mg de mélatonine	<b>Si difficultés d'endormissement :</b> 1 comprimé juste avant le coucher.  <b>Si décalage horaire :</b> 1 comprimé avant le coucher le premier jour du voyage puis un comprimé ainsi que les jours suivants.
SUPERDIET	Gélule	• 1 mg de mélatonine	<b>Si difficultés d'endormissement :</b>

Mélatonine®			1 comprimé juste avant le coucher.  <b>Si décalage horaire :</b> 1 comprimé avant le coucher le premier jour du voyage puis un comprimé ainsi que les jours suivants. Ne pas dépasser 4 semaines consécutives sans avis médical.
VALDISPERT® Mélatonine 1mg	Comprimé orodispersible	• 1mg de mélatonine	1 comprimé à laisser fondre sous la langue 30 minutes avant le coucher
VALDISPERT® Mélatonine 1,5mg	Comprimé	• 1,5mg de mélatonine	1 comprimé à prendre 30 minutes avant le coucher
VALDISPERT® Mélatonine 1,9mg	Comprimé orodispersible	• 1,9mg de mélatonine	1 comprimé à laisser fondre sous la langue 30 minutes avant le coucher
VALDISPERT® Mélatonine 1mg 4 Actions	Capsule	• 1mg de mélatonine	1 capsule à prendre 30 minutes avant le coucher
VALDISPERT® Mélatonine 1,9mg 4 Actions	Capsule	• 1,9mg de mélatonine	1 capsule à prendre 30 minutes avant le coucher
VALDISPERT® Mélatonine 1mg + Magnésium et vit. B6	Comprimé	• 1mg de mélatonine	1 comprimé à prendre 30 minutes avant le coucher
VALDISPERT® Mélatonine Végétale 100% Naturelle 1,9mg	Comprimé	• 1,9mg de mélatonine végétale	1 comprimé à prendre 30 minutes avant le coucher
VALDISPERT® Sommeil Naturel	Gommes	• 1,9 mg de mélatonine	1 gomme à prendre 30 minutes avant le coucher
VICKS (PROCTER & GAMBLE) ZzzQuil®	Gommes	• 1mg de mélatonine	1 gomme 30 minutes avant le coucher

On peut constater que la forme de libération de mélatonine utilisée est principalement la Libération Immédiate (Annexe 2) contrairement aux formes médicamenteuses qui sont exclusivement à Libération Prolongée.

Sur les références listées, on peut également remarquer que la mélatonine en compléments alimentaires est en grande majorité associée à au moins une autre molécule, le plus souvent entre 3 et 6, que ce soit des minéraux, des plantes ou des vitamines, là où les médicaments ne contiennent que la molécule seule.

La pertinence des associations sera abordée dans une autre partie cependant il convient de préciser que les compléments alimentaires sont beaucoup moins étudiés que les médicaments en règle générale. Si certaines peuvent se révéler utile, d'autres ne le sont pas mais beaucoup sont insuffisamment documentées comme l'illustre l'apport en zinc dans les compléments alimentaires qui, à ce jour, n'apporte rien au sommeil selon le peu d'études se penchant sur son efficacité (88).

On remarque également une très grande diversité au niveau des formes galéniques, des dosages et des compositions. Il y a sous forme de comprimé qui est la forme la plus représentée, en gélule (la deuxième forme la plus représentée), en spray buccal, en gomme, en solution buvable, en sachet, en forme orodispersible et en comprimé à croquer ou à sucer.

Cela a pour grand avantage de pouvoir répondre aux besoins de quasiment tous types de patients, cependant il n'y a aucune étude pharmacocinétique démontrant l'efficacité des formes non disponible sur le plan médicamenteux.

On ne peut donc pas affirmer qu'un spray buccal ou une gomme aient un profil similaire ou différent qu'un comprimé à Libération Prolongée ou Immédiate, sachant qu'il a déjà été démontré que les LI pouvaient avoir des profils très hétérogènes selon les dosages et divergeant du profil endogène physiologique (18).

Il faudra donc faire attention et avoir conscience qu'une potentielle efficacité moindre voire nulle pourrait subsister selon la forme galénique conseillée jusqu'à preuve du contraire.

En ce qui concerne les dosages, cela varie de 0,5mg à 1,9mg par unité de prise. Cela s'explique par le fait qu'en France, toute spécialité contenant au moins 2mg de mélatonine relève du médicament ainsi que des deux allégations de santé disponibles qui sont les suivantes :

- « la mélatonine contribue à atténuer les effets du décalage horaire », ne pouvant être utilisée que pour une denrée alimentaire contenant au moins 0,5 mg de mélatonine par portion quantifiée et devant être accompagnée des recommandations spécifiant que l'effet est obtenu par la consommation juste avant le coucher le premier jour du voyage et les quelques jours suivant le jour d'arrivée à destination (89) ;
- « la mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement », ne pouvant être utilisée que pour une denrée alimentaire contenant 1 mg de mélatonine par portion quantifiée et devant être accompagnée d'une recommandation spécifiant que l'effet est obtenu par la consommation avant le coucher (89).

Il faut également préciser qu'aucune étude démontrant la pertinence de l'utilisation de la mélatonine à dosage différent de 0,5mg, 1mg ou supérieur ou égale à 2mg n'existe à l'heure actuelle. Seules les allégations de santé et les indications médicamenteuses sont justifiées sur la base d'études scientifiques rigoureuses. On ne pourra donc pas, par exemple, justifier de la pertinence d'une forme à Libération Immédiate dosée à 1,5 ou 1,9 mg pour un trouble qui n'est pas dû à un décalage horaire.

### **b) Risques liés à ces formes**

En 2018, suite à des recueils d'effets indésirables suite à la prise de compléments alimentaires contenant de la mélatonine, l'ANSES a recommandé de privilégier les formulations simples n'associant pas la mélatonine à d'autres ingrédients et d'éviter la prise concomitante de plusieurs compléments alimentaires, afin de limiter les risques d'interactions ainsi que la nécessité d'un avis médical avant toute supplémentation (89).

Cela est d'autant plus important à conserver à l'esprit du fait que le marché en France représentait 1,4 millions de boîtes vendues en 2016 (89) et semble toujours en

expansion compte tenu des nouveaux fabricants ainsi que des nouvelles formes arrivés ces dernières années.

Cependant ces nombres se basent sur les ventes effectuées en pharmacies, parapharmacies, moyennes et grandes surfaces or il y a une part non négligeable des ventes pouvant être réalisées par la vente en ligne.

En effet, il est facile d'y trouver d'autres références dont la qualité et le dosage provoquent l'inquiétude. Tous les pays d'Europe ne légifèrent pas la mélatonine en compléments alimentaires de la même façon : par exemple, elle autorisée sous cette forme à moins de 2mg en France et en Lettonie alors qu'elle n'est tolérée que jusqu'à 1mg à Chypre, en Croatie, en Espagne, en Grèce, en Italie et en Pologne ; à un maximum de 0,3mg en Belgique et de 0,28mg en Allemagne ; la commercialisation sous forme de complément alimentaire étant interdite au Danemark, en République Tchèque, au Royaume Uni, en Slovénie et en Suisse. À l'inverse, des pays sont beaucoup plus permissifs comme les États-Unis où tout dosage peut relever du complément alimentaire (89). Le premier risque que l'on peut citer est donc celui de tomber sur des formes vendues dans des pays où la commercialisation est moins réglementée.

De ce fait, une même spécialité peut avoir des dosages différents selon le pays auquel elle est destinée. Par exemple le ZzzQuil® destiné au Canada est bien moins dosé en extrait de plantes que celui destiné à la France même s'ils possèdent tous deux le même dosage de mélatonine, l'action risque d'être moins intense dans un cas que dans l'autre.

Le deuxième est, comme bien d'autres biens, celui de la contrefaçon où il n'existe aucune preuve de la qualité ni même de la réelle composition en plus du respect des dosages.

Le troisième est également celui dont il faudra le plus se méfier : l'Amérique du Nord est le plus grand fournisseur de mélatonine avec près de 54% du marché de production en 2016, l'Europe étant en seconde position avec 27%. La taille du marché mondial devrait atteindre 2080 millions de dollars américains d'ici 2024, contre 700 millions de dollars américains en 2019 (90), il y a donc de grandes chances de tomber sur le premier risque cité.

Cependant, il faut y ajouter qu'il existe un réel problème de qualité sur un bon nombre de références : « une étude récente visait à déterminer la dose de mélatonine dans les compléments alimentaires commercialisés en Europe (pharmacies d'Espagne) et aux États-Unis (supermarchés de San Francisco) en validant une méthode de chromatographie liquide avec détection de réseau de diodes (LC-DAD) (90).

Les auteurs ont provisoirement identifié 8 contaminants liés au tryptophane dans les compléments alimentaires contenant de la mélatonine, dont un seul y faisait mention sur l'étiquette. Les doses de mélatonine sur l'étiquette variaient de 1 à 1,95 mg / unité et de 0,3 à 5 mg / unité pour les références commercialisées respectivement en Europe (Espagne) et aux États-Unis (90).

4 références sur 17 ont montré des écarts significatifs par rapport à la teneur en mélatonine déclarée sur l'étiquette allant de -60% à -20% (90).

Seulement 5 des 8 achetées en Espagne répondaient réellement aux qualifications nécessaires pour prétendre réduire le temps d'endormissement (90).

Une autre étude a analysé la teneur réelle en mélatonine (et la présence de contaminants) de 31 références achetées dans des épiceries et des pharmacies dans une ville canadienne (90).

La teneur en mélatonine y variait de -83% à +478% par rapport aux taux inscrits sur l'étiquette et dont environ les 75% présentaient une concentration inférieure ou égale à 10% de ce qui était allégué (90).

La teneur en mélatonine entre les lots d'un même produit variait jusqu'à 465% (90). De plus, 26% de ces 31 références se sont avérés contenir de la sérotonine » (90).

De ce fait, il faudra faire attention quant aux réelles contenances même si on achète via le site d'un établissement basé à l'étranger tel un magasin de confiance ou d'une pharmacie en raison d'un sérieux manque de contrôle-qualité chez certains fabricants.

### **3) Les dérivés de la Mélatonine**

Concernant les dérivés de la mélatonine, il n'y a aucune étude scientifique à ce jour y faisant mention. Le fait que la mélatonine n'agisse pas seule dans les mécanismes du sommeil est connu. S'ajoute à cela la probabilité que des molécules connues ayant des rôles inconnus dans ces mécanismes ainsi que les rôles probables de molécules encore inconnues à ce jour puissent être à l'avenir élucidés.

Concernant donc la « *Valentone* » et le « *6-méthoxy-harmalan* », en dehors d'un brevet déposé pour la première molécule citée, aucune étude ne fut publiée et donc aucun consensus scientifique n'a été établi. La deuxième molécule citée serait un métabolite issu de la dégradation de la mélatonine qui ne fait pas l'unanimité lui non plus.

En somme, aucune de ces deux molécules n'est admise à l'heure actuelle par la communauté scientifique en raison de l'absence d'études publiées concernant leur action et même plus largement concernant leur existence dans les conditions physiologiques.

La seule expérience les utilisant fut qualifiée « d'essai thérapeutique illégal » par l'ANSM ainsi que par le ministère de la Santé avant d'être arrêtée par les autorités et de traduire en justice ses responsables (91,92).

### **4) Perspectives d'avenir**

Cette partie abordera les autres actions de la mélatonine en dehors du sommeil et du rythme circadien ainsi que des études en cours et des pistes d'avenir concernant ses voies de signalisation secondaires mais aussi des solutions thérapeutiques qui pourraient s'ensuivre.

## **a) Diabète de type 2**

Ces dernières années ont permis d'observer des liens entre MT2 et le diabète de type 2. En effet, certains Polymorphismes Nucléotidiques Simples (SNP) de MT2 furent décrits comme altérant la fonction du récepteur et associés à un risque accru de diabète de type 2 par un facteur 3 (22). Les SNP étudiés engendreraient une signalisation défectueuse de la protéine G stimulée par la mélatonine et une réduction du recrutement spontané de la  $\beta$ -arrestine (93).

Ces polymorphismes sont regroupés en trois catégories (22) :

- les variations à l'intérieur ou à proximité du site de liaison du ligand,
- les variations situées à la surface du récepteur intracellulaire exposé au solvant,
- les variations situées à la surface du récepteur intramembranaire exposé aux lipides.

Cependant les SNP décrits sont rares : sur les 40 SNP décrits, 36 augmenteraient le risque là où les autres n'influeraient pas. Ces 36 étant les plus rares avec une prévalence inférieure à 0,1% (22).

Une caractérisation plus détaillée des interactions entre MT2 et des protéines sujettes à cette altération pourrait donc être une étape importante vers une démarche thérapeutique complémentaire ciblant le diabète de type 2 (22).

## **b) Cancers**

Des études épidémiologiques ont mise en évidence une probable action oncostatique de la mélatonine (16,94). Chez l'animal et sur cellules humaines in vitro, elle pourrait inhiber la croissance de certaines cellules tumorales via ses propriétés antioxydantes, en modulant MT1 et MT2 (inhibant ainsi l'adénylcyclase et l'AMPc, conduisant à une réduction de l'absorption de l'acide linoléique considérée comme un mécanisme antiprolifératif), en stimulant l'apoptose, en inhibant l'angiogenèse, en induisant des modifications épigénétiques et en interférant dans la régulation des signaux de survie ainsi que du métabolisme tumoral et des métastases (16,94).

Par exemple, dans le cadre du cancer du sein, elle agirait comme un modulateur sélectif de l'activité des récepteurs aux œstrogènes (SERM) et comme un modulateur enzymatique sélectif de la synthèse des œstrogènes (SEEM). Cela se manifeste par une modification de la transcription médiée par les œstrogènes et une modulation de la production enzymatique d'œstradiol ; le tout inhibant les tumeurs mammaires hormono-dépendantes. C'est principalement via les récepteurs MT1 exprimés à la surface de ces cellules que l'action se fait, leur expression étant opposée à celle favorisée par l'œstradiol activant l'adénylate cyclase augmentant de ce fait les taux d'AMPc (95) ; la mélatonine permet également de réguler la transcription d'enzymes intervenant dans la synthèse des œstrogènes comme la Stéroïde Sulfatase (STS), la 17  $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (17 $\beta$ -HSD1), l'œstrogène sulfotransférase (EST) et l'aromatase. Cette activité fut d'abord observée in vitro sur des fibroblastes dès la dose d'1nM mais la dose pharmacologique n'est réellement atteinte qu'à partir d'1mM qui est la dose nécessaire pour observer l'inhibition de libération de cytokines comme l'IL-6 par les cellules tumorales mais aussi l'inhibition de l'aromatase. L'inhibition de l'angiogénèse quant à elle se fera par la diminution des taux de VEGF (en plus de celle de l'aromatase) par diminution de la libération par les cellules tumorales sensibles aux œstrogènes (95). L'effet antiprolifératif est également observé - in vitro à 1nM et in vivo chez la souris à 40mg/kg 5j/sem. pendant 21j - par la modulation de facteurs de croissance comme le TGF $\alpha$ , de facteurs de transcriptions comme le NF-kB et des proto-oncogènes comme c-Myc (95).

Ceci est un exemple de cascade réactionnelle impliquant la mélatonine dans le cadre d'un cancer, il en existe d'autres dont les acteurs diffèrent selon le tissu exposé, un exemple en est illustré en Annexe 3.

Elle est actuellement considérée par certaines études comme un potentiel adjuvant dans des traitements contre le cancer permettant d'améliorer l'efficacité thérapeutique tout en limitant certains effets secondaires des radiothérapies et chimiothérapies (soit en protégeant de ces effets soit en permettant de réduire les doses et ainsi d'améliorer la tolérance): « il a été rapporté que des patientes atteintes d'un cancer du sein recevant de la mélatonine à une dose de 20mg/j le soir durant au moins deux mois pendant leur chimiothérapie présentaient moins d'effets secondaires que les témoins appariés recevant uniquement une chimiothérapie » et des doses physiologiques nM suffisaient à augmenter l'efficacité de médicaments comme le Tamoxifène et l'Acide Valproïque ; il est cependant à préciser que « chez les patientes à cancer du sein à

récepteurs d'œstrogènes positifs, les taux nocturnes en mélatonine sont plus faibles que celles à récepteurs d'œstrogènes négatifs ou chez le sujet sain (suggérant que des taux nocturnes faibles en mélatonine peuvent augmenter la malignité mammaire hormono-dépendante) » (95).

La mélatonine pourrait notamment servir dans le cadre de la prévention et/ou du traitement du cancer colorectal, gastrique, du sein et de la prostate (16,94,95). Cela devra être confirmé par de plus amples caractérisations des mécanismes mis en jeu concernant ses actions dans les pathologies et plus d'études cliniques et pharmacologiques avec son association à des chimiothérapies et radiothérapies (95).

### **c) Hypertension**

Il y aurait également une action de réduction de la Pression Intra-Oculaire via la formation de complexe entre les récepteurs MT et les récepteurs adrénergiques de l'œil permettant de réguler la libération calcique (38). Ceci ne se ferait que par la mélatonine produite dans l'œil et non pas par celle produite par la glande pinéale. Cela ouvre des perspectives sur des pathologies oculaires comme le glaucome, notamment en association avec un hypotenseur oculaire comme la Prazosine ou le Timolol (des études complémentaires notamment chez l'Homme sont encore nécessaires) (38).

Cela pourrait même dépasser le cadre oculaire puisque des effets cardioprotecteurs et cardiovasculaires plus généralement furent observé par exemple dans l'hypertension avec des doses allant de 1 à 5 mg selon la population et le type d'hypertension (96). Il faudra des études sur des échantillons plus large pour déterminer les doses efficaces. Il faudra également d'autres études pour caractériser l'effet sur l'arythmie, des effets pro- et antiarythmiques étant rapportés (96). Les résultats des autres essais cliniques sont disponibles en Annexe 4.

#### **d) Maladie de Parkinson**

Chez le patient parkinsonien, les taux de mélatonine circulants sont perturbés et amoindris ce qui pourrait laisser supposer qu'une perturbation du système mélatoninergique puisse être responsable des troubles du rythme circadien et des troubles du sommeil associés chez ces patients (97).

Ces troubles sont notamment composés de mouvements oculaires rapides et d'une perte d'atonie musculaire lors du sommeil. Ce genre de problème est souvent le premier signe d'un trouble de l' $\alpha$ -synucléine présent dans des pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson(9).

Ceci est renforcé par le fait qu'il a été observé une faible densité de récepteurs MT1 et MT2 chez ces personnes (97).

Une étude récente a montré que « l'administration de 3 à 12mg par jour de mélatonine à l'heure du coucher s'est avérée efficace dans le traitement des troubles du comportement du sommeil (parasomnies survenant dans le sommeil paradoxal) pouvant même parfois jusqu'à arrêter la neurodégénérescence de la maladie de Parkinson » (97).

Elle précise également que « des études sur modèles animaux ont permis de quantifier les doses nécessaires pour réduire la symptomatologie. Par extrapolation, chez l'Homme, ces doses se situeraient entre 40 et 100mg par jour. Celles-ci n'étant pas étudiées couramment, des études cliniques en double-aveugle contrôlées par placebo sont nécessaires » (97). Ces études consistaient à injecter la mélatonine chez l'animal et d'observer la mort des neurones dopaminergiques sensibles aux doses croissantes en neurotoxine comme l' $\alpha$ -synucléine. Les doses retenues correspondent à l'effet neuroprotecteur (97).

La supplémentation en mélatonine s'est donc révélée bénéfique sur le plan clinique, révélant ainsi une opportunité intéressante dans la prise en charge de la maladie de Parkinson(9).

## e) Maladie d'Alzheimer

Une méta-analyse récente effectuée sur 22 essais cliniques randomisés indique qu'elle a un rôle beaucoup plus modeste dans la maladie d'Alzheimer. Ici, son efficacité se fera plutôt sur les formes légères que modérées, améliorant le fonctionnement cognitif en agissant principalement sur les perturbations du rythme circadien et l'insomnie, utilisée pendant au moins 12 semaines à des doses comprises entre 2 et 3mg (98). Elle n'influerait pas sur le temps de réaction ni sur la mémorisation (98). Là encore, des études randomisées sur des échantillons plus larges seraient nécessaires (98).

