

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

**Soutenue publiquement le lundi 16 septembre 2024  
Par M. VITOUX Peter**

---

**De la mélatonine endogène aux médicaments et compléments alimentaires à base de mélatonine : rapport bénéfices/risques dans les troubles du sommeil.**

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur HENNEBELLE Thierry**, Professeur des Universités en Pharmacognosie, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille.

**Directeur de thèse : Monsieur DINE Thierry**, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille.

**Membre extérieur : Monsieur LEMAITRE Sébastien**, Pharmacien adjoint en officine à Douchy-les-Mines (59).



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des services	<b>Delphine Allorge</b> Doyen

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Bertrand DECAUDIN  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR3S

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

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Damien CUNY  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Valentin ROUSSEL

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable des Services  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

### Professeurs de 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.	DECAUDIN	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.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
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.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARCON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSENS	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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Eric	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
Mme	CUVELIER	Elodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de conférences des Universités (MCU)

Civ	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie – Biologie animale	87
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86

M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIE	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABE	Magali	Parasitologie – Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
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.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
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	PINCON	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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
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
Mme	KUBIK	Laurence	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
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
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.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### **Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)**

Civ	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

#### **Hospitalo-Universitaire (PHU)**

Civ	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

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

Civ	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	

M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

#### Enseignant contractuel

Civ	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie galénique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

## ***UFR3S-Pharmacie***

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

## Remerciements

*A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Thierry DINE,*

Un grand merci à vous Professeur pour m'avoir accordé votre confiance malgré une situation atypique et qui posait problème. Ce geste que vous avez fait pour moi, je ne l'oublierai jamais. Encore merci.

*A Monsieur le Professeur Thierry HENNEBELLE,*

Merci à vous Professeur pour avoir accepté rapidement d'être le président de mon jury.

*A Monsieur Sébastien LEMAITRE,*

Dans mon cas, il n'y avait pas de choix de membre extérieur de jury à faire car un seul nom s'est toujours imposé ... je suis heureux de pouvoir partager ce moment avec toi. Merci d'avoir accepté.

*A Madame Coralie ROUTIER, gestionnaire des thèses d'exercice,*

Un grand merci à vous pour avoir toujours répondu à mes questions avec gentillesse, compréhension, rapidité et efficacité notamment du fait de ma situation qui m'a amené à beaucoup vous solliciter.

*A Madame Anne GARAT, Premier Assesseur de la faculté de Pharmacie de Lille,*

Nous ne nous connaissons pas mais je vous remercie de m'avoir accordé une dérogation pour soutenance tardive pour pouvoir arriver au bout de mon cursus.

*A Monsieur Jean-Louis MACRET, mon premier maître de stage et patron,*

Même si vous n'êtes plus là aujourd'hui, je penserai toujours à vous. Merci pour votre gentillesse, votre humour, votre patience, l'attention que vous m'avez accordée. C'est vous qui m'avez montré ce qu'était le métier de pharmacien et surtout comment il devait être fait. J'essaierai d'en être digne.

*A toute l'équipe de la sitcom Caméra Café avec une mention spéciale pour Vévère et Jc,*

J'ai renoué avec cette sitcom de ma jeunesse pendant la rédaction de cette thèse et cela m'a apporté beaucoup de bonne humeur et d'entrain avant de me mettre au travail et pendant mes instants de pause.

*A mon fidèle compagnon de sortie sur route,*

Tu me permets de réaliser l'activité qui me transcende et qui arrive toujours à me faire relever la tête.

*A mon compagnon de vie, Monsieur Jean-Mich,*

Réconfort de tous les jours, tu as été très présent pendant que j'écrivais cette thèse. Même si tes ronronnements n'ont pas pu me venir en aide, tu as été un soutien mental important. Merci bébé.

*A Sandra,*

On ne se connaissait pas pendant les mois où j'ai rédigé ce document. En revanche, tu étais là au moment de l'étape de finalisation. C'est une chance de s'être rencontrés, je te remercie pour tous les bons moments partagés ensemble jusqu'à maintenant et pour les futurs.