Cependant, une autre étude publiée dans la même période que cette méta-analyse y voit une meilleure implication (99). Selon elle, « des voies de signalisation activées par MT1 et MT2 pourraient moduler les taux et activités de protéines comme ADAM10, BACE1 et GSK-3 » favorisant ainsi le traitement non-amyloïdogène et inhibant le système amyloïdogène « réduisant ainsi la production du peptide amyloïde- $\beta$  (dont les dépôts sont neurotoxiques) et améliorant sa clairance » (99). La capacité de transfert d'électrons de la mélatonine pourrait également réduire le stress oxydatif en piégeant les radicaux libres et réparer les biomolécules endommagées assurant de ce fait une neuroprotection des neurones et des cellules gliales (99). Cependant, cette étude rejoint la précédente en indiquant que l'administration d'au moins 2 mg de mélatonine par jour pourrait améliorer la fonction cognitive mais la recommande pendant un minimum de six mois (au lieu de 12 semaines) et maintient qu'elle pourrait réduire l'accumulation du peptide amyloïde- $\beta$ , luttant contre la progression neurodégénérative (99).

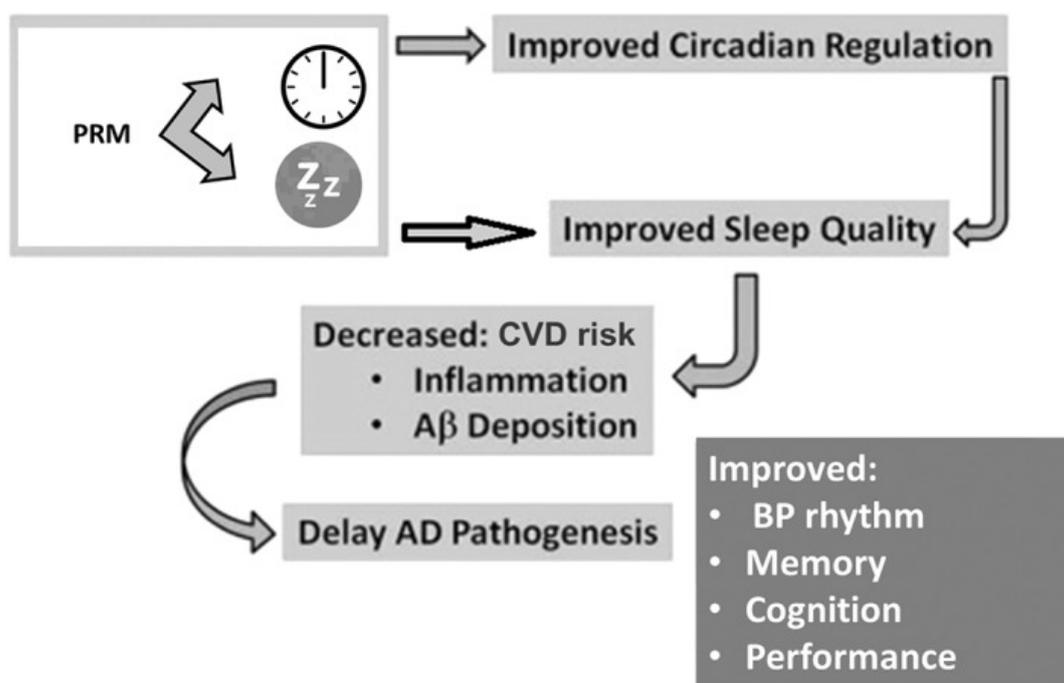
Son implication dans la maladie d'Alzheimer semble donc présente mais il n'y a pas de certitude sur le fait qu'elle ne reposerait que sur les bénéfices du sommeil ou s'ils s'étendent au-delà sur des mécanismes spécifiques à la pathologie.

Le sommeil étant de plus en plus perturbé avec l'avancée de la pathologie via une diminution progressive des taux de mélatonine et une perturbation du cycle circadien : permet-elle des actions de défense supplémentaires contre la neurotoxicité si elle est administrée ou ne fait-elle que restaurer l'activité physiologique progressivement diminuée au fil du temps ?

Ce que l'on sait, c'est que la connectivité fonctionnelle hippocampique-néocorticale est impérative pour la consolidation et la récupération de la mémoire. Or une mauvaise qualité de sommeil y est délétère et est corrélée à une augmentation de la production ainsi que de la libération du peptide amyloïde- $\beta$ . Le lien entre cette augmentation dans les zones corticales et dans le précuneus lors de périodes de sommeil plus courtes fut observé. De plus, il a été constaté que le sommeil « de mauvaise qualité » (information recueillie sur les déclarations des patients) pouvait être concomitant à une plus grande charge amyloïde dans le précuneus. Les zones cérébrales comprenant ces dépôts présentent une atrophie et un hypométabolisme(9).

Étant donnés les signes cliniques et cognitifs de la maladie d'Alzheimer ainsi que la qualité diminuée du sommeil et le fait que le sommeil faciliterait l'élimination de molécules toxiques par le système glymphatique, on pourrait penser qu'améliorer le sommeil améliorerait la symptomatologie(9).

Cependant, aucun lien direct n'a encore été mis en évidence avec la mélatonine mais « son ajout sous forme LP pendant 13 semaines améliore le sommeil jusqu'à un plateau pouvant durer 6 mois, indépendamment d'un traitement de Mémantine »(9).



**Figure 24 : Synthèse de l'impact potentiel de la prise en charge des troubles du rythme circadien sur la maladie d'Alzheimer(9)**

La réalisation d'études à plus grandes échelles est encore une fois nécessaire pour caractériser son véritable degré d'implication :

- Faut-il augmenter les doses ou traiter les personnes âgées en prévention, avant l'apparition des symptômes ?

- Y a-t-il un « rétablissement des récepteurs MT perdus lors de la pathologie » ou un « renforcement de leur rythmicité circadienne » ?(9)

### **f) Autres pathologies psychiatriques**

Outre les neurodégénérescences, ce sont les pathologies psychiatriques en général qui pourraient être de nouvelles cibles. Cependant, une zone d'ombre persiste : il est connu que des perturbations du rythme circadien et que des troubles du sommeil peuvent apparaître dans des pathologies comme la dépression (100) ou les Troubles Obsessionnels Compulsifs (101). Le problème est que, comme abordé avec la maladie d'Alzheimer, nous ne savons pas si ces troubles sont secondaires à la pathologie ou s'ils sont précurseurs de la pathologie (100,101). De ce fait, même si une réduction des troubles après des administrations régulières de mélatonine fut observée, il est difficile de savoir si on a traité une des causes ou juste un symptôme de la pathologie.

### **g) Propriétés antioxydantes**

Des propriétés antioxydantes de la mélatonine sont également rapportées. Celles-ci s'appliquent par des mécanismes directs et indirects, la rendant « protectrice contre les radicaux libres dérivés de l'oxygène et de l'azote » (39). Elle permettrait « de piéger les radicaux libres (via entre-autres ses métabolites se comportant eux-mêmes comme des antioxydants, créant une cascade antioxydante productrice de piègeur de radicaux), stimuler les enzymes antioxydantes endogènes, améliorer l'efficacité d'autres antioxydants (comme la superoxyde réductase (SOD), la glutathion peroxydase et la catalase) et d'inhiber des enzymes pro-oxydatives comme la xanthine oxydase. Ceci lui permettant d'avoir une meilleure action sur les radicaux hydroxyle que le glutathion et une action sur les radicaux peroxydes (ROO) impliquant soit un transfert d'électron, soit un transfert d'hydrogène, soit la formation d'un adduit

radicalaire. Elle peut également interagir avec des oxydants non radicaux tels que le peroxyde d'hydrogène, l'oxygène singulet, et le peroxynitrite (HNOO). De plus, elle serait chélatrice de métaux comme le cuivre (générateur d'oxydoréduction), du fer, du plomb, du zinc et de l'aluminium » (39).

Elle interviendrait aussi via des transporteurs PEPT et GLUT dans la « protection des mitochondries contre le stress oxydatif en influençant le potentiel de la membrane mitochondriale, en réduisant l'action des espèces réactives libres de l'oxygène et de l'azote ; facilitant ainsi les processus antioxydants de transfert d'électrons dans la cellule, protégeant la synthèse d'ATP et empêchant l'apoptose mitochondriale» (39,102).

## **h) Propriétés anti-inflammatoires**

Son action anti-inflammatoire reste discutée : bien que des éléments aient été observés in vitro et in vivo chez l'animal, les résultats cliniques sont peu concluants (39,103) et il faut encore élucider ce qu'il se passe lors de la transduction du signal entre l'activation des protéines G et celle des médiateurs de l'inflammation(104).

Les éléments montrent qu'une administration exogène comprise entre  $10^{-10}$  et  $10^{-8}$  mol/L (parfois entre  $10^{-6}$  et  $10^{-3}$  mol/L) chez l'animal permet de diminuer la réponse inflammatoire en réduisant d'une part les cytokines pro-inflammatoires, l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$  et en augmentant d'autre-part les taux de cytokines anti-inflammatoire comme l'IL-4 dans le sérum (39,104).

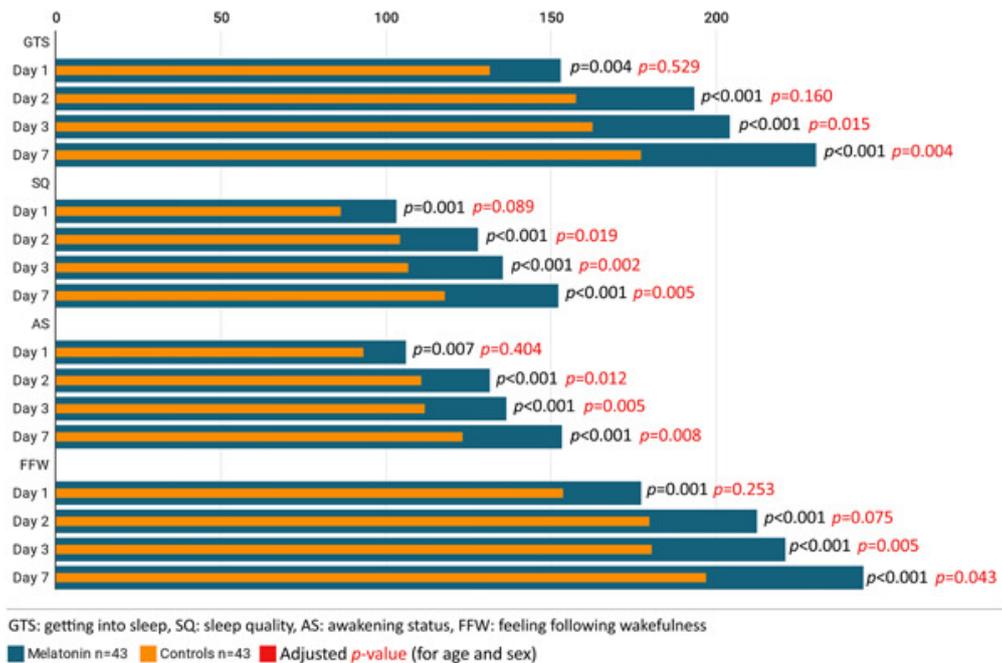
Il y a également inhibition de la cyclooxygénase (COX) et de l'oxyde nitrique synthase inducible (iNOS) avec réduction de la production de prostanoïdes, leucotriènes, chimiokines (médiateurs de l'inflammation) et des molécules d'adhésion (39).

## **i) Cas du COVID-19**

De par sa multiplicité d'action, la mélatonine reste une molécule très étudiée dans toutes les sphères de recherche. Un des derniers grands exemples en date fut suite à la pandémie de COVID-19 où des études furent menées pour établir si elle pouvait améliorer l'état général de patients hospitalisés atteints par le SARS-COV-2.

Une étude ouverte, contrôlée et randomisée peut être retenue(105) : via l'administration supplémentaire de comprimés dosés à 3mg de mélatonine en plus du traitement standard par rapport au groupe témoin ne recevant que les soins standards, les taux de lymphocytes, le taux de CRP, la saturation capillaire périphérique en oxygène ainsi que l'amélioration des symptômes sous 7 jours et la mortalité sous 10 jours furent relevés.

Il a été constaté que même si les symptômes et la mortalité ne faiblissaient pas par rapport au groupe témoin, il y avait néanmoins une amélioration significative de la qualité du sommeil ainsi que de la saturation capillaire en oxygène (95,81% vs 93,65%,  $p=0,003$ )(105).



**Figure 25 : Suivi de la qualité du sommeil avec et sans ajout de mélatonine chez des patients atteints par le SARS-COV-2(105)**

Surveillance de la réponse au traitement

	Mélatonine (n = 48)	Témoin (n = 48)	valeur p
Durée des symptômes (jour), moyenne ( $\pm$ ET)			
Fièvre	7,45 ( $\pm$ 3,50) n = 47	6,50 ( $\pm$ 3,80) n = 40	0,160
Tremblement	6,81 ( $\pm$ 3,66) n = 36	5,81 ( $\pm$ 4,15) n = 31	0,218
Mal de tête	5,65 ( $\pm$ 4,11) n = 26	5,52 ( $\pm$ 3,29) n = 21	0,804
Pharyngite	7,40 ( $\pm$ 4,04) n = 20	6,39 ( $\pm$ 3,98) n = 18	0,433
Douleur thoracique	4,44 ( $\pm$ 2,23) n = 25	4,24 ( $\pm$ 2,11) n = 21	0,718
Dyspnée	3,68 ( $\pm$ 2,27) n = 41	3,38 ( $\pm$ 1,86) n = 37	0,414
Trouble olfactif	6,20 ( $\pm$ 3,64) n = 15	5,82 ( $\pm$ 2,52) n = 11	0,852
Trouble du goût	5,33 ( $\pm$ 3,42) n = 12	6,17 ( $\pm$ 3,40) n = 12	0,613
Nausée	5,00 ( $\pm$ 2,92) n = 19	3,58 ( $\pm$ 2,38) n = 19	0,127
Vomissement	3,43 ( $\pm$ 2,99) n = 7	3,00 ( $\pm$ 1,89) n = 6	0,882
Diarrhée	3,78 ( $\pm$ 2,94) n = 9	3,75 ( $\pm$ 3,59) n = 4	0,753
Douleur abdominale	2,60 ( $\pm$ 1,14) n = 5	4,75 ( $\pm$ 2,63) n = 4	0,174
Anorexie	5,73 ( $\pm$ 3,37) n = 41	5,90 ( $\pm$ 3,33) n = 31	0,764
Myalgie	6,24 ( $\pm$ 3,54) n = 37	6,07 ( $\pm$ 3,57) n = 27	0,815
Données de laboratoire au jour 7			
Nombre de globules blancs, $\times 10^9$ /L	8,68 ( $\pm$ 4,31) n = 43	9,75 ( $\pm$ 3,68) n = 34	0,158
Nombre de lymphocytes, $\times 10^9$ /L	1,18 ( $\pm$ 0,56) n = 47	1,03 ( $\pm$ 0,46)	0,177
Protéine C-réactive, mg/L	17,89 ( $\pm$ 15,72)	18,54 ( $\pm$ 14,96)	0,703
SpO2, %	95,81 ( $\pm$ 3,61)	93,65 ( $\pm$ 4,22)	0,003
Résultat du patient, n (%)			
Récupéré et déchargé	47 (97,9)	45 (93,8)	0,617
Décédés	1 (2,1)	3 (6,2)	

Abréviations : SD, écart type ; GB, globules blancs.

**Figure 26 : Surveillance de la réponse au traitement avec et sans ajout de mélatonine chez des patients atteints par le SARS-COV-2(105)**

Cette dernière observation est une piste intéressante pour l'avenir mais il faudra d'abord convenir si elle est liée à l'amélioration de la qualité du sommeil ou s'il existe un lien plus direct entre la mélatonine et la distribution tissulaire en oxygène.

Cet exemple illustre et justifie ainsi l'engouement autour de cette molécule dans de nombreux domaines autres que le sommeil, en faisant comprendre que ses perspectives d'avenir sont nombreuses et qu'elle n'a pas encore fini de faire parler d'elle.

### **j) Quel avenir pour la mélatonine ?**

Concernant les perspectives d'avenir de la mélatonine, nous avons vu qu'elles relèvent de différents champs d'application.

En effet, fut exposée plus tôt la découverte récente de sites de liaisons des récepteurs MT via des canaux enfouis dans la membrane suite à la cristallographie. L'étude l'ayant abordé souligne que cela facilitera la confection d'outils analytiques plus spécifiques pour étudier les fonctions physiologiques de ces récepteurs ainsi que l'élaboration de nouvelles molécules médicamenteuses plus spécifiques et avec potentiellement moins d'effets indésirables (31).

On peut donc s'attendre à l'élaboration future de nouvelles formes galéniques comme sous forme de collyre pour les pathologies oculaires comme le glaucome ou encore des formes injectables pour par exemple un contexte pré-opératoire d'intervention à visée cardiovasculaire. La meilleure connaissance de la structure des récepteurs et des voies de transduction pourra certainement permettre d'optimiser l'absorption et le dosage des spécialités via des couplages de la mélatonine à d'autres molécules voir même via l'élaboration d'agonistes plus sélectifs que la mélatonine. Arrivera donc probablement une amélioration de la qualité des traitements des troubles du sommeil. Toutefois les applications de la molécule tendent également de plus en plus vers de nombreuses autres pathologies comme celles énoncées précédemment et il n'est pas à exclure que cette liste puisse s'agrandir avec notamment des maladies inflammatoires voir auto-immunes (106).

Actuellement, 3 molécules agonistes des récepteurs à la mélatonine dont les actions sont au moins en partie caractérisées peuvent être citées (en réalité il y en a plus qui furent isolées après criblage, mais elles ne sont pas encore suffisamment étudiées) :

- Le **Tasimelteon** : agoniste sélectif de MT1 et MT2. Il est indiqué pour le traitement du trouble veille-sommeil autres que 24 heures (surtout chez les personnes aveugles) et est également efficace pour l'insomnie transitoire après un changement de temps de sommeil (36,96,106). Il a été étudié pour le traitement du trouble dépressif, le syndrome de Smith-Magenis et des maladies hépatiques, sans résultats concluants (96,106).
- Le **Ramelteon** : agoniste sélectif de MT1 et MT2. Il est indiqué pour le traitement de l'insomnie car améliore la latence du sommeil, l'efficacité du sommeil et le temps de sommeil total subjectif chez les personnes présentant une perturbation du cycle veille/sommeil (36,96,106). Sa cardioprotection dépend des récepteurs de la mélatonine et fonctionne par activation de canaux potassiques dépendants du  $Ca^{2+}$  et de l'ATP (96). À ce jour, il n'existe aucun rapport clinique sur son efficacité sur les maladies cardiaques ou cardiovasculaires et il est inefficace pour le traitement du trouble bipolaire (96).
- L'**Agomélatine** : agoniste de MT1 et MT2 et antagoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT<sub>2C</sub>. Indiqué pour le traitement de la dépression majeure (il agit également sur le cycle veille-sommeil) (36,96,107).

### **III) Rôle du pharmacien et prise en charge des troubles du sommeil à l'Officine**

Cette dernière partie sera centrée sur le rôle du pharmacien dans la prise en charge des troubles du sommeil à l'officine puis des professionnels de santé de ville en général dans le cadre d'une prise en charge globale.

#### **1) Règles Hygiéno-Diététiques**

Pour commencer, les premiers conseils à donner en cas de troubles du sommeil doivent être liés aux règles hygiéno-diététiques. Comme tous troubles, l'objectif sera de rétablir un état sain en privilégiant d'abord des modifications sur le mode de vie et l'environnement du patient, le médicament ne devant jamais être une première intention, en respectant un maximum la physiologie naturelle du sommeil.

**Il faudra donc informer ou rappeler au patient les points suivants :**

- **Il ne doit pas se forcer à rester éveillé** si le sommeil lui vient car c'est le moment où il dormira dans les meilleures conditions, sa sécrétion de mélatonine étant en augmentation. S'il reste éveillé, la sécrétion faiblira et le mécanisme d'éveil reprendra le dessus pendant plusieurs heures.
- **Respecter son besoin en sommeil.** Ce n'est pas le point le plus simple à suivre en raison des emplois du temps et des responsabilités de chacun mais cela reste important pour dormir suffisamment chaque jour. Pour savoir de combien de temps de sommeil une personne a besoin, il faut faire la moyenne des temps des sommeils effectués dans une période sans impératifs de réveil et de coucher, comme pendant des vacances ou des week-ends, sans utiliser de Réveil.

- **Avoir des horaires de lever et couchers réguliers**, que ce soit les jours de travail ou de repos. Là encore c'est à moduler au maximum, la maîtrise complète de tous les facteurs pouvant se révéler être impossible.
- Il lui faudra **instaurer une sorte de « rituel » de coucher** où il devra se coucher à heure fixe, ne pas rester trop longtemps au lit en dehors du coucher pour que ce lieu soit mentalement associé à l'idée du repos et se détendre au moins 30 minutes en étant dans la chambre avec une luminosité réduite où l'on peut y associer une activité calme comme la lecture ou l'écoute d'une musique reposante par exemple. Cette instauration du calme contribuera à renforcer le processus de « ralentissement » de l'organisme ainsi que la diminution de la température corporelle pour préparer le sommeil lors de la batyphase.
- Les **conditions optimales de la chambre à coucher** sont les suivantes : avoir une température avoisinant les 18°C, être dans l'obscurité ainsi que dans le silence, être régulièrement aérée, ne pas contenir d'animal de compagnie (pouvant être source de réveil nocturne) (108).
- **Se couper de tout écran**, idéalement dans les deux heures précédant le coucher, la lumière bleue ayant une énergie supérieure à la lumière naturelle elle sera plus stimulante. Si cela est impossible, on pourra conseiller le port de lunettes filtrant la lumière bleue ou encore l'utilisation du mode « nuit » désormais démocratisé sur la plupart des ordinateurs, smartphones ou tablettes ; ce mode supprime la lumière bleue de l'affichage lui donnant une teinte jaunâtre (plus faible en énergie que la lumière bleue) et diminue la luminosité de l'écran.
- Avoir une **exposition suffisante à la lumière naturelle chaque jour** pour que le rythme circadien se régule au mieux, ainsi la sécrétion de mélatonine sera plus efficace quand la nuit tombera.
  - Si la personne a un syndrome d'avance de phase : elle devra retarder ce moment de quelques heures en laissant par exemple les volets fermés ou en portant des lunettes de soleil.

→ Si la personne a un syndrome de retard de phase : il faudra faire l'inverse à savoir s'exposer plus tôt à la lumière naturelle et s'en isoler avant la tombée de la nuit.

- **Éviter tout excitant** que ce soit via une activité sportive intense ou par l'alimentation **avant le coucher**. En effet les boissons à visée « énergisantes » et celles contenant de la caféine (café, soda, thé, etc.) sont à éviter dès la deuxième moitié de l'après-midi (72).

La nicotine possède elle aussi un effet stimulant retardant le sommeil et la consommation exerce une double-action : dans un premier temps elle favorise l'endormissement mais dans un second temps elle exerce un effet-retard provoquant une instabilité du sommeil, des micro-réveils et peut se terminer par une insomnie en fin de nuit. L'alcool peut également aggraver des problèmes respiratoires nocturnes par son effet dépresseur musculaire comme l'apnée ou les ronflements, potentiels facteurs favorisant de troubles du sommeil (72).

- **Pratiquer une activité physique régulière** afin de maintenir une pression de sommeil constante ainsi que d'entretenir le rythme éveil-sommeil. Il conviendra de rappeler que cela entraînera une bonne quantité d'adénosine circulante responsable de la sensation de fatigue ainsi que des endorphines contribuant à la sensation de bien-être (109).

Pour les débutants : 30 minutes de marche 2 à 3 fois par semaine suffisent ; ensuite il est conseillé de diversifier les exercices en augmentant la fréquence et en les maintenant à une intensité modérée. L'INVS recommande de ne plus pratiquer dans les 3 à 4 heures précédant le coucher (109,110), cependant il est évident que tout le monde ne pourra pas respecter ce délai et être plus proche de l'heure du coucher en raison des plannings et obligations de chacun.

Cette recommandation est d'autant plus relative que même si l'activité est pratiquée une à deux heures avant le coucher, cela suffira pour certaines personnes qui ont seulement besoin de réduire leur pression d'éveil pour trouver le sommeil plus facilement. Dans cette situation, on leur conseillera de prendre une douche rafraîchissante après l'exercice pour limiter l'élévation de la température corporelle pouvant gêner l'endormissement.

- **Ne pas manger trop tard ni faire d'excès au dîner** que ce soit au niveau des graisses ou des épices par exemple car des problèmes de digestion nuiront à la bonne qualité du sommeil via, entre-autre, l'augmentation de la température corporelle ou de l'inconfort digestif voire la douleur pouvant en résulter. Une consommation trop importante la journée d'aliments gras favorisera la somnolence diurne car elle modifiera la sensibilité à l'Orexine qui est une hormone stimulant l'éveil et participant à l'envie de manger (72).

L'INVS recommande des féculents, des légumes et des laitages en quantité raisonnable et de manger au moins 2h avant le coucher. Elle déconseille également de manger ni trop tôt ni trop léger pour éviter une faim nocturne mais aussi pour que le cerveau ne cherche pas à puiser dans ses réserves s'il n'a pas assez pour exercer son rôle lors du sommeil, même si cela est fait inconsciemment, cela peut avoir des conséquences sur la qualité du sommeil (72). Enfin, ces aliments sont également conseillés car ils sont riches en Tryptophane, permettant ainsi une bonne synthèse de sérotonine et de mélatonine (72).

La prise de sucre serait à privilégier le soir également car elle pourrait favoriser l'endormissement, les neurones responsables de ce mécanisme pouvant moduler leur activité en fonction de la concentration cérébrale en glucose disponible (72).

Tous les points cités ne sont pas réalisables dans leur entièreté selon les personnes en raison des conditions et impératifs de vie de chacun mais l'importance sera d'essayer de se rapprocher au plus près de ces idées.

## 2) Prise en charge à l'Officine

La première intention repose sur les règles hygiéno-diététiques (RHD) développées précédemment.

### a) Minéraux et Vitamines

Si les RHD ne suffisent pas, on pourra diriger vers la prise de **minéraux** tels que le **magnésium** que l'on peut conseiller aussi bien pour des problèmes de nervosité que pour des problèmes d'insomnie en raison de son action sur la libération de sérotonine.

Pour avoir une meilleure action, on le conseillera associé à de la **vitamine B6** car elle joue un rôle dans la biosynthèse de la sérotonine. Ces molécules sont présentes dans l'alimentation donc l'effet de la supplémentation par compléments alimentaires sera relatif selon les apports quotidiens, l'effet sera donc différent d'une personne à une autre.

Fut abordé précédemment le fait que les complexes associaient régulièrement du **magnésium et de la vitamine B6 à la mélatonine** en raison de l'implication de la vitamine B6 dans la biosynthèse de neurotransmetteurs et d'hormones comme la sérotonine et du fait que le magnésium contribuait à la libération de la sérotonine.

Cependant, les études sur l'efficacité de leur supplémentation dans l'insomnie sont mitigées.

En effet, il n'y a pour le moment aucune étude confirmant l'efficacité d'une supplémentation de vitamine B6 seule ou associée au magnésium et/ou à la mélatonine sur l'insomnie (111,112).

Concernant le magnésium, l'efficacité de la supplémentation sur la réduction de la latence d'endormissement et l'augmentation de la durée du sommeil est plutôt faible mais peut tout de même être conseillée en complément d'autres mesures (112,113).

On conseillera alors le **magnésium en au moins trois à quatre prises par jour chez l'adulte et une à trois fois par jour chez l'enfant**, s'il s'agit de formes à **libération immédiate** ; et en **une prise par jour** s'il s'agit d'une forme à **libération prolongée**.

## **b) Phytothérapie**

Les troubles du sommeil les plus fréquents sont des insomnies causées le plus souvent par du stress, de l'anxiété et parfois un décalage de phase. Dans ce contexte, on pourra conseiller de la phytothérapie contenant des plantes réduisant le stress et l'anxiété dans l'optique d'améliorer l'endormissement.

**On pourra citer par exemple :**

- la racine de **Valériane** (*Valeriana officinalis*), utilisée pour réduire la latence d'endormissement et améliorer la qualité du sommeil (114) ;
- l'extrait de partie aérienne fleurie d'**Eschscholtzia** (*Eschscholtzia californica*), utilisé pour favoriser la relaxation et le sommeil (114) ;
- l'extrait de partie aérienne de **Passiflore** (*Passiflora incarnata*), utilisé pour diminuer la latence d'endormissement et allonger le temps de sommeil (114) ;
- l'extrait de sommités fleuries d'**Aubépine** (*Crataegus monogyna* et *oxyacantha*), utilisé pour traiter le stress et la nervosité pouvant perturber le sommeil (en agissant principalement sur le muscle cardiaque) (115) ;
- l'extrait de fleurs séchées de **Camomille** (*Matricaria sp.*), utilisé pour favoriser le sommeil (114).

Selon les laboratoires, pour les spécialités contenant une seule plante, les dosages diffèrent mais les posologies sont de souvent une prise par jour (voire deux chez certains) ; il est également à préciser que les dosages sont beaucoup plus faibles dans les spécialités contenant un complexe de plantes que dans celles contenant ces plantes seules), en dehors des repas.

Ces plantes tireraient leurs propriétés sur le sommeil de leurs interactions avec les récepteurs GABAergiques via une action agoniste les activant au niveau neuronal (114). Certaines plantes comme la Valériane peuvent même exercer des actions supplémentaires comme « médier l'inhibition de la destruction enzymatique du GABA » (114). L'Aubépine possède une action sédative sur le Système Nerveux Central ainsi que des actions hypotensives et régulatrices sur le rythme cardiaque (115). Il convient toutefois de préciser que ces informations proviennent essentiellement d'expériences in vitro et, pour certaines plantes, chez l'animal, et que beaucoup de mécanismes restent à élucider ; des études cliniques restent nécessaire pour qualifier et quantifier réellement leurs actions chez l'Homme (114).

En raison de la multiplicité d'action et du manque de connaissance des mécanismes en jeu, il faudra conseiller de limiter au maximum la prise de ces plantes en cas de pathologie connue et de traitement, de potentielles interactions pouvant avoir lieu. Il faudra donc consulter un professionnel de santé avant toute prise. C'est également pourquoi on ne les conseillera qu'à partir de l'âge de 15 ans.

Comme vu précédemment, ces plantes sont régulièrement associées entre-elles (par exemple **Valériane avec Eschscholtzia** pour les troubles de l'endormissement liés à l'anxiété), avec d'autres plantes qui agiront sur d'autres sphères (par exemple **Valériane avec Harpagophytum** pour les douleurs articulaires avec tension musculaire et/ou nerveuse) voir même avec des vitamines et minéraux (comme la vitamine B6 et le magnésium).

### **c) Aromathérapie**

On pourra également conseiller l'aromathérapie pour traiter l'insomnie et l'anxiété.

**Les Huiles Essentielles les plus souvent indiquées sont :**

- l'Huile Essentielle de **Lavande** (*Lavandula angustifolia*),
- l'Huile Essentielle de **Camomille** (*Chamaemelum nobile*),

- l'Huile Essentielle d'écorce d'**Orange douce** (*Citrus sinensis*).

Il a été observé qu'elles permettaient d'améliorer la qualité du sommeil ainsi que sa durée (116).

Leur efficacité par **inhalation** fut constatée par plusieurs études (116), il y aurait une possible efficacité par le massage « mais des études plus rigoureuses de plus grandes envergures sont nécessaires » (116).

La potentielle efficacité du **massage** viendrait du fait « qu'en augmentant l'activité parasympathique et en diminuant le niveau de cortisol, il réduirait le niveau d'irritabilité nerveuse, les fréquences cardiaque et respiratoire ainsi que la pression artérielle et augmenterait le niveau de dopamine et de sérotonine, ce qui entraînerait à son tour une relaxation et une amélioration de l'humeur » (117).

**L'utilisation d'huiles essentielles est contre-indiquée en cas d'allergie à ces substances ainsi que chez le patient épileptique.** Les huiles essentielles citées ne sont **pas destinées à la voie orale**. On les conseillera principalement en inhalation (116). Pour ce qui est du massage, on conseillera de diluer quelques gouttes d'huiles essentielles dans une huile végétale comme l'huile d'amande douce (116). On les déconseillera chez l'enfant de moins de 6ans.

#### **d) Homéopathie**

En complément de toute autre méthode l'homéopathie pourra être conseillée, elle reste une méthode dépourvue d'effets indésirables et sera la plus simple à utiliser en particulier chez l'enfant. N'ayant pas de consensus scientifique attestant la supériorité de son efficacité par rapport à un placebo, cette méthode ne doit pas être utilisée seule en première intention mais en complément des règles hygiéno-diététiques et éventuellement des autres méthodes exposées précédemment.

**Les principales souches homéopathiques dans les troubles du sommeil sont les suivantes :**

- ***Gelsemium sempevirens* 9CH** : en cas d'insomnie due au stress, 3 granules 5 fois par jour.
- ***Ignatia amara* 9 CH** : en cas de stress et d'idées inlassablement ruminées maintenant l'anxiété, 5 granules en une prise par jour à renouveler si besoin.
- ***Aconitum napellus* 15 CH** : en cas de réveil nocturne associé à de l'angoisse, 5 granules au coucher.
- ***Stramonium* 9 CH** : en cas de terreurs nocturnes, 5 granules au coucher à renouveler si réveil nocturne.
- ***Kalium phosphoricum* 9 CH** : si réveil précoce, 3 granules 3 fois par jour.
- ***Coffea cruda* 9 CH** : en cas d'hyperexcitation comme suite à la prise de caféine, 5 granules au coucher.
- ***Cocculus indicus* 9 CH** : en cas de décalage horaire, 3 à 5 granules au coucher à répéter toutes les 30 minutes si besoin.

Il existe également une spécialité sous forme de comprimé sublingual nommée Zenalia® contenant ***Gelsemium sempevirens* 9CH, *Ignatia amara* 9CH et *Kalium phosphoricum* 15CH** contre l'anxiété. La posologie est d'**un comprimé matin et soir** dès les premiers symptômes.

Les prises de tous les produits homéopathiques cités sont recommandées en dehors des repas.

## e) Méthodes alternatives et complémentaires (relaxation, respiration)

Il est possible de conseiller des méthodes de **relaxation** et de **respiration**. Certaines de ces méthodes seront plus détaillées dans la partie suivante consacrée aux Thérapies Cognitivo-Comportementales (TCC).

Ces méthodes ont montré une efficacité dans la réduction de l'anxiété contribuant ainsi à un meilleur sommeil :

- Une étude montra qu'un programme suffisamment consistant de **relaxation** de quatre semaines associant « bien-être et sophrologie » pouvait améliorer l'état de patients présentant des niveaux d'anxiété modérés à sévères (118). De plus, l'utilisation de **musique douce** est également efficace dans les méthodes de relaxation (119).
- Une autre étude réalisée sur des étudiants a montré que de « brefs exercices de quelques minutes pendant quatre semaines suffisaient à réduire le stress et les difficultés d'endormissement » (120).
- Enfin, il a été constaté suite à un programme d'entraînement à la « méditation de **pleine conscience** » de huit semaines chez des femmes ménopausées souffrant d'insomnie une « amélioration de la qualité du sommeil, de la qualité de vie, des niveaux d'attention et une réduction des symptômes vasomoteurs » (121). Toutefois, il est à préciser que ces améliorations reposent sur le ressenti subjectif des patientes questionnées, aucune modification polysomnographique ne fut observée (121).

La « pleine conscience » est une méthode décrite comme consistant à « *vivre dans l'instant présent* » en se concentrant sur chaque sensation physique, idée et émotion dans l'optique de les recenser et « *les accepter sans jugement ni attachement ou rejet* ». Elle pourrait ainsi permettre à la personne de se rendre compte de ce qui ne va pas actuellement jusqu'à ne plus s'en soucier, utile ici dans les causes sous-jacentes d'anxiété pouvant nuire à la qualité du sommeil.

Elle est souvent associée à des exercices de respiration qui seront développés plus tard.

Ces études sont cependant limitées par la taille de leurs échantillons, des études contenant plus de patients seront donc nécessaires pour mesurer l'impact, la durée et la véritable intensité de la réponse.

## **f) Comment conseiller la mélatonine à l'Officine ?**

Concernant les compléments alimentaires à base de mélatonine, les études scientifiques ne confirment leur efficacité qu'en forme LP et supérieure à 2mg chez le sujet de plus de 55 ans ayant des troubles du sommeil, chez l'enfant/adolescent présentant des troubles du spectre autistique et en cas de décalage horaire.

Or, ce dosage relève du médicament et est interdit en vente libre. On se rabattra alors sur les compléments alimentaires à Libération Prolongée, dosés à au moins 1mg. Il faudra bien étudier le contexte pour savoir si on les conseille ou pas.

Par exemple, chez un adulte entre 20 et 40 ans présentant des insomnies, cela pourrait tout aussi bien améliorer l'endormissement que ne rien faire du tout ; une fois de plus, ce conseil ne doit être donné qu'après et en concomitance avec la mise en œuvre des RHD si ces dernières ne sont pas suffisantes.

Dans ce cas, il faudra conseiller la prise de mélatonine seule dans un premier temps, pendant au moins une dizaine de jours, en informant le patient que cela peut ne pas fonctionner dès le premier jour (car ce n'est pas un hypnotique) mais que ce n'est pas grave si ça ne fonctionne pas tout de suite.

L'objectif étant de rétablir progressivement un rythme de sommeil qui lui convienne, il est important de le préciser afin de le rassurer dès le début. En effet, ses attentes et ses croyances peuvent être des sources de stress et d'anxiété pouvant causer ou entretenir son insomnie.

Pour continuer dans ce sens, on pourra également lui signaler que l'amélioration se fera au fur et à mesure. De ce fait, il devra voir chaque étape comme un progrès

sans s'imposer « d'obligation de résultat », l'insomnie et ses inconvénients ne s'arrêteront pas d'un coup.

**Ces étapes peuvent être les suivantes :**

- **Réussir à se coucher** de plus en plus près de l'horaire souhaitée,
- **Réussir à dormir suffisamment** avec un réveil au plus proche de l'heure souhaitée,
- **Ressentir un sommeil plus récupérateur** (même si plus court que la durée désirée),
- **Ressentir moins d'effets indésirables** dus à l'insomnie comme la fatigue résiduelle au réveil et/ou dans la journée, moins de problèmes de concentration, moins d'irritabilité, etc.

Le plus important à faire comprendre au patient est qu'**une bonne qualité de sommeil est beaucoup plus importante qu'une bonne « quantité »**(9) dont l'appréciation est plus facilement biaisée par la subjectivité et la durée pouvant varier d'une période à une autre.

D'autres conseils et méthodes seront développées dans la partie consacrée aux Thérapies Cognitivo-Comportementales.

Si la mélatonine seule ne suffit pas après quelques semaines de traitement et que le patient n'a pas de traitement médicamenteux pouvant justifier un autre choix, on pourra conseiller la mélatonine associée à de la phytothérapie comme par exemple l'Eschscholtzia, la Valériane, l'Aubépine, la Passiflore ou la Camomille (à noter que la plupart des compléments alimentaires contenant de la mélatonine associée à des plantes la couple à deux voire trois plantes à la fois, dont celles précédemment citées). Cela permettra de réduire la latence d'endormissement, diminuer la nervosité et/ou l'anxiété. Le choix des plantes devra se faire en fonction des besoins du patient, l'interrogatoire sera donc nécessaire.

Si l'état du patient empêche ou déconseille la prise de plantes, on pourra par exemple conseiller la prise de magnésium marin à libération prolongée pour limiter le nombre de prise par jour.

Chaque situation étant différente, il n'y a pas d'ordre de priorité dans ces conseils en dehors des interactions médicamenteuses et du terrain pathologique ou allergique du patient: si un patient utilise régulièrement l'aromathérapie, il pourrait être judicieux de lui conseiller une huile essentielle de Lavande ou de Camomille ; idem en cas de prise régulière d'homéopathie, la souche et la dilution dépendront des réponses fournies aux questions posées concernant les circonstances de l'insomnie.

### **3) Prise en charge pluridisciplinaire et Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC)**

Le médecin traitant et le pharmacien d'officine sont les professionnels de santé en première ligne concernant les troubles du sommeil en raison de leur accessibilité et du fait que bien souvent les patients ne viennent pas uniquement pour des troubles du sommeil mais en parlent secondairement à un autre trouble qui les a poussé à consulter.

Cependant il existe d'autres professionnels de santé pouvant intervenir dans cette prise en charge la rendant ainsi pluridisciplinaire. C'est le cas par exemple des psychologues, des psychiatres, des psychothérapeutes, des médecins et infirmiers spécialisés dans le sommeil. On peut les retrouver dans divers cadres comme au sein d'une maison de santé, dans le renforcement du lien ville-hôpital, exclusivement en ville ou uniquement à l'hôpital.