*A mes 3 amis, Anthony alias Antho, Daniel alias Dani the Kid, et Seb alias JP,*

L'important n'est pas d'avoir beaucoup d'amis mais d'en avoir des vrais, sincères, fiables, fidèles et avec lesquels il existe un vrai lien de complicité. C'est ce que j'ai la chance d'avoir avec chacun de vous trois. Merci à vous pour toutes ces années partagées et je l'espère encore bien d'autres à venir.

*Enfin, à ma Maman,*

Tu es la première chance de ma vie, la chance de t'avoir eue pour mère. Tu as toujours été là pour moi, tu m'as toujours aimé, soutenu. Tu as toujours cru en moi et ma dette envers toi est infinie. J'ai fait cette thèse pour être serein avec mon passé et pour toi. La réalité, c'est que j'aurai pu vivre avec un échec mais pour moi, il était inconcevable que tu en souffres toi pour le reste de ta vie. Je te dédie cette thèse maman, avec tout mon amour et ma gratitude.

## Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>21</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>27</b>
<b>Partie 1 : généralités sur la mélatonine endogène. .</b>	<b>29</b>
I- Historique et découverte .....	29
II- Structure et universalité de la mélatonine .....	30
III- Synthèse endogène .....	31
III.A- La glande pinéale humaine .....	31
III.B- La synthèse de mélatonine par la glande pinéale .....	32
IV- Le rythme circadien .....	34
V- Rôle principal et sécrétion de la mélatonine .....	34
VI- Régulation de la sécrétion de mélatonine .....	36
VI.A- La composante endogène .....	36
VI.B- La composante exogène .....	38
VI.C- La traduction du message nerveux en un message hormonal .....	39
VII- Facteurs influençant la sécrétion de mélatonine.....	43
VII.A- La lumière .....	43
<i>VII.A.1- L'effet de la lumière dépend de la longueur d'onde (<math>\lambda</math>) du rayonnement lumineux perçu.....</i>	<i>43</i>
<i>VII.A.2- L'effet de la lumière dépend de l'intensité lumineuse et de la durée d'exposition.....</i>	<i>44</i>
<i>VII.A.3- L'effet de la lumière dépend de l'heure auquel nous percevons cette lumière.....</i>	<i>45</i>
VII.B- Les saisons .....	46
VII.C- Les variations interindividuelles .....	47
VII.D- Les âges de la vie .....	49
VIII- Distribution de la mélatonine .....	50
IX- Catabolisme de la mélatonine .....	50
X- Mécanisme d'action de la mélatonine.....	51
X.A- Les récepteurs de la mélatonine .....	51
<i>X.A.1- Nomenclature actuelle des récepteurs de la mélatonine .....</i>	<i>52</i>
<i>X.A.2- Structures des récepteurs MT1 et MT2 .....</i>	<i>52</i>
X.B- Voies de signalisation des récepteurs MT1 et MT2 .....	53
X.C- Localisation des récepteurs MT1 et MT2 .....	55