Le principal traitement en voie de démocratisation que l'on puisse conseiller avant ou pour mettre fin à une médication est la Thérapie Cognitivo-Comportementale ou TCC. Si une pathologie sous-jacente est présente, elle devra être traitée en priorité mais il faut savoir que la TCC n'est pas un obstacle à la prise en charge de comorbidité et peut être appliquée en complément d'un autre traitement (122). Étant donné que les troubles du sommeil les plus fréquents sont les insomnies, ne seront traités ici que les TCC de l'Insomnie ou TCCI. Les personnes habilitées à les

pratiquer sont celles relevant des corps de métier cités précédemment et à condition qu'elles soient formées aux TCC.

## **a) Généralités**

Les TCC sont des approches basées sur le comportement, la conscience et les connaissances des patients et se sont principalement développées durant ces dernières décennies à partir de la seconde partie du XX<sup>ème</sup> siècle. Ce sont en quelques sortes des « thérapies personnalisées » commençant par une prise de connaissances du patient pour identifier les troubles, les croyances, les leviers et les freins et qui s'affinera au fur et à mesure des séances. De nombreux outils sont disponibles et il n'y a pas de thérapie « type » ni d'outil suffisant à lui seul, c'est l'ensemble des moyens utilisables et au préalable jugés pertinents pour le patient pris en charge qui seront efficaces. Le but étant à terme de modifier des comportements et/ou pensées voire habitudes néfastes responsables d'un trouble se révélant pathologique, pouvant aller de leur réduction jusqu'à leur suppression.

Les TCCI ne seront à mettre en place qu'en cas de diagnostic d'insomnie chronique établi (122). Elle peut être conseillée au préalable par un médecin ayant fait le diagnostic mais ne réalisant pas de TCC ou par un médecin formé à la TCCI et ayant posé le diagnostic lui-même.

**Les principaux objectifs d'une TCCI sont les suivants (123) :**

- **Éduquer le patient sur les bases du sommeil** et de sa **régulation** ainsi que des **conséquences** de l'insomnie dans la journée ;
- **Apprendre au patient l'impact des mécanismes de l'éveil sur le sommeil ;**
- **Identifier et modifier les croyances erronées** du patient sur le sommeil, l'éveil et l'insomnie ;
- **Identifier les attitudes simplifiant ou empêchant l'endormissement et le maintien du sommeil.**

Le diagnostic n'est pas suffisant pour savoir quelle démarche est à adopter donc il faut procéder à une analyse fonctionnelle. Celle-ci servira à cerner à quel type d'insomnie le patient est sujet. Il existe différents modèles d'analyse fonctionnelle comme le modèle **BASIC IDEA**, le modèle du **cercle vicieux de Morin**, le **modèle rétroactif de Fontaine et Ylieff**, le modèle **SECCA**, le **modèle SORC** (123). Ces modèles se basent entre-autre sur différents aspects de la cognition, des émotions, de la physiologie, des antécédents, des pensées et croyances du patient.

Le résultat de cette analyse fonctionnelle n'est pas figé et sera amené à évoluer à chaque séance en fonction des différents éléments appris au contact du patient (123).

L'analyse sera donc à refaire régulièrement et le résultat sera nommé « hypothèse opérationnelle » (123). Enfin, elle s'effectue sur deux échelles :

- une grande qui mènera à une hypothèse théorique globale et qui dépendra du motif de la consultation, des antécédents personnels et familiaux, des croyances, des facteurs déclenchants/protecteurs/de maintien de l'insomnie (123) ;
- une petite menant à des hypothèses fonctionnelles dépendant des besoins actuels du patient que ce soit concernant le fil rouge des séances mais aussi sur le(s) point(s) de la séance du jour nommé(s) « situations problèmes », des émotions/comportements/cognitions du patient et des conséquences à court et à long terme. Une fois les hypothèses fonctionnelles établies, des tâches seront confiées au patient et les résultats seront étudiés durant les séances suivantes (123).

Une TCC repose essentiellement sur l'interrogatoire, direct ou via des auto-questionnaires que le patient remplira lui-même, associé à divers outils. Les questionnaires servent principalement au diagnostic mais peuvent également servir à suivre l'évolution des troubles, quelques-uns sont présentés en Annexes 5 à 8.

Chaque TCCI devra débuter par l'éducation du patient aux RHD concernant la bonne hygiène du sommeil. Il conviendra également de lui enseigner les bases du fonctionnement global du sommeil, de l'éveil et de leurs régulations. Il faudra lui

apprendre les généralités concernant le rythme circadien et l'importance de la pression d'éveil. Il faudra aussi lui apprendre que tout n'est pas absolu, le sommeil et l'éveil sont en équilibre et s'approprient mutuellement, on ne stoppe pas l'un pour arriver à l'autre car on doit basculer progressivement. Sur ce point, on lui expliquera que « l'hormone du sommeil » intervient en fin de journée et est différente de celle qui est responsable de la fatigue. Cette dernière augmente tant que l'on reste éveillé et ne diminue que si l'on dort donc si on ne dort pas assez, alors on ne l'élimine pas assez et on se réveille avec de la fatigue résiduelle.

On devra aussi lui apprendre l'impact de la cause supposée de son problème par exemple l'impact de l'anxiété qui, comme le stress, implique un état de vigilance accrue stimulant ainsi les mécanismes de l'éveil au détriment du sommeil. Pour cela il faudra se mettre à son niveau, ne pas tenir d'explications trop compliquées, s'assurer qu'il ait compris et répondre à ses questions. Lui demander ce qu'il sait déjà et ce qu'il pense savoir afin de démanteler les fausses croyances et identifier ce qui pourrait le freiner. S'il ne sait pas nous renseigner, on pourra l'aider à définir sa typologie de sommeil s'il est un petit ou un grand dormeur, s'il s'endort vite ou lentement, s'il est du matin ou du soir, s'il est très sensible aux changements de rythme ou de saison, etc.

Un exemple de plan de TCCI rédigé par la Société de Formation Thérapeutique du Généraliste (SFTG) en association avec la HAS est proposée en Annexe 9 (122).

## **b) Les principaux outils et leurs limites**

L'outil le plus utile et le plus souvent utilisé est l'agenda du sommeil. C'est une grille remplie par le patient quotidiennement où il notera les heures de coucher et de lever, y compris s'il se réveille et recouche plusieurs fois, la plage horaire approximative où il a dormi la nuit et les plages horaires où il a fait des siestes. Seront ainsi visualisées les périodes d'éveil, de sommeil et d'insomnie. Il pourra également y signaler chaque jour s'il a eu des périodes de somnolence, de « demi-sommeil », si le ré-endorment était simple ou difficile, noter sur une échelle analogique allant de 0 à 10 son état de forme sur la journée et la qualité de sa nuit. Dans certains cas, il est possible de noter des facteurs que l'on cherche à surveiller comme le stress ou l'anxiété. Enfin, il notera la durée de sommeil effectuée par nuit chaque jour (123). Un modèle d'agenda du sommeil est présenté en Annexe 10.

Cet outil permet en partie de visualiser et évaluer quantitativement le sommeil du patient et qualitativement selon son ressenti. On pourra savoir par exemple à partir de combien d'heure de sommeil il ne se sent pas pénalisé sur sa journée. Il permet également d'être une preuve pour montrer au patient s'il a des croyances erronées sur le sujet ou pour déjouer certains biais cognitifs (123).

Cependant, sa principale limite est qu'il nécessite une très grande régularité car il doit être tenu tous les jours même si l'on tolère quelques oublis en raison de la difficulté de sa tenue et qu'il peut être une source de stress chez les patients ressentant une obligation de performance voir parfois être une cause de la difficulté de ré-endormissement si le patient se réveille pour le remplir suite à un oubli (123). Pour déjouer un peu cela, il faut prévenir que sont recherchées les périodes « ressenties » et non « réelles », l'agenda du sommeil reposant donc sur des valeurs subjectives. L'agenda sera interprété à chaque séance et doit être rempli sur au moins deux semaines pour être un minimum interprétable.

L'un des indicateurs pouvant être utilisé autre que l'évaluation subjective du patient pour savoir si ses nuits s'améliorent est le calcul de « l'efficacité du sommeil ». L'efficacité du sommeil est le ratio du temps de sommeil divisé par le temps passé au lit. On considère que l'efficacité est bonne si le ratio est supérieur ou égal à 85% (122,123). S'il est inférieur cela peut s'expliquer par trois raisons : soit le patient ne dort pas assez, soit il passe trop de temps au lit, soit les deux raisons associées.

Pour améliorer ce ratio on peut utiliser la méthode de la « restriction du temps passé au lit » (122,123). On va demander au patient de passer moins de temps au lit et selon la cause du problème il pourra l'appliquer de diverses manières comme par exemple :

- aller se coucher plus tard s'il se fixe des impératifs de sommeil trop tôt par rapport à son heure de lever ;
- dormir moins longtemps une nuit pour augmenter la pression d'éveil du lendemain via la création d'une dette de sommeil pouvant faciliter l'endormissement suivant, cette technique est également nommée « restriction du temps de sommeil » (122) (à ne pas faire trop souvent).

Ici, le patient devra essayer les méthodes jusqu'à obtenir une amélioration de son ratio d'efficacité du sommeil. La méthode la plus courante est de moins dormir par nuit dans un premier temps jusqu'à l'amélioration du ratio puis d'augmenter progressivement le temps passé au lit pour atteindre le temps de sommeil nécessaire à la personne (123). Une autre variante consiste à adopter des horaires de lever et de coucher fixes et d'augmenter d'au moins 30 minutes la durée du sommeil par rapport au besoin du patient, ainsi la personne devient plus sensible à son rythme circadien, n'a besoin de modifier qu'un seul facteur et ne passe pas par la création d'une dette de sommeil (123).

Pour les anxieux qui resassent des pensées la nuit les réveillant ou les empêchant de dormir, on peut leur conseiller de tenir « une liste des choses à faire » pour les jours suivants (123). Ainsi cela pourra calmer leur peur de l'oubli des tâches importantes et leur permettra de prendre une certaine distance avec cette source d'anxiété.

Différents types d'exercices de relaxation et de respiration peuvent être proposées pour réduire la pression d'éveil (123). En effet, cela pourra permettre de réduire le tonus musculaire et de faire travailler le diaphragme qui intervient dans la respiration mais aussi dans le ralentissement cardiaque. Les exercices de respiration à visée relaxante ont pour point commun de reposer sur un temps d'expiration plus élevé que le temps d'inspiration, le plus souvent par un facteur 2, privilégiant ainsi l'action du système parasympathique.

Par exemple : inspirer lentement et profondément par le nez pendant 4 secondes, retenir la respiration pendant 7 secondes (étape facultative) puis expirer lentement par la bouche pendant 8 secondes.

Ces étapes peuvent être répétées plusieurs fois jusqu'à relaxation totale.

Les durées sont données à titre indicatif et peuvent être modifiées cependant il est important de maintenir le même ratio de temps entre inspiration et expiration pour favoriser l'action du système parasympathique.

Concernant les appareils connectés présentés comme aidant à améliorer son sommeil, il serait préférable de les éviter. Ils sont loin d'être aussi performant qu'une polysomnographie car ils ne mesurent pas les mêmes ondes, ils ne sont pas non plus aussi sensibles et spécifiques car leur programmation dépend d'une formule standardisée appliquée de la même façon sur tout le monde, or ici il faut travailler au cas par cas. Leur seul réel intérêt consistera à obtenir le temps de sommeil

approximatif, les autres informations données comme le temps de sommeil profond et autres variables n'étant pas interprétables scientifiquement en raison des problèmes initiaux concernant la prise des mesures (123). Les réveils-luminescents peuvent se montrer utiles mais uniquement si le rythme de la personne est bien connu, autrement les informations recueillies via leur application de smartphone auront le même défaut que celles évoquées précédemment.

Le principal problème de ces applications étant qu'elles reposent essentiellement sur les périodes d'activités et d'inactivités du smartphone. Il est souvent demandé avant la première utilisation d'enregistrer l'heure à laquelle on souhaite se coucher ainsi que celle où l'on souhaite se réveiller, des signaux sonores et/ou lumineux indiquant qu'il faut dormir et se réveiller y seront alors proposés. L'application essaiera de « suivre » les phases de sommeil et d'éveil en enregistrant les moments où le smartphone et/ou les appareils connectés au smartphone seront utilisés, permettant ainsi de mettre à jour les périodes d'éveil-sommeil. Or, ne pas utiliser d'appareil connecté la nuit ne signifie pas forcément que l'on dort : par exemple, si l'on utilise des méthodes comme la lecture d'un livre pour ralentir son rythme mais que l'endormissement n'arrive pas, l'application continuera de considérer que l'on dort tant que l'appareil n'est pas utilisé.

Les outils cités ne sont pas exhaustifs et ne doivent pas être utilisés seuls mais en complément les uns avec les autres dans le cadre d'un plan de prise en charge personnalisé. Les TCCI se pratiquent sur plusieurs semaines avec une constante remise en question du thérapeute sur ce qu'il sait du patient, quitte à repropose un même questionnaire quelques semaines plus tard pour voir s'il y a du changement.

## Conclusion

Une grande partie de la population est concernée par un trouble du sommeil, le plus courant étant l'insomnie ; c'est pourquoi les demandes de conseil et de prise en charge sont nombreuses.

La mélatonine peut être conseillée dans différentes situations, à des dosages spécifiques et sous deux types de libération distinctes. Il est à rappeler que ce n'est pas une molécule « miracle » et que son efficacité est relative (particulièrement en dehors des indications médicamenteuses). Néanmoins elle permet une meilleure amélioration de la qualité du sommeil qu'avec des traitements hypnotiques.

De nombreuses études cliniques furent réalisées en cas de décalage horaire et d'insomnie chez le sujet de plus de 55 ans ainsi que chez l'enfant-adolescent ayant certaines maladies neurologiques ou un trouble du spectre autistique.

Bien que la mélatonine soit étudiée depuis de nombreuses années, les découvertes l'impliquant dans et en dehors des mécanismes du sommeil ne cessent de croître. Il est possible de l'obtenir commercialisée sous de nouvelles formes médicamenteuses, comme en forme injectable ou en collyre, mais également dans de nouvelles indications comme dans des maladies chroniques telles que des pathologies inflammatoires et neurodégénératives, le diabète, le glaucome, des cancers ou l'hypertension.

De plus, de nouveaux agonistes potentiellement plus sélectifs que la mélatonine pourraient voir le jour prochainement dans la prise en charge des troubles du sommeil. Il y a déjà le Tasimelteon, le Ramelteon et l'Agomélatine, d'autres molécules pourraient suivre dans les prochaines années.

Concernant les compléments alimentaires à base de mélatonine, il n'y a actuellement aucune étude permettant d'affirmer les réelles pertinences et efficacités des formes proposées, à l'exception des formes per os à Libération Prolongée.

Le marché étant en pleine expansion, de nouvelles formulations vont arriver avec pour avantage que tout patient pourrait avoir une forme adaptée à ses besoins. Cependant, il faudra rester vigilant quant à la réelle efficacité de ces formes et être prudent sur l'origine des produits, de gros problèmes de qualité des spécialités non-médicamenteuses ayant été observé.

Le pharmacien, en particulier à l'officine, aura donc plusieurs rôles à jouer dans la prise en charge des troubles du sommeil.

Que ce soit en première ligne, en insistant sur le rôle déterminant des RHD et en dirigeant le patient sur ce qu'il doit véritablement modifier, ou en dernier rempart entre le patient et son traitement.

Il faut toujours se renseigner sur le contexte par l'interrogatoire du patient pour mieux cerner ses problèmes et ses besoins. Ceci permettra de savoir quelles règles hygiéno-diététiques sont suivies et lesquelles sont à conseiller. L'efficacité sera d'autant plus grande si le patient comprend ce qu'il est censé faire pour le rendre acteur de sa prise en charge.

Le pharmacien doit pouvoir conseiller le patient si le respect des RHD ne suffit pas à lui seul en s'appuyant par exemple sur de la phytothérapie, de l'aromathérapie, de l'homéopathie ou des méthodes de relaxation. Il peut également conseiller de la mélatonine seule ou associée, à condition de savoir informer le patient des risques de certaines associations.

Son rôle passe aussi par l'analyse des interactions potentielles entre un nouveau traitement et les autres médicaments déjà pris par le patient. Il passe également par l'évaluation de la pertinence de l'ajout d'une nouvelle spécialité par rapport aux pathologies du patient.

Il se pourrait qu'à l'avenir ce rôle s'inscrive de plus en plus dans un cadre pluridisciplinaire que ce soit en ville ou dans la coopération ville-hôpital avec le développement de méthodes comme les TCC.

Toute prise en charge d'un trouble du sommeil, médicamenteuse ou non, doit s'accompagner d'un suivi médical. Dans ce cadre, il n'existe pas de protocole préétabli : chaque prise en charge, quel que soit sa nature doit être personnalisée et suivie régulièrement.

## Bibliographie

1. CISMeF. Sommeil (définition). Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen;
2. Inserm. Chronobiologie. Inserm. 2018.
3. Halberg F. Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle. *Z Vitamin-, Hormon- u Fermentforsch.* 1959.
4. Inserm. Sommeil. 2017.
5. Collège des Enseignants de Neurologie. Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte. 2016.
6. Cirelli C. The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(8):549.
7. Peever J, Fuller PM. The Biology of REM Sleep. *Curr Biol.* 2017;27(22):R1237-48.
8. Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen and Kales: effects on sleep scoring parameters of children and adolescents. *J Sleep Res.* 2009;10.
9. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3190-9.
10. Dr Matthew Walker. Chapitre : L'évolution du sommeil au cours de la vie. In: Pourquoi nous dormons Le pouvoir du sommeil et des rêves. La Découverte. 2018. p. 86-104.
11. Jean-Jacques Dortous de Mairan. Observation botanique. 1729.
12. Hartley S, Dauvilliers Y, Quera-Salva MA. Circadian Rhythm Disturbances in the Blind. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(10):65.
13. Wilking M, Ndiaye M, Mukhtar H, Ahmad N. Circadian Rhythm Connections to Oxidative Stress: Implications for Human Health. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(2):192-208.
14. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients.* 2021;13(10):3480.
15. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. ISOLATION OF MELATONIN, THE PINEAL GLAND FACTOR THAT LIGHTENS MELANOCYTES<sup>1</sup>. *J Am Chem Soc.* 1958;80(10):2587-2587.
16. Bhattacharya S, Patel KK, Dehari D, Agrawal AK, Singh S. Melatonin and its ubiquitous anticancer effects. *Mol Cell Biochem.* 2019;462(1):133-55.
17. Yasmin F, Sutradhar S, Das P, Mukherjee S. Gut melatonin: A potent candidate in the diversified journey of melatonin research. *Gen Comp Endocrinol.* 2021;303:113693.
18. Quera-Salva MA, Claustrat B. Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l'insomnie. *L'Encéphale.* 2018;44(6):548-57.
19. Thériaque. Mélatonine LP 2 mg comprimé à libération prolongée.
20. Touitou Y. Désynchronisation de l'horloge interne, lumière et mélatonine. 2011 p. 1527-49. (Bulletin de l'Académie Nationale de médecine). Report No.: 195, n°7.
21. Royal Society of Chemistry. Carte chimique de la Mélatonine [Internet]. Disponible sur: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.872.html?rid=b0ef0d03-69dc-4e8b-9e42-59f0ce097e02>
22. Stauch B, Johansson LC, Cherezov V. Structural Insights into Melatonin Receptors. *FEBS J.* 2020;287(8):1496-510.
23. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med.* 2016;48(2):135-41.
24. Cardinali DP, Delagrange P, Dubocovich ML, Jockers R, Krause DN, Markus RP, et al. Melatonin receptors in GtoPdb v.2021.3. IUPHARBPS Guide Pharmacol CITE. 2021;2021(3).
25. Kooistra AJ, Mordalski S, Pándy-Szekeres G, Esguerra M, Mamyrbekov A, Munk C, et al. GPCRdb in 2021: integrating GPCR sequence, structure and function. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D335-43.