X.D- Régulation des récepteurs MT1 et MT2.....	56
<i>X.D.1- Régulation homologue des récepteurs MT1 et MT2 .....</i>	<i>56</i>
<i>X.D.2- Régulation hétérologue des récepteurs MT1 et MT2 .....</i>	<i>57</i>
XI- Effets physiologiques et pharmacologiques de la mélatonine	59
XI.A- La mélatonine, un synchroniseur endogène .....	59
XI.B- Effets sur le sommeil et le rythme veille-sommeil.....	60
<i>XI.B.1- Le sommeil .....</i>	<i>60</i>
XI.B.1.1- Rôle .....	60
XI.B.1.2- Les cycles du sommeil .....	60
XI.B.1.3- Insomnie et conséquences du manque de sommeil .....	61
<i>XI.B.2- Postulats de base suggérant l'implication de la mélatonine dans la</i> <i>régulation du rythme veille-sommeil chez l'homme .....</i>	<i>63</i>
<i>XI.B.3- Caractérisation des effets de la mélatonine et fonction des récepteurs</i> <i>MT1 et MT2 sur le sommeil .....</i>	<i>64</i>
<i>XI.B.4- Effet chronobiotique de la mélatonine .....</i>	<i>66</i>
<i>XI.B.5- Effet soporifique de la mélatonine .....</i>	<i>68</i>
<i>XI.B.6- Effet de la mélatonine exogène sur le sommeil du sujet normal .....</i>	<i>70</i>
<i>XI.B.7- Désynchronisation des rythmes circadiens et intérêt du développement</i> <i>de formulations médicamenteuses à base de mélatonine .....</i>	<i>71</i>
XI.B.7.1- Causes en rapport avec une inadéquation des relations entre l'horloge et les synchroniseurs.....	71
XI.B.7.2- Causes en rapport avec des synchroniseurs inefficaces car non utilisés par l'organisme .....	73
XI.B.7.3- Causes en rapport avec des synchroniseurs qui ne sont pas ou qui sont mal perçus .....	73
XI.B.7.4- Causes en rapport avec un défaut d'entraînement de l'horloge interne principale .....	73
XI.B.7.5- Causes en rapport avec un dysfonctionnement propre du mécanisme de l'horloge .....	76
XI.B.7.6- Causes en rapport avec des drogues comme l'alcool .....	76
XI.B.7.7- Causes en rapport avec des médicaments comme le propofol .....	76
XI.B.7.8- Intérêt du développement de formulations médicamenteuses à base de mélatonine .....	76
XI.C- Quelques exemples d'autres propriétés de la mélatonine.....	77
<i>XI.C.1- Effets sur le système cardiovasculaire .....</i>	<i>77</i>
<i>XI.C.2- Effets sur la régulation de la masse osseuse .....</i>	<i>78</i>
<i>XI.C.3- Activité antioxydante .....</i>	<i>78</i>
<i>XI.C.4- Neuroprotection .....</i>	<i>80</i>
<i>XI.C.5- Effets sur le métabolisme lipidique .....</i>	<i>82</i>
<i>XI.C.6- Effets sur le métabolisme glucidique .....</i>	<i>83</i>
<i>XI.C.7- Effets sur le système immunitaire .....</i>	<i>84</i>
<i>XI.C.8- Effets oncostatiques .....</i>	<i>86</i>
XI.C.8.1- Etablissement d'un lien entre la mélatonine et les cancers .....	86
XI.C.8.2- Mécanismes des effets anticancéreux de la mélatonine .....	87
XI.C.8.2.1- Régulation du métabolisme des oestrogènes.....	87
XI.C.8.2.2- Inhibition de l'activité de télomérase.....	88
XI.C.8.2.3- Propriétés antioxydantes.....	88
XI.C.8.2.4- Inhibition de l'angiogénèse.....	88
XI.C.8.2.5- Inhibition des métastases.....	89

XI.C.8.2.6- Modulation de la réponse immunitaire anticancéreuse.....	89
XI.C.8.2.7- Actions de la mélatonine dans la régulation du cycle cellulaire	89
XI.C.8.2.7.1- Suppression des kinases dépendantes des cyclines.....	90
XI.C.8.2.7.2- Régulation négative des cyclines.....	90
XI.C.8.2.7.3- Régulation positive des inhibiteurs de CDK.....	91
XI.C.8.2.7.4- Régulation à la hausse de p53.....	91
XI.C.8.2.8- Mélatonine et modulation de l'apoptose.....	92
XI.C.8.3- Cas particulier de l'utilisation de la mélatonine sur les cellules cancéreuses du sein humain MCF-7 .....	92
XI.C.8.4- Cas particulier de l'utilisation de la mélatonine dans le cancer de la prostate humaine .....	92
XI.C.8.5- La mélatonine, un adjuvant aux traitements anticancéreux .....	93
XII- Conclusion de la partie 1.....	94

## **Partie 2 : Médicaments et compléments alimentaires à base de mélatonine.....97**

I- Dose pharmacologique et dose d'exonération .....	97
II- Différences d'indications et des posologies s'y afférant.....	99
II.A- Circadin .....	99
II.B- Slenyto .....	100
II.C- Voquily .....	101
II.D- Les compléments alimentaires à base de mélatonine .....	102
III- Différence de composition et de présentation .....	102
III.A- La gamme Herbesan des laboratoires SUPER DIET .....	103
III.B- La gamme Alvityl des laboratoires URGO HealthCare .....	103
III.C- La gamme ZzzQuil Sommeil des laboratoires Procter & Gamble	105
III.D- La gamme EuphytoseNuit des laboratoires Bayer .....	105
III.E- La gamme Chronobiane du laboratoire PiLeJe .....	106
III.F- La gamme Valdispert de la COOPER .....	108
III.G- La gamme Mag 2 de la COOPER .....	109
III.H- La gamme 3C Pharma du laboratoire les trois chênes .....	110
III.I- Commentaires.....	111
IV- Données en terme de volumes écoulés .....	114
V- Insuffisance rénale et insuffisance hépatique .....	114
VI- Contre-indication .....	115
VII- Mises en garde et précautions d'emploi .....	115
VII.A- Données bibliographiques reliant la mélatonine aux recommandations émises par l'ANSES concernant son emploi.....	124
VII.A.1- Mélatonine et asthme .....	124

<i>VII.A.2- Mélatonine et épilepsie</i> .....	130
<i>VII.A.3- Mélatonine et maladies inflammatoires ou auto-immunes</i> .....	137
VII.A.3.1- Mélatonine et immunité non spécifique .....	140
VII.A.3.2- Mélatonine et immunité spécifique .....	140
VII.A.3.3- Mélatonine et NFκB .....	142
VII.A.3.4- Mélatonine et autres voies liées à l'inflammation .....	143
VII.A.3.5- Effets modulateurs de la mélatonine observés dans le cadre des MAI.....	143
VII.A.3.5.1- Mécanismes sous-jacents à l'effet de la mélatonine sur les MAI .....	143
VII.A.3.5.2- Sclérose en plaques (SEP).....	145
VII.A.3.5.3- Lupus érythémateux disséminé (LED).....	154
VII.A.3.5.4- Polyarthrite rhumatoïde (PR).....	156
VII.A.3.5.5- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).....	162
VII.A.3.5.6- Diabète de type 1 (DT1).....	164
<i>VII.A.4- Mélatonine et diabète de type 2</i> .....	166
VII.B- Mises en garde et précautions d'emploi citées dans le Vidal reliant la mélatonine aux recommandations émises par l'ANSES concernant son emploi .....	174
VIII- Interactions .....	175
VIII.A- Interactions pharmacocinétiques.....	175
VIII.B- Interactions pharmacodynamiques.....	177
VIII.C- Des agents pharmacologiques peuvent modifier la sécrétion de mélatonine endogène.....	178
IX- Grossesse et allaitement .....	179
IX.A- Grossesse.....	179
IX.B- Allaitement.....	180
X- Conduite et utilisation de machines .....	180
XI- Effets indésirables.....	181
XI.A- Quelques données chiffrées sur les cas de signalements d'EI liés à la prise de mélatonine.....	181
XI.B- Les effets indésirables rapportés dans la littérature chez l'homme .....	182
XII- Surdosage .....	187
XIII- Pharmacodynamie.....	188
XIII.A- Mécanisme d'action.....	188
XIII.B- Rationnel d'utilisation .....	188
XIII.C- Efficacité et sécurité clinique.....	189
<i>XIII.C.1- Circadin</i> .....	189
XIII.C.1.1- Insomnie primaire .....	189
XIII.C.1.2- Intérêt de la mélatonine à libération prolongée dans le sevrage en hypnotiques (benzodiazépines et apparentés) .....	190

XIII.C.1.3- Utilisation de la mélatonine à libération prolongée dans la population pédiatrique.....	193
<i>XIII.C.2- Slentyto</i> .....	194
<i>XIII.C.3- Voquily</i> .....	195
<i>XIII.C.4- Résultats d'études illustrant les effets de l'administration de mélatonine dans le cadre du jet-lag</i> .....	197
<i>XIII.C.5- Autres cas de troubles du rythme veille-sommeil dans lesquels des études ont présenté un effet bénéfique de l'administration de mélatonine</i> ...	199
XIII.C.5.1- Syndrome hypertychéméral/rythme en libre cours/rythme veille-sommeil différent de 24 heures (N24SWD).....	199
XIII.C.5.2- Syndrome de retard de phase.....	200
<i>XIII.C.6- Utilisation de la mélatonine dans les pathologies neurologiques</i> ....	203
XIII.C.6.1- Maladie d'Alzheimer.....	203
XIII.C.6.2- Patients atteints de troubles cognitifs légers.....	205
<i>XIII.C.7- Utilisation de la mélatonine dans les troubles psychiatriques chez l'adulte</i> .....	205
XIV- Pharmacocinétique.....	209
XV- Cas particulier des préparations magistrales à base de mélatonine .....	211
XVI- Conclusion de la partie 2.....	215