26. Cardinali DP, Delagrangre P, Dubocovich ML, Jockers R, Krause DN, Markus RP, et al. Melatonin receptors in GtoPdb v.2021.3. IUPHARBPS Guide Pharmacol CITE. 2021;2021(3).
27. MT2 receptor (mtr1b\_human) [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: [https://gpcrdb.org/protein/mtr1b\\_human/](https://gpcrdb.org/protein/mtr1b_human/)
28. Millet-Boureima C, Ennis CC, Jamison J, McSweeney S, Park A, Gamberi C. Empowering Melatonin Therapeutics with Drosophila Models. *Diseases*. 2021;9(4):67.
29. Pfeiffer M, von Gall C, Wicht H, Korf HW. The Role of the Melatonergic System in Circadian and Seasonal Rhythms—Insights From Different Mouse Strains. *Front Physiol*. 2022;13:883637.
30. Liu L, Labani N, Cecon E, Jockers R. Melatonin Target Proteins: Too Many or Not Enough? *Front Endocrinol*. 2019;10:791.
31. Alexander SPH, Battey J, Benson HE, Benya RV, Bonner TI, Davenport AP, et al. Class A Orphans in GtoPdb v.2021.3. IUPHARBPS Guide Pharmacol CITE. 2021;2021(3).
32. Comai S, Lopez-Canul M, De Gregorio D, Posner A, Ettaoussi M, Guarnieri FC, et al. Melatonin MT1 receptor as a novel target in neuropsychopharmacology: MT1 ligands, pathophysiological and therapeutic implications, and perspectives. *Pharmacol Res*. 2019;144:343-56.
33. Boiko DI, Shkodina AD, Hasan MM, Bardhan M, Kazmi SK, Chopra H, et al. Melatonergic Receptors (Mt1/Mt2) as a Potential Additional Target of Novel Drugs for Depression. *Neurochem Res*. 2022;47(10):2909-24.
34. Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R. Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):471.
35. Hardeland R. Divergent Importance of Chronobiological Considerations in High- and Low-dose Melatonin Therapies. *Diseases*. 2021;9(1):18.
36. Pevet P, Klosen P, Felder-Schmittbuhl MP. The hormone melatonin: Animal studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(6):547-59.
37. Boutin JA, Ferry G. Is There Sufficient Evidence that the Melatonin Binding Site MT3 Is Quinone Reductase 2? *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;368(1):59-65.
38. Alkozi HA, Navarro G, Franco R, Pintor J. Melatonin and the control of intraocular pressure. *Prog Retin Eye Res*. 2020;75:100798.
39. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, et al. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules*. 2020;10(9):1211.
40. Thériaque. ADENOSINE ACC 30MG/10ML SOL INJ FL - Monographie spécialité.
41. Reichert CF, Deboer T, Landolt HP. Adenosine, caffeine, and sleep–wake regulation: state of the science and perspectives. *J Sleep Res*. 2022;
42. Mignot E, Zeitzer J, Pizza F, Plazzi G. Sleep Problems in Narcolepsy and the Role of Hypocretin/Orexin Deficiency. *Front Neurol Neurosci*. 2021;45:103-16.
43. Inserm. Insomnie: Un trouble neurobiologique et psychologique [Internet]. Inserm. 2017 [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/>
44. Institut National du Sommeil et de la Vigilance. Sommeil: un carnet pour mieux comprendre. Ministère de la Santé; 2010 p. 28.
45. Inserm. Sommeil: Faire la lumière sur notre activité nocturne [Internet]. Inserm. 2017 [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>
46. Institut National du Sommeil et de la Vigilance. Jambes sans repos [Internet]. Syndrome des jambes sans repos. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/jambes-sans-repos/>
47. Inserm. Sommeil: Faire la lumière sur notre activité nocturne [Internet]. Inserm. 2017 [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>
48. Améli. Jambes sans repos ou impatiences : définition et causes [Internet]. 2021 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/syndrome-jambes-sans-repos-impatiences/definition-causes>

49. Dr Imad Ghorayeb. Maladie de Willis-Ekbom: Causes et conséquences [Internet]. Association France-Ekbom. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.france-ekbom.fr/pages/2187/Causes-et-sequences>
50. Inserm. Apnée du sommeil: Une source de fatigue, mais aussi de maladies cardiovasculaires [Internet]. Inserm. 2017 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/apnee-sommeil/>
51. Améli. Comprendre l'apnée du sommeil [Internet]. 2021 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/apnee-sommeil/comprendre-apnee-sommeil>
52. Centre d'investigation et de recherche sur le sommeil CHUV. Les parasomnies [Internet]. CHUV. 2019 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/sommeil/cirs-home/patients-et-familles/les-troubles-du-sommeil/les-parasomnies>
53. Inserm. Hypersomnies et narcolepsie: Quand trop dormir est pathologique. [Internet]. Inserm. 2017 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/hypersomnies-et-narcolepsie/>
54. Centre d'investigation et de recherche sur le sommeil CHUV. L'hypersomnie [Internet]. CHUV. 2018 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/sommeil/cirs-home/patients-et-familles/les-troubles-du-sommeil/lhypersomnie>
55. Les troubles de l'horloge interne [Internet]. CHUV. 2018 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/sommeil/cirs-home/patients-et-familles/les-troubles-du-sommeil/les-troubles-de-lhorloge-interne>
56. Inserm. Chronobiologie: Les 24 heures chrono de l'organisme [Internet]. Inserm. 2018 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/chronobiologie/>
57. Inserm. Travail de nuit et cancer du sein : de nouveaux arguments en faveur d'un lien [Internet]. Inserm. 2018 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/travail-nuit-et-cancer-sein-nouveaux-arguments-en-faveur-lien/>
58. Cordina-Duverger E, Menegaux F, Popa A, Rabstein S, Harth V, Pesch B, et al. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2018;33(4):369-79. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0368-x>
59. IARC. Synthèse de la monographie IARC Vol. 124 : Cancérogénicité du travail de nuit posté. IARC. 2019.
60. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans C international de recherche sur le cancer, Organisation mondiale de la santé. Night shift work - IARC Monographs On the Identification Of Carcinogenic Hazards To Humans Vol.124. IARC Monographs. OMS; 2019. 381 p. (IARC Monographs; vol. 124).
61. Santé Publique France. Le temps de sommeil, la dette de sommeil, la restriction de sommeil et l'insomnie chronique des 18-75 ans : résultats du Baromètre de Santé publique France 2017. *Bull Épidémiologique Hebd* [Internet]. 2019 [cité 14 nov 2022];(8-9):149-60. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/8-9/2019\\_8-9\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/8-9/2019_8-9_1.html)
62. Vidal Recos. Insomnie de l'adulte - Prise en charge. 2022.
63. CPAM. Benzodiazépines [Internet]. 2020 [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/prise-en-charge-et-suivi-du-patient/benzodiazepines>
64. Thériaque. IMOVANE 7,5MG CPR - Monographie spécialité.
65. Thériaque. STILNOX 10MG CPR - Monographie spécialité.
66. Thériaque. DONORMYL 15MG CPR - Monographie spécialité.
67. Thériaque. PHENERGAN 25MG CPR - Monographie spécialité.
68. Thériaque. THERALENE 5MG CPR - Monographie spécialité.

69. Ministère des Solidarités et de la Santé. Les benzodiazépines [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/focus-medicaments/article/les-benzodiazepines>
70. Légifrance. Arrêté du 7 janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale. AFSP1700581A, Texte n°22 janv 7, 2017.
71. Pascale BRIAND - AFSSA. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi de tryptophane à hauteur de 1000 mg dans les compléments alimentaires. Maisons-Alfort; 2009 p. 7. Report No.: Saisine n°2009-SA-0057.
72. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. Sommeil et alimentation [Internet]. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/sommeil-et-alimentation/>
73. Légifrance. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
74. Palagini L, Manni R, Aguglia E, Amore M, Brugnoli R, Bioulac S, et al. International Expert Opinions and Recommendations on the Use of Melatonin in the Treatment of Insomnia and Circadian Sleep Disturbances in Adult Neuropsychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2021;12:688890.
75. Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*. 2022;269(1):205-16.
76. Thériaque. CIRCADIN LP 2MG CPR - Monographie spécialité.
77. Thériaque. SLENYTO LP 1MG CPR - Monographie spécialité.
78. DelRosso LM, Martin K, Bruni O, Ferri R. Sleep disorders in children with incidental pineal cyst on MRI: a pilot study. *Sleep Med*. 2018;48:127-30.
79. Wei S, Smits MG, Tang X, Kuang L, Meng H, Ni S, et al. Efficacy and safety of melatonin for sleep onset insomnia in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med*. 2020;68:1-8.
80. Morera-Fumero AL, Fernandez-Lopez L, Abreu-Gonzalez P. Melatonin and melatonin agonists as treatments for benzodiazepines and hypnotics withdrawal in patients with primary insomnia. A systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2020;212:107994.
81. Lähteenmäki R, Neuvonen PJ, Puustinen J, Vahlberg T, Partinen M, Rähkä I, et al. Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(3):330-40.
82. ANSM. ATU/RTU - CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée - ANSM [Internet]. 2022 [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-aturtu/circadin-2-mg-comprime-a-liberation-prolongee>
83. Meddispar. CIRCADIN [RTU].
84. ANSM. Actualité - Décision du 26/03/2021 - Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du médicament Slenyto 1 mg / 5 mg, comprimé à libération prolongée - ANSM [Internet]. 2021 [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-26-03-2021-recommandation-temporaire-dutilisation-rtu-du-medicament-slenyto-1-mg-5-mg-comprime-a-liberation-prolongee>
85. Vidal. SLENYTO 1 mg cp LP - VIDAL Hoptimal.
86. Esposito S, Laino D, D'Alonzo R, Mencarelli A, Di Genova L, Fattorusso A, et al. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. *J Transl Med*. 2019;17:77.
87. ANSM. Actualité - L'ANSM rappelle le cadre réglementaire concernant la réalisation de préparations à base de mélatonine - ANSM [Internet]. 2021 [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-le-cadre-reglementaire-concernant-la-realisation-de-preparations-a-base-de-melatonine>
88. Chan V, Lo K. Efficacy of dietary supplements on improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2022;98(1158):285-93.

89. Roger GENET. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine [Internet]. Maisons-Alfort; 2018. Report No.: 2016-SA-0209. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf>
90. Benvenga S, Feldt-Rasmussen U, Bonofiglio D, Asamoah E. Nutraceutical Supplements in the Thyroid Setting: Health Benefits beyond Basic Nutrition. *Nutrients*. 2019;11(9):2214.
91. Poitiers : interdiction d'un essai clinique sauvage mené sur au moins 350 patients atteints de Parkinson ou d'Alzheimer [Internet]. France 3 Nouvelle-Aquitaine. 2020 [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/nouvelle-aquitaine/vienne/poitiers/poitiers-interdiction-essai-clinique-sauvage-mene-au-moins-350-patients-atteints-parkinson-alzheimer-1725043.html>
92. Actualité - L'ANSM interdit un essai clinique mené sans autorisation chez des patients atteints des maladies de Parkinson et d'Alzheimer - ANSM [Internet]. 2020 [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-interdit-un-essai-clinique-mene-sans-autorisation-chez-des-patients-atteints-des-maladies-de-parkinson-et-dalzheimer>
93. Karamitri A, Plouffe B, Bonnefond A, Chen M, Gallion J, Guillaume JL, et al. Type 2 diabetes-associated variants of the MT2 melatonin receptor affect distinct modes of signaling. *Sci Signal*. 2018;11(545):eaan6622.
94. Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X, Zhang JJ, Xu DP, et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 2017;8(24):39896-921.
95. Menéndez-Menéndez J, Martínez-Campa C. Melatonin: An Anti-Tumor Agent in Hormone-Dependent Cancers. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:3271948.
96. Baltatu OC, Senar S, Campos LA, Cipolla-Neto J. Cardioprotective Melatonin: Translating from Proof-of-Concept Studies to Therapeutic Use. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4342.
97. Pérez-Lloret S, Cardinali DP. Melatonin as a Chronobiotic and Cytoprotective Agent in Parkinson's Disease. *Front Pharmacol*. 2021;12:650597.
98. Sumsuzzman DMd, Choi J, Jin Y, Hong Y. Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;127:459-73.
99. Li Y, Zhang J, Wan J, Liu A, Sun J. Melatonin regulates A $\beta$  production/clearance balance and A $\beta$  neurotoxicity: A potential therapeutic molecule for Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother*. 2020;132:110887.
100. Dmistrzak-Weglarz M, Reszka E. Pathophysiology of Depression: Molecular Regulation of Melatonin Homeostasis - Current Status. *Neuropsychobiology*. 2017;76(3):117-29.
101. Coles ME, Goodman MH. A systematic review of case studies testing a melatonergic agonist/ 5HT2c antagonist for individuals with obsessive compulsive disorder. *J Anxiety Disord*. 2020;69:102173.
102. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(21):3863-81.
103. Nabavi SM, Nabavi SF, Sureda A, Xiao J, Dehpour AR, Shirooie S, et al. Anti-inflammatory effects of Melatonin: A mechanistic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(sup1):S4-16.
104. Hardeland R. Melatonin and inflammation—Story of a double-edged blade. *J Pineal Res*. 2018;65(4):e12525.
105. Mousavi SA, Heydari K, Mehravaran H, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R, Hedayatizadeh-Omran A, et al. Melatonin effects on sleep quality and outcomes of COVID-19 patients: An open-label, randomized, controlled trial. *J Med Virol*. 2022;94(1):263-71.

106. Leelaviwat N, Mekraksakit P, Cross KM, Landis DM, McLain M, Sehgal L, et al. Melatonin: Translation of Ongoing Studies Into Possible Therapeutic Applications Outside Sleep Disorders. *Clin Ther.* 2022;44(5):783-812.
107. Konstantakopoulos G, Dimitrakopoulos S, Michalopoulou PG. The preclinical discovery and development of agomelatine for the treatment of depression. *Expert Opin Drug Discov.* 2020;15(10):1121-32.
108. INSV. Une chambre idéale pour bien dormir : jeu des 6 erreurs [Internet]. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/une-chambre-ideale-pour-bien-dormir-les-6-erreurs-a-eviter/>
109. INSV. Dormez Bougez [Internet]. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/dormez-bougez/>
110. INSV. 10 recommandations de nos médecins du sommeil pour bien dormir ! [Internet]. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/10-recommandations-de-nos-medecins-du-sommeil-pour-bien-dormir/>
111. García-García C, Baik I. Effects of poly-gamma-glutamic acid and vitamin B6 supplements on sleep status: a randomized intervention study. *Nutr Res Pract.* 2021;15(3):309-18.
112. Djokic G, Vojvodić P, Korcok D, Agic A, Rankovic A, Djordjevic V, et al. The Effects of Magnesium – Melatonin - Vit B Complex Supplementation in Treatment of Insomnia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(18):3101-5.
113. Mah J, Pitre T. Oral magnesium supplementation for insomnia in older adults: a Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Complement Med Ther.* 2021;21(1):125.
114. Bruni O, Ferini-Strambi L, Giacomoni E, Pellegrino P. Herbal Remedies and Their Possible Effect on the GABAergic System and Sleep. *Nutrients.* 2021;13(2):530.
115. Nawrot J, Gornowicz-Porowska J, Budzianowski J, Nowak G, Schroeder G, Kurczewska J. Medicinal Herbs in the Relief of Neurological, Cardiovascular, and Respiratory Symptoms after COVID-19 Infection A Literature Review. *Cells.* 2022;11(12):1897.
116. Tang Y, Gong M, Qin X, Su H, Wang Z, Dong H. The Therapeutic Effect of Aromatherapy on Insomnia: a Meta-Analysis. *J Affect Disord.* 2021;288:1-9.
117. Rafii F, Ameri F, Haghani H, Ghobadi A. The effect of aromatherapy massage with lavender and chamomile oil on anxiety and sleep quality of patients with burns. *Burns.* 2020;46(1):164-71.
118. van Rangelrooij K, Solans-Buxeda R, Fernández-García M, Caycedo-Desprez N, Selvam R, Bulbena A. Effectiveness of a 4-week sophrology program for primary care patients with moderate to high anxiety levels: a randomised controlled trial. *Actas Esp Psiquiatr.* 2020;48(5):200-8.
119. Cooke M, Ritmala-Castrén M, Dwan T, Mitchell M. Effectiveness of complementary and alternative medicine interventions for sleep quality in adult intensive care patients: A systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2020;107:103582.
120. Pickett SM, Kozak AT, Lanni DJ, Warnke AS, Gaillard P, Jarrett NL. The comparison of brief, online mindfulness and relaxation interventions to reduce stress and improve sleep-related outcomes in college students. *J Am Coll Health J ACH.* 2022;1-9.
121. Garcia MC, Kozasa EH, Tufik S, Mello LEAM, Hachul H. The effects of mindfulness and relaxation training for insomnia (MRTI) on postmenopausal women: a pilot study. *Menopause N Y N.* 2018;25(9):992-1003.
122. SFTG - HAS. Recommandations pour la pratique clinique - Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. SFTG - HAS; 2006.
123. Sylvain DAGNEAUX. Prendre en charge l'insomnie par les TCC. DUNOD. 2016. (Les Ateliers du Praticien).



## Annexe 1 : Tableau d'aide au choix d'une Benzodiazépine (téléchargeable sur [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr))





### BENZODIAZEPINES

**Choix d'une benzodiazépine<sup>1</sup>**

dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans

Si un traitement par benzodiazépine est réellement justifié pour un patient donné, il est recommandé :

- d'indiquer au patient, dès l'instauration du traitement, que la durée de prescription est limitée en raison des risques de dépendance physique et psychique<sup>2</sup>
- d'utiliser préférentiellement les substances d'action intermédiaire et sans métabolite actif (dites à « demi-vie courte » d'élimination plasmatique) car il existe un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées<sup>3</sup>.

► **A utiliser préférentiellement : benzodiazépines à « demi-vie courte » (< 20 heures)<sup>4</sup>**

Nom commercial	Molécule	Demi-vie (mesurée chez l'adulte)	Métabolite actif cliniquement pertinent	Durée de prescription à ne pas dépasser
STILNOX® et Génériques	Zolpidem	2 h 30 mn	non	4 semaines
IMOVANE® et Génériques	Zopiclone	5 h	non	4 semaines
NORMISON®	Témazépam	5 à 8 h	non	4 semaines
HAVLANE®	Loprazolam	8 h	non	4 semaines
NOCTAMIDE®	Lormétazépam	10 h	non	4 semaines
NUCTALON®	Estazolam	17 h	non	4 semaines
VERATRAN®	Clonazépam	4 h	non	12 semaines
SERESTA®	Oxazépam	8 h	non	12 semaines
TEMESTA® et Génériques	Lorazépam	10 à 20 h	non	12 semaines
XANAX® et Génériques	Alprazolam	10 à 20 h	non	12 semaines
<b>▲ A éviter : benzodiazépines à « demi-vie longue » (≥ 20 heures)<sup>4</sup></b>				
MOGADON®	Nitrazépam	16 à 48 h	non	4 semaines
LEXOMIL® et Génériques	Bromazépam	20 h	non	12 semaines
URBANYL®	Clobazam	20 h	oui	12 semaines
VALIUM® et Génériques	Diazépam	32 à 47 h	oui	12 semaines
VICTAN®	Ethyle Indiazépate	77 h	non	12 semaines
LYSANXIA® et Génériques	Praxépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
NORDAZ®	Nordazépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
TRANXENE®	Clorazépate dipotassique	30 à 150 h	oui	12 semaines : gél. 5/10 mg ou injectable limité à 28 j + ordonnance sécurisée : gél. 20 mg

<sup>1</sup> Liste non exhaustive concernant les benzodiazépines et apparentés (agonistes des récepteurs aux benzodiazépines).  
<sup>2</sup> Morbidité d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé, recommandations IAS - octobre 2007.  
<sup>3</sup> Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, rapport d'expertise ANSM - décembre 2013.  
<sup>4</sup> Définition adaptée dans une étude conduite dans le cadre des 3 sites (Hôpital Luchet-Michel et al. ; European Journal of Clinical Pharmacology 2006).  
 Fiche actualisée sur la base de la fiche réalisée avec la contribution des Drs J. Doucet et S. Legrain et en accord avec la HAS (2008).



La santé progresse avec vous

**Annexe 2 : Liste non exhaustive des principales références de compléments alimentaires contenant de la mélatonine commercialisés en France actuellement**

Spécialité	Forme galénique	Titre et Composition	Posologie
3 CHÊNES Somniphases®	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,95 mg de mélatonine</li> <li>• 22 mg de L-5-hydroxy-tryptophane</li> <li>• 5 mg d'huile essentielle de lavande</li> <li>• 47 mg de magnésium</li> <li>• 300 mg d'extrait de mélisse</li> <li>• 110 mg d'extrait de millepertuis</li> <li>• 70 mg d'extrait de pavot de Californie</li> <li>• 8 mg de vit. B3</li> <li>• 0,7 mg de vit. B6</li> </ul>	1 à 2 comprimés au coucher
3 CHÊNES SomnipleX®	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,95 mg de mélatonine</li> <li>• 110 mg d'extrait de griffonia</li> <li>• 22 mg de L-5-hydroxy-tryptophane (dans 167 mg d'extrait de romarin)</li> <li>• 47 mg de magnésium</li> <li>• 300 mg d'extrait de mélisse</li> <li>• 70 mg d'extrait de pavot de Californie</li> <li>• 8 mg de vit. B3</li> <li>• 0,7 mg de vit. B6</li> </ul>	2 comprimés au coucher
3 CHÊNES Somnispray®	Spray buccal	<p><b><u>Pour une pulvérisation :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,36 mg de mélatonine</li> <li>• 1,4 mg d'extrait de mélisse</li> <li>• 21 mg d'hydrolat de fleur d'oranger</li> <li>• 0,22 mg de vit. B1</li> <li>• 0,28 mg de vit. B6</li> <li>• 0,2 mg de L-Tryptophane</li> </ul>	<p><b><u>En cas de problème d'endormissement :</u></b> 5 pulvérisations avant le coucher (à ne pas dépasser par nuit)</p> <p><b><u>En cas de réveil nocturne :</u></b> 2 pulvérisations, maximum 2 fois par nuit</p>

ALVITYL® Méla-Sommeil	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,85mg de mélatonine</li> <li>• 80mg de camomille*</li> <li>• 80mg de mélisse*</li> <li>• 1,5g de passiflore*</li> <li>• 1,4mg de vit. B6</li> </ul> <p>*en équivalents en plantes sèches</p>	1 gélule à prendre 30 minutes avant le coucher
ALVITYL® Méla-Sommeil FLASH	Spray sublingual	<p><b><u>Pour une pulvérisation :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,925mg de mélatonine</li> </ul>	<p>2 pulvérisations sous la langue, à ne pas dépasser en une journée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>Si problème d'endormissement :</u></b> 30 minutes avant le coucher</li> <li>- <b><u>Si réveil nocturne :</u></b> dès le réveil</li> <li>- <b><u>Si décalage horaire :</u></b> juste avant le coucher le premier jour du voyage ainsi que les jours suivant l'arrivée</li> </ul>
ARKOPHARMA Arkorelax® Sommeil Flash	Spray buccal	<p><b><u>Pour une pulvérisation :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,95 mg de mélatonine</li> <li>• 3,3 mg d'extrait d'eschsoltzia</li> </ul>	2 pulvérisations sublinguales avant le coucher ou en cas de réveil nocturne
ARKOPHARMA Arkorelax® Sommeil Fort 8H	Comprimé bicouche	<p><b><u>Couche à Libération Rapide :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> <li>• 150 mg d'extrait d'organe souterrain de valériane</li> <li>• 100 mg d'extrait de partie aérienne de passiflore</li> </ul> <p><b><u>Couche à Libération Prolongée :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,9 mg de mélatonine</li> <li>• 0,7 mg de vitamine B6</li> <li>• 160 mg d'extrait de partie aérienne d'eschsoltzia</li> </ul>	1 comprimé par jour, 1h avant le coucher
ARKOPHARMA	Gomme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,95 mg de mélatonine</li> </ul>	1 à 2 gommes avant le coucher

Arkorelax® Sommeil Gummies		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 47 mg d'extrait de feuille de mélisse</li> <li>• 12 mg d'extrait de partie aérienne d'eschsoltzia</li> <li>• 10 mg de poudre de fleur de tilleul</li> <li>• 0,7 mg de vitamine B6</li> </ul>	
ARKOPHARMA Arkorelax® Sommeil Mélatonine végétale	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine végétale (sur 107 mg de concentré d'extraits végétaux)</li> <li>• 250 mg d'extrait de partie aérienne de passiflore</li> <li>• 125 mg d'extrait d'organes souterrains de valériane</li> <li>• 50 mg d'extrait de cône de houblon</li> <li>• 38 mg d'extrait de feuille de mélisse</li> <li>• 13 mg d'extrait de partie aérienne d'eschsoltzia</li> </ul>	1 comprimé par jour, 30 minutes avant le coucher
AUDISTIM PHARMA Audistim® Jour/Nuit	Comprimé (deux compositions différentes : une pour le jour et une pour la nuit)	<p><b><u>Dans le comprimé pour la nuit :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1mg de mélatonine</li> <li>• 40mg de poudre d'eschsoltzia</li> <li>• 40mg d'extrait de ginkgo biloba</li> <li>• 37,5mg de magnésium</li> <li>• 80mg d'extrait de mélisse</li> <li>• 65mg de Tryptocétine® (=40mg de L-tryptophane + 25mg de Quercétine)</li> <li>• 10mg de zinc</li> </ul>	1 comprimé Jour le matin et 1 comprimé Nuit 30 à 60 minutes avant le coucher
BAUSCH ET LOMB C'Zen® Nuit Chronospray	Spray buccal	<p><b><u>Pour une pulvérisation :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 mg de mélatonine</li> </ul>	À prendre au coucher ou si réveil nocturne, ne pas dépasser 3 pulvérisations par jour
BAUSCH ET LOMB C'Zen® Nuit Mélatonine	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> </ul>	1 comprimé juste avant le coucher, libération prolongée pour une action de 6h
BAYER Euphytose Nuit®	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> <li>• 500 mg d'extrait de parties aériennes passiflore</li> </ul>	1 comprimé 30 à 60 minutes avant le coucher

BAYER Euphytose Nuit® Tisane	Sachet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> <li>• 490 mg de feuilles d'oranger amer</li> <li>• 490 mg de fleurs de tilleul argenté</li> <li>• 140 mg de capitules de matricaire camomille</li> <li>• 140 mg de feuilles de menthe poivrée</li> <li>• 140 mg de feuilles de sauge</li> </ul>	Faire infuser 1 sachet, le soir, dans 200 mL d'eau chaude (verser l'eau après avoir placé le sachet), attendre 3 à 5 minutes avant la prise.
BIOGARAN Noéréka® Sommeil	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1mg de mélatonine</li> <li>• 288mg d'extraits de feuilles de camomille</li> <li>• 10mg d'extraits de raisin et de fruit bleuete sauvage</li> <li>• 30mg d'extrait de stigmates de safran</li> <li>• 9,5mg de poudre de bractées de tilleul</li> </ul>	1 gélule au repas du soir
COOPER Mag2 Sommeil®	Comprimé bicouche + Comprimé de plantes	<p><b><u>Couche à Libération Immédiate :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,9 mg de mélatonine</li> <li>• 150 mg de magnésium</li> <li>• 2 mg de vit. B6</li> </ul> <p>Couche à Libération Prolongée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 150 mg de magnésium</li> </ul> <p><b><u>Comprimé de plantes :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 mg d'extrait de mélisse</li> <li>• 150 mg de valériane</li> <li>• 34 mg d'extrait de pavot de Californie</li> </ul>	1 comprimé de chaque 30 à 60 minutes avant le coucher
DAYANG® Sommeil mélatonine 1mg	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1mg de mélatonine</li> <li>• 150mg d'extrait de feuilles de mélisse</li> <li>• 56,25mg d'oxyde de magnésium</li> <li>• 150mg d'extrait de sommités de passiflore</li> <li>• 220mg de L-tryptophane</li> <li>• 100mg d'extrait de racine de valériane</li> <li>• 0,21mg de vit. B6</li> </ul>	1 comprimé au coucher
DAYANG®	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,9mg de mélatonine</li> <li>• 150mg d'extrait de feuilles de mélisse</li> <li>• 56,25mg d'oxyde de magnésium</li> </ul>	1 comprimé au coucher

Sommeil mélatonine 1,9mg		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 150mg d'extrait de sommités de passiflore</li> <li>• 220mg de L-tryptophane</li> <li>• 100mg d'extrait de racine de valériane</li> <li>• 0,21mg de vit. B6</li> </ul>	
DIELEN Nutrissime® LP	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,7mg de mélatonine</li> <li>• 56mg de magnésium marin Hypro-ri lag®</li> <li>• 225mg de peptides marins Gabolysat stress®</li> <li>• 200mg de L-tryptophane</li> <li>• 0,55mg de vit. B1</li> <li>• 0,7mg de vit. B2</li> <li>• 8mg de vit. B3</li> <li>• 6mg de vit. B5</li> <li>• 1,4mg de vit. B6</li> <li>• 0,2mg de vit. B9</li> <li>• 2,5µg de vit. B12</li> <li>• 5µg de vit. D3</li> <li>• 1,5mg de zinc</li> </ul>	1 comprimé 30 minutes avant le coucher
FORTÉ PHARMA Forté Nuit®	Comprimé bicouche	<p><b><u>Couche à Libération Immédiate :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,9 mg de mélatonine</li> </ul> <p><b><u>Couche à Libération Prolongée :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg de GABA</li> <li>• 100 mg d'extrait sec de passiflore</li> <li>• 50 mg d'extrait sec de pavot de Californie</li> <li>• 100 mg d'extrait sec de valériane</li> <li>• 16 mg de vit. B3</li> <li>• 1,4 mg de vit. B6</li> </ul>	1 comprimé 30 minutes avant le coucher, pendant 15 à 30 jours
GRANIONS Somdor+ Flash®	Comprimé sublinguale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,9 mg de mélatonine</li> <li>• 56,25 mg de magnésium</li> </ul>	1 comprimé sous la langue au coucher ou si réveil nocturne, renouvelable les jours suivant si nécessaire. Libération rapide en 2 minutes avec pic sanguin atteint en 10 minutes.

GRANIONS Somdor+® Mélatonine	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> <li>• 300 mg d'extrait d'aubépine</li> <li>• 125 mg d'extrait de passiflore</li> <li>• 84 mg d'extrait de houblon</li> <li>• 62,5 mg d'extrait de valériane</li> </ul>	1 comprimé, 30 minutes avant le coucher le premier jour. À renouveler si besoin les jours suivants.
HERBESAN® Mélatonine	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> </ul>	1 gélule avant le coucher. Ne pas dépasser 4 semaines consécutives sans avis médical.
HERBESAN Noctaphyt® 3	Comprimé tricouche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,8 mg de mélatonine* ;</li> <li>• 600 mg de valériane* (1<sup>ère</sup> couche) ;</li> <li>• 30 mg d'eschsoltzia* (2<sup>ème</sup> couche) ;</li> <li>• 900 mg de passiflore* (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> couche) ;</li> <li>• 210 mg d'aubépine* ;</li> <li>• 75 mg de mélisse* (3<sup>ème</sup> couche)</li> <li>• 171 mg de myrtille* (sur l'ensemble)</li> </ul> <p><i>*en équivalents en plantes sèches</i></p>	1 comprimé avant le coucher. Ne pas dépasser 4 semaines consécutives sans avis médical.
HERBESAN Noctaphyt® + mélatonine	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,8 mg de mélatonine</li> <li>• 112 mg de pétale de coquelicot</li> <li>• 100 mg d'extrait de racine de rhodiole</li> <li>• 1,4 mg de vit. B6</li> </ul>	1 gélule avant le coucher. Ne pas dépasser 4 semaines consécutives sans avis médical.
INELDEA Somnil®	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1mg de mélatonine</li> <li>• 60mg d'extrait d'eschsoltzia</li> <li>• 300mg* d'extrait de feuille de mélisse</li> <li>• 300mg* d'extrait de valériane</li> <li>• 150mg* d'extrait de passiflore</li> <li>• 100mg de L-Tryptophane</li> <li>• 2,8mg de vit. B6</li> </ul> <p><i>*en équivalents en plantes sèches</i></p>	1 gélule à prendre 30 minutes avant le coucher
IPRAD Chronodorm®	Comprimé à sucrer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> </ul>	Si difficultés d'endormissement : 1 comprimé à laisser fondre sous la langue, 30 minutes avant le coucher.

			Si décalage horaire : 1 comprimé à laisser fondre sous la langue, 30 minutes avant le coucher la veille du départ puis un comprimé 30 minutes avant le coucher le jour de l'arrivée ainsi que les jours suivants.
IPRAD Chronodorm® Double Action	Comprimé bi-couche	<b><u>1<sup>ère</sup> couche :</u></b> • 1,9 mg de mélatonine  <b><u>2<sup>ème</sup> couche :</u></b> • 120 mg d'extrait de racine de valériane • 80 mg d'extrait de sommités fleuries de passiflore • 50 mg d'extrait de parties aériennes de pavot jaune de Californie	1 comprimé le soir, 30 minutes avant le coucher
IPRAD Chronodorm® Flash	Spray	<b><u>Pour six pulvérisations :</u></b> • 1,9 mg de mélatonine • 300 mg d'hydrolat d'oranger • 9 mg d'extrait de camomille • 9 mg d'extrait de mélisse • 1,54 mg de vit. B6	<b>Si difficultés d'endormissement :</b> 4 à 6 pulvérisations sublinguales, 30 minutes avant le coucher  <b>Si décalage horaire :</b> 2 pulvérisations sublinguales la veille du départ, puis 2 le jour de l'arrivée ainsi que les jours suivants.
JOLLY JATEL Spasmine Nuit®	Comprimé	• 1,8 mg de mélatonine • 250 mg d'extrait de valériane • 250 mg d'extrait de passiflore	1 comprimé 30 minutes avant le coucher
LASHILÉ BEAUTY Good Night	Gomme	• 0,95mg de mélatonine • 33mg d'extrait de passiflore • 40mg de L-théanine • 30mg de tryptophane • 10mg d'extrait de valériane • 0,7mg de vit. B6 • 100µg de vit. B9	1 à 2 gommes, 1 à 2h avant le coucher (que ce soit pour des problèmes d'endormissement ou de décalage horaire)

LAVILAB Sommeil Ultra®	Stick liquide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> <li>• 1 g de glycine</li> <li>• 200 mg de L-théanine</li> <li>• 0,70 mg de vit. B6</li> <li>• 100 µg de vit. B9</li> <li>• 1,25 µg de vit. B12</li> <li>• 2 mg de Zinc</li> </ul>	1 stick par jour à boire juste avant le coucher
MAYOLY CHC Probiolog® Sommeil	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1mg de mélatonine</li> <li>• 3 milliards d'Unité Formant Colonie de Lactobacillus helveticus Rosell®-52 et de Bifidobacterium longum Rosell®-175</li> </ul>	1 gélule par jour, 30 à 60 minutes avant le coucher, pendant 14 jours
MAYOLY SPINDLER Megamag One® Nuit	Sachet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> <li>• 80 mg d'extrait sec de feuille de mélisse</li> <li>• 270 mg de magnésium</li> <li>• 60 mg d'extrait sec de capitule de camomille</li> </ul>	1 sachet par jour à diluer dans l'eau, 30 minutes avant le coucher
NATURACTIVE Sériane® Mélatonine	Stick poudre orodispersible	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> <li>• 100 mg d'extrait sec de griffonia simplicifolia</li> <li>• 2 mg de vit. B6</li> </ul>	1 stick orodispersible au moins 30 minutes avant le coucher
NHCO L-Noxéam®	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> <li>• 1105 mg de glycine</li> <li>• 118 mg de L-Ornithine</li> <li>• 60 mg de Magnésium</li> <li>• 120 mg de L-Théanine</li> <li>• 100 mg de L-Tryptophane</li> <li>• 17,6mg de vit. B3</li> <li>• 1,6 mg de vit. B6</li> <li>• 200 µg de vit. B9</li> <li>• 120 mg d'extrait de feuilles de mélisse</li> <li>• 90 mg d'extrait de racines de valériane</li> <li>• 90 mg de sommités de passiflore</li> </ul>	<p><b><u>Programme renouvelable de 3 semaines :</u></b></p> <p>- <b>En phase d'attaque :</b> prendre 3 gélules le soir, 30 minutes avant le coucher</p> <p>- <b>En phase de suivi la semaine suivante :</b> prendre 2 gélules le soir, 30 minutes avant le coucher</p>

NUTERGIA Ergystress Sommeil®	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 mg de poudre de jus de cerise dont 0,5 mg de mélatonine</li> <li>• 100 mg d'eschscholtzia*</li> <li>• 100 mg de passiflore*</li> <li>• 70 mg de magnésium</li> <li>• 3 mg de vit. B5</li> <li>• 0,7 mg de vit. B6</li> <li>• 100 µg de vit. B9</li> <li>• 1,25 µg de vit. B12</li> </ul> <p>* En équivalence plantes sèches</p>	2 gélules par jour, 30 minutes avant le coucher
NUTREOV Optinuit Flash®	Comprimé orodispersible	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> <li>• 2 mg d'extrait sec de fleur de tilleul</li> <li>• 1,4 mg de vit. B6</li> </ul>	<p><b>Si difficulté d'endormissement :</b> 1 comprimé par jour, 1h avant le coucher</p> <p><b>Si décalage horaire :</b> 1 comprimé par jour, juste avant le coucher, commencer le 1er jour du voyage puis poursuivre les jours suivants l'arrivée.</p>
NUTREOV Optinuit® Plus	Comprimé tri-couches	<p><b><u>1<sup>ère</sup> couche :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,9mg de mélatonine</li> <li>• 1,4mg de vit. B6</li> </ul> <p><b><u>2<sup>ème</sup> couche :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 320mg d'extrait sec de feuilles de mélisse</li> </ul> <p><b><u>3<sup>ème</sup> couche :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100mg d'extrait sec de sommités fleuries d'aubépines</li> <li>• 30mg d'extrait sec de sommités fleuries de ballote noire</li> <li>• 100mg d'extrait sec de racines de rhodiole rose</li> </ul>	1 comprimé 1h avant le coucher
NUTRINORD C sommeil®	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,8mg de mélatonine</li> </ul>	1 gélule 15 à 30 minutes avant le coucher

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 150mg de C curcumina® (= complexe de curcumine + pipérine + lécithine de tournesol)</li> <li>• 350mg d'extrait sec de racine de valériane</li> </ul>	
NUTRISANTÉ® Mélatonine Valériane	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1mg de mélatonine</li> <li>• 250mg de valériane</li> </ul>	<p><b>Si difficulté d'endormissement :</b> 1 gélule 30 minutes avant le coucher</p> <p><b>Si décalage horaire :</b> 1 gélule juste avant le coucher, commencer le 1er jour du voyage puis poursuivre les jours suivants l'arrivée.</p>
PHYTO-ACTIF X'TRA MAG' Sommeil®	Comprimé à croquer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,5 mg de mélatonine</li> <li>• 20 mg d'extrait d'asperule</li> <li>• 300 mg de magnésium</li> <li>• 1,4 mg de vit. B6</li> </ul>	1 comprimé à croquer le soir au cours du repas
PILEJE Chronobiane®	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine (libération rapide)</li> </ul>	<p><b>Si difficulté d'endormissement :</b> 1 comprimé par jour, 1h avant le coucher</p> <p><b>Si décalage horaire :</b> 0,5 à 1 comprimé par jour, juste avant le coucher, commencer le 1er jour du voyage puis poursuivre les jours suivants l'arrivée.</p>
PILEJE Chronobiane Immédiat®	Spray	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 500 µg de mélatonine</li> <li>• 4,9 mg d'extrait d'aubépine</li> </ul>	<p><b>Si difficulté d'endormissement :</b> 2 pulvérisations avant le coucher</p> <p><b>Si décalage horaire :</b> 1 à 2 pulvérisations avant le coucher, commencer le 1er jour du voyage puis poursuivre les jours suivants l'arrivée.</p>
PILEJE Chronobiane LP 1 mg®	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> <li>• 10 µg de vit. D3</li> <li>• 1,8 mg de vit. E</li> <li>• 150 mg de magnésium</li> </ul>	1 comprimé par jour, 1h avant le coucher

PILEJE Chronobiane LP 1,9mg®	Comprimé bi- couche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1<sup>ère</sup> couche</b> : 0,4 mg de mélatonine à Libération Rapide</li> <li>• <b>2<sup>ème</sup> couche</b> : 1,5 mg de mélatonine à Libération Prolongée</li> </ul>	1 comprimé par jour, 1h avant le coucher
PILEJE Chronobiane Protect LD 1,9mg®	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,9 mg de mélatonine</li> <li>• 200 mg d'extrait de mélisse</li> <li>• 10 mg de Zinc</li> </ul>	1 comprimé par jour, au coucher (mélatonine à libération différée, pic atteint environ 5h après la prise)
SANOFI Novanuit® Triple Action	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> <li>• 340 mg d'extrait de passiflore</li> <li>• 8,4 mg d'extrait de pavot de Californie</li> <li>• 81 mg d'extrait de feuilles de mélisse</li> <li>• 0,42 mg de vit. B6</li> </ul>	1 comprimé par jour, avant le coucher
SANTÉ VERTE Somniphyt® GO 1,9mg	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,9mg de mélatonine</li> </ul>	1 comprimé 30 minutes avant le coucher
SANTÉ VERTE Somniphyt® Spray buccal	Spray buccal	<p><b><u>Dans trois pulvérisations :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1mg de mélatonine</li> <li>• 74mg d'extrait aqueux de pétales de coquelicot</li> <li>• 294mg d'extrait aqueux de feuilles de mélisse</li> <li>• 14mg d'extrait hydro-alcoolique de feuilles de mélisse</li> <li>• 1,4mg de vit. B6</li> </ul>	3 pulvérisations buccales 30 minutes avant le coucher
SANTÉ VERTE Somniphyt® Total Nuit* 1mg	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> <li>• 13mg d'extrait sec de parties aériennes d'eschscholtzia</li> <li>• 100mg d'extrait sec de graines de griffonia</li> <li>• 100mg d'extrait sec d'écorce de magnolia</li> <li>• 50mg d'extrait sec de racines de valériane</li> <li>• 30mg de L-glutamine</li> <li>• 40mg de L-théanine</li> <li>• 30mg de L-tryptophane</li> <li>• 1mg de vit. B6</li> </ul>	1 comprimé 30 minutes avant le coucher
SANTÉ VERTE	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,9mg de mélatonine</li> <li>• 150mg d'extrait sec de parties aériennes de passiflore</li> </ul>	1 comprimé 30 minutes avant le coucher

Somniphyt® Total Nuit* LP 1,9mg		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100mg d'extrait sec de racines de valériane</li> <li>• 100mg de pavot de Californie</li> </ul>	
SID NUTRITION® Spray mélatonine	Spray buccal	<p><b><u>Pour trois pulvérisations :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,8mg de mélatonine</li> <li>• 6,25mg d'extrait de feuille de mélisse</li> <li>• 439mg d'hydrolat de fleur d'oranger</li> <li>• 0,165mg de vit. B1</li> <li>• 0,21mg de vit. B6</li> </ul>	3 pulvérisations buccales 15 à 30 minutes avant le coucher
SOLGAR Mélatonine®	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg de mélatonine</li> </ul>	<p><b>Si difficultés d'endormissement :</b> 1 comprimé juste avant le coucher.</p> <p><b>Si décalage horaire :</b> 1 comprimé avant le coucher le premier jour du voyage puis un comprimé ainsi que les jours suivants.</p>
SOLGAR Mélatonine Complexe®	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,9 mg de mélatonine</li> <li>• 100 mg de L-Théanine</li> </ul>	<p><b>Si difficultés d'endormissement :</b> 1 comprimé juste avant le coucher.</p> <p><b>Si décalage horaire :</b> 1 comprimé avant le coucher le premier jour du voyage puis un comprimé ainsi que les jours suivants.</p>
SOLGAR Mélatonine Liquide®	Solution buvable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,4 mg de mélatonine par goutte</li> </ul>	4 gouttes (soit 1,6 mg) avant le coucher
SOLGAR Super Mélatonine®	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,9 mg de mélatonine</li> </ul>	<p><b>Si difficultés d'endormissement :</b> 1 comprimé juste avant le coucher.</p> <p><b>Si décalage horaire :</b></p>

			1 comprimé avant le coucher le premier jour du voyage puis un comprimé ainsi que les jours suivants.
SUPERDIET Mélatonine®	Gélule	• 1 mg de mélatonine	<b><u>Si difficultés d'endormissement :</u></b> 1 comprimé juste avant le coucher.  <b><u>Si décalage horaire :</u></b> 1 comprimé avant le coucher le premier jour du voyage puis un comprimé ainsi que les jours suivants. Ne pas dépasser 4 semaines consécutives sans avis médical.
VALDISPERT® Mélatonine 1mg	Comprimé orodispersible	• 1mg de mélatonine	1 comprimé à laisser fondre sous la langue 30 minutes avant le coucher
VALDISPERT® Mélatonine 1,5mg	Comprimé	• 1,5mg de mélatonine	1 comprimé à prendre 30 minutes avant le coucher
VALDISPERT® Mélatonine 1,9mg	Comprimé orodispersible	• 1,9mg de mélatonine	1 comprimé à laisser fondre sous la langue 30 minutes avant le coucher
VALDISPERT® Mélatonine 1mg 4 Actions	Capsule	• 1mg de mélatonine • 50mg d'huile essentielle de lavande • 50mg d'extrait d'eschsoltzia	1 capsule à prendre 30 minutes avant le coucher
VALDISPERT® Mélatonine 1,9mg 4 Actions	Capsule	• 1,9mg de mélatonine • 50mg d'huile essentielle de lavande • 50mg d'extrait d'eschsoltzia	1 capsule à prendre 30 minutes avant le coucher
VALDISPERT® Mélatonine 1mg + Magnésium et vit. B6	Comprimé	• 1mg de mélatonine • 813mg de citrate de magnésium dont 94mg de magnésium élémentaire • 1,4mg de vit. B6 • 10mg de zinc	1 comprimé à prendre 30 minutes avant le coucher

VALDISPERT® Mélatonine Végétale 100% Naturelle 1,9mg	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,9mg de mélatonine végétale retrouvée dans 190mg d'un complexe végétal d'extraits concentrés de chlorelle, luzerne et de riz</li> </ul>	1 comprimé à prendre 30 minutes avant le coucher
VALDISPERT® Sommeil Naturel	Gommes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,9 mg de mélatonine</li> <li>• 80 mg d'extrait de mélisse</li> </ul>	1 gomme à prendre 30 minutes avant le coucher
VICKS (PROCTER & GAMBLE) ZzzQuil®	Gommes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1mg de mélatonine</li> <li>• 10mg d'extrait de fleurs de camomille</li> <li>• 10mg d'extrait de fleurs de lavande</li> <li>• 30mg d'extrait de racine de valériane</li> <li>• 1,4mg de vit. B6</li> </ul>	1 gomme 30 minutes avant le coucher

## Annexe 3 : Actions de la mélatonine dans le cancer du sein, de la prostate et de l'ovaire(95)

Tableau 1

Association des niveaux de lumière la nuit (LAN) et de mélatonine avec les différents types de cancer; les actions de la mélatonine sur la synthèse, la prolifération, l'apoptose, le cycle cellulaire, l'invasion et les effets synergiques des hormones sexuelles avec d'autres molécules dans différents cancers; oui<sup>1</sup>; décrit dans un seul rapport; oui<sup>2</sup>; au moins une étude contradictoire.

	LAN et risque de cancer	Taux de mélatonine et risque de cancer	Synthèse des hormones sexuelles	Antiprolifération	Apoptose	Cycle cellulaire	Antiangiogenèse	Invasion	Actions synergiques
Sein	Association	Association inverse	Inhibition	Oui	Oui	Délat G <sub>0</sub> -G <sub>1</sub>	Oui	Oui	Oui
Prostate	Association	Association inverse	Inhibition	Oui	Oui	Délat G <sub>0</sub> -G <sub>1</sub>	Oui	Non décrit	Oui <sup>1</sup>
Ovaire	Pas d'association	Non décrit	Non testé	Oui <sup>2</sup>	Oui	Accumulation en G <sub>1</sub>	Non décrit	Oui	Oui

Tableau 2

La mélatonine a régulé à la hausse et/ou activé des cibles moléculaires dans le cancer du sein, de la prostate et de l'ovaire.

	Synthèse des hormones sexuelles	Antiprolifération	Apoptose	Cycle cellulaire	Antiangiogenèse	Invasion-métastases
Cancer du sein	HNE	p53, p21	p53, p21, caspase3, caspase7, caspase9, PARR, Bax, Bad, TGFb-1	p53, p21	Égalité-2	E-cadhérine, bêta1-intégrine, ROCK, cadhérine13, GSK3β,
Cancer de la prostate		p53, p21, Kip1, IGFBP3, Per2, Horloge, pAKT	p53, p21, Kip1, JNK, p38, PKC, caspase3, caspase8, caspase9, TGFb-1, PARR, Bax	p53,	miRNA3195, miRNA374b, HIF-1	
Cancer de l'ovaire		p53,	p53, caspase3, Bax, PARR	p53,		FABP, ATP5F1B, HSP10

**Tableau 3**

La mélatonine a régulé à la baisse et / ou inhibé les cibles moléculaires dans le cancer du sein, de la prostate et des ovaires. 1 : effet indirect sur la synthèse de l'oestradiol dans les adipocytes.

	<b>Synthèse de stéroïdes sexuels dans les gonades ou les tissus tumoraux</b>	<b>Antiprolifération</b>	<b>Apoptose</b>	<b>Cycle cellulaire</b>	<b>Antiangiogenèse</b>	<b>Invasion-métastases</b>
Cancer du sein	STS, 17 $\beta$ -HSD1, aromatasase, (IL-6, IL-11, <i>TNF-<math>\alpha</math></i> ) <sup>1</sup>	MUC1, GATA3, c-myc, TGF $\alpha$ , ER $\alpha$ , cycline D1, COX-2, AKT, PI3K, p300, <i>NF-<math>\kappa</math>B</i>	<i>NF-<math>\kappa</math>B</i> , Bcl-2, RAD51, DNA-PKcs, COX-2, AKT, PI3K, <i>NF-<math>\kappa</math>B</i> p300,	Cycline D1	VEGF, ANG-1, ANG-2	p38, MMP-2, MMP-9, PAKT, OCT4, Ncadherin, vimentin, RSK, <i><math>\beta</math>-caténine</i>
Cancer de la prostate	SCAR, cytochrome P450SCC, 3 $\beta$ -HSD, GATA-4, SF-1	AR, Sirt1, KLK2, KLK3, IGF1R, Ki-67, PCNA, Bnall, NF-Kb	NF-KB, Bcl-2, survivine	Cycline D1	VEGF, HIF-1, HIF2, p70S6K, RPS6	KLK2, KLK3
Cancer de l'ovaire	Sécrétion d'estradiol stimulée/inhibée selon le modèle	p38, pAKT, Her-2, mTOR, MyD88, $\beta$ <i>interféron</i> , pERK, p90RSK, pHSP27, IRRF3, Ki-67	NF-kB, TLR4, <i>IKK-<math>\alpha</math></i> , TRIF, Bcl-2, survivin	CDK2, CDK4	VEGF, VEGFR2	MyD88, TRAF6, <i>IKK-<math>\alpha</math></i> , $\beta$ <i>interféron</i> , ZEB1, ZEB2, escargot, vimentine

## Annexe 4 : Essais cliniques avec la mélatonine dans les maladies cardiaques(96)

Maladie cible, Référence	Objectif	Phase d'étude	Conception de l'étude	Dosage de la mélatonine	Résultats
Infarctus du myocarde	Complément de mélatonine dans l'infarctus aigu myocardial traité par angioplastie (MARIA)/NCT00640094	2	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	Mélatonine intraveineuse et intracoronaire au cours de l'intervention coronarienne percutanée primaire (ICPP).	Négatif : la mélatonine chez les patients atteints de STEMI n'a pas été associée à une réduction de la taille de l'infarctus et a un effet défavorable sur les volumes ventriculaires et l'évolution de la FEVG
Infarctus du myocarde st-elevation (STEMI)	Post hoc de l'étude MARIA/NCT00640094	2	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo		Positif : la mélatonine chez les patients atteints de STEMI qui se sont présentés tôt après l'apparition des symptômes a été associée à une réduction significative de la taille de l'infarctus après une IPCp
Pontage aortocoronarien	Efficacité de la mélatonine dans la réduction des lésions de reperfusion précoce et du stress oxydatif aigu chez les patients subissant un pontage aortocoronarien (PAC).	2	Essai randomisé, ouvert et contrôlé par placebo		Positif: la mélatonine a considérablement réduit les lésions cardiaques liées au PAC et le stress oxydatif.

Maladie cible, Référence	Objectif	Phase d'étude	Conception de l'étude	Dosage de la mélatonine	Résultats
Infarctus du myocarde ST-Elevation (STEMI)	Étudier si l'administration de mélatonine pendant la reperfusion aiguë du myocarde améliore le sauvetage myocardique évalué par imagerie par résonance magnétique cardiaque (CMR) chez les patients atteints de STEMI	2	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	Mélatonine intracoronaire ou intraveineuse (total 50 mg)	Négatif: la mélatonine n'a pas amélioré l'indice de récupération du myocarde.
Réparation élective de l'anévrisme de l'aorte abdominale	Étudier l'effet du traitement périopératoire à la mélatonine sur la morbidité cardiaque clinique et les marqueurs de l'ischémie myocardique chez les patients subissant une chirurgie élective pour l'anévrisme de l'aorte abdominale		Essai clinique randomisé, contrôlé par placebo	Perfusion sur une période de 2 heures soit, 50 mg de mélatonine ou placebo peropératoire, et 10 mg de mélatonine ou placebo par voie orale, les trois premières nuits après la chirurgie.	Positif: La mélatonine a diminué la morbidité cardiaque clinique et l'apparition d'ischémie myocardique après réparation de l'anévrisme de l'aorte abdominale.
Syndrome de tachycardie posturale (POTS)	Testé l'hypothèse que la mélatonine atténuerait la tachycardie et améliorerait la charge des symptômes chez les patients atteints de POTS.	2	Essai croisé randomisé, à simple insu	Mélatonine 3 mg par voie orale et placebo, les matins séparés, dans un plan croisé randomisé	Négatif : Il n'y avait pas de différence significative dans la réduction de la pression artérielle systolique entre la mélatonine et le placebo, que ce soit debout ou assis. La charge symptomatique n'a pas été améliorée avec la mélatonine par rapport au placebo.

Maladie cible, Référence	Objectif	Phase d'étude	Conception de l'étude	Dosage de la mélatonine	Résultats
Chirurgie de pontage aortocoronarien (PAC)	Étudier les effets de l'activité du facteur 2 (Nrf2) lié à l'érythroïde nucléaire de Melatonin chez les patients subissant une chirurgie CABG	2	Essai randomisé en triple aveugle contrôlé par placebo	10 mg de mélatonine par voie orale (groupe Mélatonine, n = 15) ou placebo (groupe placebo, n = 15) avant de dormir pendant 1 mois avant la chirurgie	Positif: Augmentation par la mélatonine de l'activité du facteur 2 lié à l'érythroïde nucléaire 2 (Nrf2) chez les patients subissant une chirurgie CABG.
Activité de coagulation sanguine	Déterminer si l'administration orale de mélatonine est associée à une diminution des taux plasmatiques de mesures hémostatiques procoagulantes	2	Essai randomisé, contrôlé par placebo et à simple insu	3 mg de mélatonine orale ou de placebo, et une heure plus tard, les niveaux de mélatonine, de fibrinogène et de dimère D ainsi que les activités du facteur VII de coagulation (FVII:C) et VIII (FVIII:C) ont été mesurés dans le plasma	Positif: des niveaux plus faibles des mesures de coagulation FVIII: C et fibrinogène une heure après la prise orale d'une dose unique de 3 mg de mélatonine par rapport au médicament placebo. Implications potentielles suggérées pour l'utilisation de la mélatonine comme agent thérapeutique chez les patients à risque d'événements athérombotiques tels que les patients atteints de coronaropathie ou d'hypertension systémique



### SIGNES D'ORIENTATION ORGANIQUE

- Avez-vous des douleurs qui vous réveillent ou qui vous empêchent de dormir ?
- Ronflez-vous et/ou avez-vous une respiration bruyante en dormant ?
- Votre entourage as-t-il noté des arrêts respiratoires au cours du sommeil ?
- Avez-vous parfois l'impression d'étouffer en dormant ?
- Vous levez-vous plus de 2 fois pour uriner en cours de nuit ?
- Avez-vous mal à la tête au réveil ?
- Avez-vous des troubles de la sexualité ?
  
- Votre partenaire se plaint-il de recevoir des « coups de pieds » tout au long de la nuit ?
- Au moment du coucher ou en cas d'éveil, avez-vous un besoin urgent de bouger les jambes souvent associé à des sensations inconfortables et désagréables.
- Ces troubles apparaissent ou s'aggravent au repos ou en inactivité (position allongée ou assise)
- Soulagement partiel ou total lors des mouvements (marche, étirement)
- Apparition ou aggravation le soir ou la nuit.
  
- Avez-vous parfois l'impression d'être « paralysé » lorsque vous sortez de votre sommeil ou lorsque vous vous endormez ?
- Vous arrive-t-il d'avoir une chute de la tête, d'un membre ou de tout votre corps, vous conduisant à des maladroites ou à des chutes ?  
Si oui, est-ce provoqué par une émotion ?
- Avez-vous parfois l'impression d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, au moment du coucher ou en cas de fatigue dans la journée (comme un rêve ou un cauchemar éveillé) ?

### VOS HABITUDES DE VIE

- Êtes vous fumeur ?  oui, nombre de cigarettes par jour : .....
- Buvez-vous  du café  du thé ?  oui, nombre de tasses par jour : .....
- Buvez-vous de l'alcool vin ?  oui, nombre de verres par jour : .....
- Consommez-vous de la drogue ?  cannabis  cocaïne  autres :
- Pratiquez-vous une activité sportive ?  jamais  occasionnel  régulier  intensif

### État de Santé

- Prise du poids récent ? Si oui, en combien de temps ?.....mois, nombre de kilos pris : ....
- Vous avez un traitement anti-dépresseur
- Vous avez eu un traitement antidépresseur ou fait une dépression

Avez-vous :

- de l'hypertension
- des troubles cardiaques
- des troubles respiratoires
- des troubles neurologiques
- des problèmes thyroïdiens
- ménopausée (pour les femmes)
- Êtes-vous suivi pour une autre maladie :

## Annexe 6 : Index de sévérité de l'insomnie

(téléchargeable à l'adresse suivante : <http://www.tcci.fr/questionnaires-sommeil-insomnie/>)

### INDEX DE SEVERITE DE L'INSOMNIE

Nom :

Date :

Encerclez le chiffre correspondant à chacune des questions.

1 - Merci d'estimer la **SEVERITE** actuelle de vos difficultés de sommeil :

a. Difficultés à s'endormir :

Aucun      Léger      Moyen      Très      Extrême  
0            1            2            3            4

b. Réveils nocturnes fréquents ou prolongés :

Aucun      Léger      Moyen      Très      Extrême  
0            1            2            3            4

c. Problème de réveils trop tôt le matin

Aucun      Léger      Moyen      Très      Extrême  
0            1            2            3            4

2 - Jusqu'à quel point êtes-vous **INSATISFAIT/ SATISFAIT** de votre sommeil actuel

Très satisfait      Modérément satisfait      Très insatisfait  
0            1            2            3            4

3 - Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil **INTERFERENT** avec votre fonctionnement quotidien (par exemple fatigue, concentration, mémoire, humeur...)

Aucun      Léger      Moyen      Très      Extrême  
0            1            2            3            4

4 - A quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont **APPARENTES** pour les autres en terme de détérioration de la qualité de votre vie ?

Aucun      Léger      Moyen      Très      Extrême  
0            1            2            3            4

5 - Jusqu'à quel point êtes-vous **INQUIET(E)/ PREOCUPE(E)** à propos de vos difficultés de sommeil ?

Aucun      Léger      Moyen      Très      Extrême  
0            1            2            3            4

6 - Jusqu'à quel point croyez-vous que les facteurs suivants contribuent à vos difficultés de sommeil ?

	Aucun	Léger	Moyen	Très	Extrême
Perturbations cognitives (Pensées qui tournent dans la tête pendant la nuit)	0	1	2	3	4
Perturbations somatiques (tension musculaire, douleur)	0	1	2	3	4
Mauvaises habitudes de sommeil	0	1	2	3	4
Processus naturel de vieillissement	0	1	2	3	4
Stress	0	1	2	3	4

7 - Après une **MAUVAISE NUIT DE SOMMEIL**, quelles difficultés suivantes éprouvez-vous le lendemain ? Veuillez indiquer à quelle intensité vous éprouvez ces difficultés

	Aucun	Léger	Moyen	Très	Extrême
Fatigue pendant le jour (fatigué(e), épuisé(e), exténué(e), endormi(e), etc...)	0	1	2	3	4
Difficultés à fonctionner (diminution de la performance au travail/ routine quotidienne, difficultés à se concentrer, problèmes de mémoire, etc..)	0	1	2	3	4
Problème d'humeur (irritable tendu (e), nerveux, déprimé(e), anxieux(se), maussade, hostile, en colère, confus(e), etc...)	0	1	2	3	4
Autres (spécifiez, svp)	0	1	2	3	4

## Annexe 7 : Échelle de somnolence d'Epworth (téléchargeable sur le site [www.reseau-mophee.fr](http://www.reseau-mophee.fr))

Nom : ..... Prénom : .....

Date : .....

### ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

**Consigne de passation :**

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant le chiffre le plus approprié pour chaque situation :

- 0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir
- 1 = faible chance de s'endormir
- 2 = chance moyenne de s'endormir
- 3 = forte chance de s'endormir

Situation	Chance de s'endormir			
Assis en train de lire	0	1	2	3
En train de regarder la télévision	0	1	2	3
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0	1	2	3
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0	1	2	3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0	1	2	3
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0	1	2	3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0	1	2	3

**TOTAL :**

## Annexe 8 : Échelle de matinalité-vespéralité MEQ-SA (téléchargeable sur le site [www.cet.org](http://www.cet.org))

### QUESTIONNAIRE DE CHRONOTYPE (révisé)

Nom : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Pour chacune des questions, encerclez le nombre qui correspond à la réponse la plus appropriée. Répondez en vous basant sur ce que vous avez ressenti au cours des dernières semaines.

1. Si vous étiez entièrement libre de planifier votre journée, à quelle heure *environ* vous leveriez-vous?
  - 5 05h00 – 06h30
  - 4 06h30 – 07h45
  - 3 07h45 – 09h45
  - 2 09h45 – 11h00
  - 1 11h00 – 12h00
  
2. Si vous étiez entièrement libre de planifier votre soirée, à quelle heure *environ* vous coucheriez-vous?
  - 5 20h00 – 21h00
  - 4 21h00 – 22h15
  - 3 22h15 – 00h30
  - 2 00h30 – 01h45
  - 1 01h45 – 03h00
  
3. Lorsque vous devez vous lever à une heure spécifique le matin, à quel point dépendez-vous d'un réveille-matin pour vous réveiller ?
  - 4 Pas du tout dépendant(e)
  - 3 Un peu dépendant(e)
  - 2 Assez dépendant(e)
  - 1 Très dépendant(e)
  
4. Comment trouvez-vous le fait de vous lever le matin (quand vous n'êtes pas réveillé(e) subitement) ?
  - 1 Très difficile
  - 2 Assez difficile
  - 3 Assez facile
  - 4 Très facile
  
5. Comment vous sentez-vous durant la première demi-heure suivant votre réveil le matin ?
  - 1 Pas du tout alerte
  - 2 Pas très alerte
  - 3 Assez alerte
  - 4 Très alerte

## QUESTIONNAIRE DE CHRONOTYPE

6. Comment est votre appétit durant la première demi-heure suivant votre réveil ?
- 1 Très pauvre
  - 2 Plutôt pauvre
  - 3 Plutôt bon
  - 4 Très bon
7. Durant la première demi-heure suivant votre réveil le matin, comment vous sentez-vous?
- 1 Très fatigué(e)
  - 2 Plutôt fatigué(e)
  - 3 Plutôt reposé(e)
  - 4 Très reposé(e)
8. Lorsque vous n'avez aucun engagement le lendemain, à quelle heure vous couchez-vous par rapport à votre heure habituelle de coucher?
- 4 Rarement ou jamais plus tard
  - 3 Moins d'une heure plus tard
  - 2 1 à 2 heures plus tard
  - 1 Plus de 2 heures plus tard
9. Vous avez décidé de faire du sport 2 fois par semaine avec un(e) ami(e) qui est disponible uniquement entre 7h00 et 8h00 le matin. En ne tenant compte que de la façon dont vous vous sentez à cette heure de la journée, comment seront vos performances?
- 4 Je serai en bonne forme
  - 3 Je serai raisonnablement en forme
  - 2 Je trouverai cela difficile
  - 1 Je trouverai cela très difficile
10. Dans la soirée, à quelle heure *environ* vous sentez-vous fatigué et éprouvez-vous le besoin de dormir?
- 5 20h00 – 21h00
  - 4 21h00 – 22h15
  - 3 22h15 – 00h45
  - 2 00h45 – 02h00
  - 1 02h00 – 03h00

## QUESTIONNAIRE DE CHRONOTYPE

11. Vous voulez atteindre votre meilleure performance dans un test qui, vous le savez, sera mentalement très exigeant et durera 2 heures. Vous êtes entièrement libre de planifier votre journée. En ne tenant compte que de la façon dont vous vous sentez à cette heure de la journée, à quelle heure choisirez-vous de faire le test?
- 6 08h00-10h00
  - 4 11h00-13h00
  - 2 15h00-17h00
  - 0 19h00-21h00
12. Si vous allez vous coucher à 23h00, à quel point vous sentirez-vous fatigué(e)?
- 0 Pas du tout fatigué(e)
  - 2 Un peu fatigué(e)
  - 3 Assez fatigué(e)
  - 5 Très fatigué(e)
13. Si vous vous couchez quelques heures plus tard que d'habitude et que vous n'avez aucune obligation le lendemain matin, quel scénario vous semble le plus probable?
- 4 Je me réveillerai à l'heure habituelle mais je ne me rendormirai pas
  - 3 Je me réveillerai à l'heure habituelle et je sommeillerai légèrement par la suite
  - 2 Je me réveillerai à l'heure habituelle mais je me rendormirai ensuite
  - 1 Je me réveillerai plus tard que d'habitude
14. Vous devez rester réveillé(e) entre 4h00 et 6h00 du matin pour une garde de nuit et vous n'avez aucun engagement pour le lendemain. Lequel des choix suivants vous conviendrait le plus?
- 1 Je n'irais pas me coucher avant que la garde soit terminée
  - 2 Je ferais une sieste avant la garde et dormirai après
  - 3 Je dormirais principalement avant la garde et je ferai une sieste après
  - 4 Je dormirais seulement avant la garde
15. Vous devez faire 2 heures de travail physique intense et vous êtes entièrement libre de planifier votre journée. En ne tenant compte que de la façon dont vous vous sentez à cette heure de la journée, laquelle des périodes suivantes choisirez-vous pour le faire?
- 4 08h00 – 10h00
  - 3 11h00 – 13h00
  - 2 15h00 – 17h00
  - 1 19h00 – 21h00

## QUESTIONNAIRE DE CHRONOTYPE

16. Vous avez décidé de faire du sport 2 fois par semaine avec un(e) ami(e) qui est disponible uniquement entre 22h00 et 23h00 le soir. En ne tenant compte que de la façon dont vous vous sentez à cette heure de la journée, comment seront vos performances?
- 1 Je serai en bonne forme
  - 2 Je serai raisonnablement en forme
  - 3 Je trouverai cela difficile
  - 4 Je trouverai cela très difficile
17. Supposons que vous puissiez choisir vos propres heures de travail, que vous travailliez cinq heures par jour (en incluant les pauses) et que votre travail est intéressant et payé en fonction de votre rendement. Vers quelle heure *environ* choisiriez-vous de commencer à travailler?
- 5 5 heures commençant entre 04h00 – 08h00
  - 4 5 heures commençant entre 08h00 – 09h00
  - 3 5 heures commençant entre 09h00 – 14h00
  - 2 5 heures commençant entre 14h00 – 17h00
  - 1 5 heures commençant entre 17h00 – 04h00
18. À quelle heure *environ* vous sentez-vous dans votre meilleure forme?
- 5 05h00 – 08h00
  - 4 08h00 – 10h00
  - 3 10h00 – 17h00
  - 2 17h00 – 22h00
  - 1 22h00 – 05h00
19. On parle de gens "du matin" (ou "lève-tôt") et de gens "du soir" (ou "couche-tard"). Dans quelle catégorie vous situez-vous?
- 6 Nettement parmi les "gens du matin"
  - 4 Plutôt parmi les "gens du matin" que parmi les "gens du soir"
  - 2 Plutôt parmi les "gens du soir" que parmi les "gens du matin"
  - 0 Nettement parmi les "gens du soir"

\_\_\_ : Total des points des 19 questions

## QUESTIONNAIRE DE CHRONOTYPE (révisé)

### INTERPRÉTATION ET UTILISATION DES RÉSULTATS DE VOTRE CHRONOTYPE

Ce questionnaire contient 19 questions cotées. D'abord, additionnez les points que vous avez encerclés et indiquez ensuite le résultat obtenu dans le carré ci-dessous:

Les résultats peuvent varier entre 16 et 86. Les résultats inférieurs à 41 correspondent à des "couche-tard." Les résultats supérieurs à 59 correspondent aux "lève-tôt." Les résultats entre 42 et 58 correspondent à des types "intermédiaires."

16-30	31-41	42-58	59-69	70-86
nettement "couche-tard"	modérément "couche-tard"	intermédiaire	modérément "lève-tôt "	nettement "lève-tôt "

Parfois, les gens éprouvent des difficultés pour remplir le questionnaire. Par exemple, il est difficile de répondre à certaines questions lorsqu'on travaille selon des horaires en rotation, lorsqu'on ne travaille pas ou si l'on se couche à des heures inhabituelles. Les réponses peuvent être influencées par la maladie ou la prise de médicaments. *Si vous n'êtes pas sûr (e) de vos réponses, vous ne devriez pas non plus vous fier aux conseils ci-dessous.*

Afin de faire une vérification, demandez-vous si votre résultat de chronotype correspond à peu près aux heures d'endormissement et de réveil détaillées ci-dessous:

Résultats	16-30	31-41	42-58	59-69	70-86
Endormissement	02h00-03h00	00h45-02h00	22h45-00h45	21h30-22h45	21h00-21h30
Réveil	10h00-11h30	08h30-10h00	06h30-08h30	05h00-06h30	04h00-05h00

Si vous vous couchez habituellement avant 21h00 ou après 3h00 du matin, ou si vous vous réveillez avant 4h00 ou après 11h30, vous devriez consulter un professionnel en luminothérapie pour entreprendre un traitement de manière efficace.

Nous utilisons le résultat du chronotype pour améliorer l'effet antidépresseur de la luminothérapie. Même si la plupart des gens ressentent une bonne réponse antidépressive grâce à la luminothérapie quand ils s'exposent à une session quotidienne de 30 minutes à 10 000 lux (*voir les recommandations sur le site [www.cet.org](http://www.cet.org)*), la plupart du temps, ce traitement ne donnera pas la meilleure réponse possible. Si votre horloge interne est décalée par rapport à l'heure réelle (décalage mesuré indirectement par votre résultat de chronotype), le moment de la luminothérapie a besoin d'être adapté.

Le tableau ci-dessous présente les heures recommandées pour débiter la luminothérapie selon un large intervalle de résultats pour le chronotype. Si votre résultat se situe en dehors de cette fourchette (que ce soit très bas ou très haut), nous vous recommandons de consulter un professionnel en luminothérapie pour entreprendre un traitement de manière efficace.

## QUESTIONNAIRE DE CHRONOTYPE

Résultats Chronotype	Début du traitement de luminothérapie (le traitement doit durer 30 minutes)
23-26	08h15
27-30	08h00
31-34	07h45
35-38	07h30
39-41	07h15
42-45	07h00
46-49	06h45
50-53	06h30
54-57	06h15
58-61	06h00
62-65	05h45
66-68	05h30
69-72	05h15
73-76	05h00

Si vous dormez habituellement plus de 7 heures par nuit, vous devrez vous réveiller plus tôt que d'habitude afin de vous permettre d'atteindre l'effet recherché - mais vous devriez vous sentir mieux en agissant ainsi. Certaines personnes compensent ce manque de sommeil en se couchant plus tôt, alors que d'autres se sentent bien, même si elles dorment moins. Si vous dormez habituellement moins de 7 heures par nuit, vous pourrez continuer de vous réveiller à la même heure. Si vous vous réveillez systématiquement 30 minutes avant le début de votre session, vous devriez la reporter à plus tard. Nous vous conseillons d'éviter de recevoir le traitement plus tôt que ce qui est recommandé. Cependant, s'il vous arrive de ne pas vous réveiller à temps, il vaut mieux recevoir le traitement plus tard que de le manquer complètement.

Notre recommandation peut être un inconvénient pour arriver à temps au travail pour les "couche-tard" – par exemple 08h00 pour un chronotype de 30. Toutefois, le fait de recevoir le traitement plus tôt ne les aidera pas. Cependant, une fois qu'ils auront noté une amélioration à l'heure recommandée, ils pourront avancer leur traitement de 15 minutes, chaque jour, petit à petit, pour permettre à leur horloge biologique de se synchroniser avec leur cycle sommeil-veille recherché et leurs horaires de travail.

Les conseils personnalisés que nous donnons ici sont basés sur une importante étude clinique menée au Centre Médical de l'Université Columbia de New York, impliquant des patients souffrant de dépression saisonnière. Les patients ayant reçu leur traitement trop tard le matin n'ont bénéficié que de la moitié des avantages ressentis par les patients qui, eux, ont à peu près suivi l'horaire conseillé. Ces directives ne s'appliquent pas que dans la dépression saisonnière, mais aussi dans les dépressions non saisonnières, la réduction de l'insomnie d'endormissement et de l'envie de trop dormir le matin.

Nos conseils sont *d'ordre général* pour les nouveaux utilisateurs de la luminothérapie. Plusieurs facteurs individuels peuvent nécessiter différents horaires ou différentes administrations de luminothérapie (intensité, durée). *Toute personne souffrant de dépression devrait utiliser la luminothérapie seulement sous la surveillance et les conseils d'un professionnel.*

*Référence:* Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectrums*, 2005;10:647-663. (Téléchargeable à [www.cet.org](http://www.cet.org))

Copyright © 2008, Center for Environmental Therapeutics

## Annexe 9 : Exemple de plan de TCCI (122)

(téléchargeable sur [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rpc\\_sftg\\_insomnie\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf))

### 1. Plan d'un traitement cognitivo-comportemental

(d'après Vallières A, Guay B et Morin C, Le Médecin du Québec, 2004, 39 (10) : 85-96)

Séances	Activités
1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Survol du programme</li><li>▪ Renseignements sur le sommeil (stades)</li><li>▪ Qu'est-ce que l'insomnie</li><li>▪ Histoire naturelle de l'insomnie</li><li>▪ Auto-enregistrement et principes d'autogestion</li><li>▪ Restriction du temps passé au lit</li></ul>
2	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Révision des modèles d'insomnie</li><li>▪ Modèle conceptuel de l'insomnie</li><li>▪ Explication du traitement comportemental</li><li>▪ Méthodes comportementales</li><li>▪ Ajustement de la restriction du sommeil</li></ul>
3	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Révision des explications du traitement comportemental, des procédures et de la restriction du temps passé au lit</li><li>▪ Travail sur le respect des procédures</li><li>▪ Début de la thérapie cognitive : relation entre situation, pensée et émotions ; attitudes et croyance concernant le sommeil</li><li>▪ Ajustement de la restriction du sommeil</li></ul>
4	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Poursuite des procédures et de la restriction du temps passé au lit</li><li>▪ Retour sur la thérapie cognitive et sur les consignes de « contrôle par le stimulus »</li><li>▪ Révision et modification des thèmes d'attitudes et de croyance concernant le sommeil</li><li>▪ Ajustement de la restriction du sommeil</li></ul>
5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Poursuite des procédures et de la restriction du temps passé au lit</li><li>▪ Révision et modification des thèmes d'attitudes et de croyance concernant le sommeil</li><li>▪ Consignes d'hygiène du sommeil</li><li>▪ Ajustement de la restriction du sommeil</li></ul>
6	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Résumé des procédures et ajustement de la restriction du temps passé au lit</li><li>▪ Retour sur la thérapie comportementale</li><li>▪ Évaluation des progrès</li><li>▪ Maintien des gains</li></ul>

## 2. Méthodes de contrôle du stimulus et de restriction du sommeil (descriptif)

(d'après S Royant-Parola, in D Léger, 2001. Troubles du sommeil. Paris. Doin.)

Pour le contrôle du stimulus, qui vise à recréer une association mentale entre le coucher et le sommeil, les consignes suivantes tendent à éviter au patient de passer du temps au lit lors des périodes d'éveil :

- prévoir de se détendre une heure avant le coucher ; éviter les activités éveillantes ou angoissantes dans cette période (nécessité d'une période de transition entre veille et sommeil) ;
- aller au lit uniquement lorsque la somnolence est ressentie ;
- sortir du lit lorsqu'il est impossible de s'endormir (ou se rendormir) au bout de 15 à 20 minutes ; aller dans une autre pièce, s'occuper de façon non stimulante et attendre que le sommeil se fasse à nouveau sentir ;
- répéter cette procédure aussi souvent que nécessaire ;
- se lever à la même heure chaque matin, quel que soit le nombre d'heures passées à dormir, même en fin de semaine ;
- réserver la chambre au sommeil et à l'activité sexuelle, à l'exclusion de toute autre activité, en particulier regarder la TV, travailler au lit, etc ;
- éviter les siestes.

Ces consignes sont données au patient lors de la première séance. Les séances suivantes consistent à renforcer leur application et à soutenir le patient dans cette démarche. Le maintien des consignes est poursuivi jusqu'à ce que le délai d'endormissement devienne égal ou inférieur à 30 minutes pendant 4 semaines. Lorsque les patients prennent un hypnotique, la consigne est de le maintenir jusqu'à ce que le sommeil s'améliore, puis de commencer à le réduire graduellement.

La restriction du temps de sommeil, moins facile à accepter que la précédente technique, vise à produire un léger état de privation afin d'amener le patient à ressentir de la somnolence au moment du coucher :

- on vise à obtenir un coefficient d'efficacité du sommeil ( $[\text{temps total de sommeil} / \text{temps passé au lit}] \times 100$ ) égal au moins à 85 % ;
- on calcule le temps moyen de sommeil du patient à partir d'un agenda, tenu pendant au moins 8 jours, et on prescrit un temps passé au lit égal à cette durée ;
- la restriction de sommeil se pratique en retardant l'heure du coucher par tranches de 15 minutes, mais en maintenant constante l'heure du lever. Si au bout de 10 jours, l'efficacité du sommeil ne s'améliore pas, on retarde l'heure du coucher de 15 minutes supplémentaires ;
- le temps passé au lit ne doit jamais être inférieur à 5 heures ;
- les siestes diurnes sont interdites ;
- par la suite, en fonction de l'amélioration obtenue, le temps de sommeil peut être augmenté progressivement, de 15 minutes en 15 minutes, en avançant l'heure du coucher.

Cette technique est efficace mais difficile, au moins au début, car la privation de sommeil entraîne une baisse de la vigilance diurne. Elle peut nécessiter un arrêt de travail de quelques jours pour en éviter les conséquences.





**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE - THÈSE D'EXERCICE**

Nom et Prénom de l'étudiant : FERTIKH Safi INE : 0906058609X

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 17/01/2023 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Jouvet

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

*[Signature]*

**Avis du directeur de thèse**

Nom : G.RESSIER Prénom : Bernard

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Je certifie que la thèse provisoire de M. Monsieur FERTIKH Safi ne nécessite plus de modifications majeures avant la soutenance de thèse

Date : 07/12/2022

Signature :

**Professeur B. GRESSIER**  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier

**Avis du président du jury**

Nom : DINE Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 7/12/22

Signature :

*[Signature]*

**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable

Le 16/12/2022

Le Doyen

*[Signature]*

D. ALLORGE



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  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2022/2023

**Nom : FERTIKH**  
**Prénom : Safi**

**Titre de la thèse : Mélatonine et rôle du Pharmacien dans la prise en charge des Troubles du Sommeil à l'Officine**

**Mots-clés : Mélatonine, Troubles du sommeil, Insomnie, Chronobiotique, Chronobiologie, Rythme circadien, Cycle Éveil-Sommeil, Compléments Alimentaires, Thérapie Cognitivo-Comportementale, TCCI, Conseils à l'Officine**

---

**Résumé :** Les troubles du sommeil peuvent être à l'origine de troubles de la vigilance lors de la journée : fatigue, manque d'énergie, difficulté à se concentrer, irritabilité et une altération de la qualité de vie des patients.

Ceux-ci peuvent être liés à des difficultés d'endormissement, des réveils multiples ou à un réveil matinal précoce. La prise en charge des troubles du sommeil peut faire appel à différents médicaments comme les Benzodiazépines qui peuvent être à l'origine d'effets indésirables tels que dépendance et tolérance.

Dès lors il est important de trouver des alternatives à ces médicaments. La mélatonine, hormone produite par l'épiphyse, intervient dans le rythme circadien des sujets et possède des propriétés hypnotiques.

De par sa contribution aux processus d'endormissement, elle peut être associée à la prise en charge de certains troubles du sommeil

Ce travail montre la place de la mélatonine dans cette prise en charge mais aussi la possibilité de l'utiliser dans d'autres indications en raison de différents résultats obtenus dans plusieurs essais cliniques

Néanmoins des règles hygiéno-diététiques, des conseils d'hygiène du sommeil rappelés par le pharmacien d'officine restent très importants dans la prise en charge des troubles du sommeil.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur Thierry DINE, Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Loos Haubourdin

**Directeur de thèse :** Professeur Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie - Université de Lille  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Assesneur :** Docteur Maxime HOULLIER  
Docteur en pharmacie – Pharmacien titulaire – Pharmacie du Pont Saint Vaast - Douai