## **Partie 3 : le conseil officinal quant à l'utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine..219**

I- En premier lieu, vérifier le respect des règles d'hygiène de sommeil .....	219
II- Les conseils pour aider son corps à améliorer naturellement sa production de mélatonine avant la prise de tout complément. .	221
II.A- En accroissant le contraste jour/nuit .....	221
II.B- Par l'alimentation : consommation d'aliments riches en mélatonine et en ses précurseurs .....	222
<i>II.B.1- Consommation d'aliments riches en mélatonine</i> .....	222
<i>II.B.2- Avoir des apports suffisants en vitamine B, zinc et acide gras</i> .....	223
<i>II.B.3- Consommation d'aliments riches en tryptophane</i> .....	224
III- Attitude du pharmacien d'officine dans la délivrance de compléments alimentaires à base de mélatonine suite à une demande d'un patient ou d'une proposition officinale.....	226
III.A- Etablissement d'une discussion à partir des recommandations de l'ANSES.....	226
III.B- Etablissement d'une discussion autour du cadre de l'utilisation des compléments alimentaires contenant de la mélatonine.....	228
<i>III.B.1- L'insomnie</i> .....	228
<i>III.B.2- Le syndrome de jet-lag</i> .....	230
<i>III.B.3- Le syndrome de retard de phase du sommeil</i> .....	232

IV- Conclusion de la partie 3.....	234
<b>Conclusion finale.....</b>	<b>235</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>239</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>247</b>

## Liste des abréviations

AANAT	arylalkylamine-N-acétyl-transférase
AC	adénylate cyclase
AFMK	N1-acétyl-N2-formyl-5-méthoxykynuramine
AG	acétate de glatiramère
AMK	N-acétyl-5-méthoxykynuramine
AMM	autorisation de mise sur le marché
AMPc	adénosine monophosphate cyclique
ANSES	agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARJ	polyarthrite rhumatoïde juvénile
ATP	adénosine triphosphate
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
AVC	accident vasculaire cérébral
BAT	tissu adipeux brun
BHE	barrière hémato-encéphalique
BKCa	canaux potassiques sensibles au calcium
BZD	benzodiazépine
CDI	inhibiteurs de CDK
CDK	kinases dépendantes des cyclines
CIA	arthrite induite par le collagène
CIRC	centre international de recherche contre le cancer
COX-2	cyclooxygénase de type 2
CPC	cadre de prescription compassionnel

CRE	cAMP response element ou élément de réponse génique de l'AMPc
CREB	cAMP response element binding protein ou protéine se liant à l'élément de réponse génique de l'AMPc
CREM	cAMP response element modulators
CRP	courbe de réponse de phase
CSP	code de la santé publique
DA	démence d'Alzheimer
DAG	diacylglycérol
DGCCRF	direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DMSI	durée maximale de sommeil ininterrompu
DT1	diabète de type 1
DT2	diabète de type 2
EAE	encéphalomyélite auto-immune
ECR	essai contrôlé randomisé
EEG	électroencéphalogramme
EFSA	European Food Safety Authority
EI	effet indésirable
ERK1/2	protéine kinase régulée par le signal extracellulaire
ET-1	endothéline-1
FR	facteur rhumatoïde
GABA	acide gamma-aminobutyrique
GC	guanylate cyclase
GCS	ganglions cervicaux supérieurs
GIP	glucose-dependent insulinotropic peptide
GLP-1	glucagon-like peptide-1
GMPc	guanosine monophosphate cyclique

GTP	guanosine triphosphate
HAS	haute autorité de santé
HIOMT	hydroxyindole-O-méthyl-transférase
ICAM-1	molécule d'adhésion intercellulaire 1
ICER	inductible cAMP early repressor
IFN	interféron
IL	interleukine
INSERM	institut national de la santé et de la recherche médicale
IP3	inositol triphosphate
Kir3	canal potassique responsable du courant potassique hyperpolarisant
LcB	lymphocyte B
LcT	lymphocyte T
LE	latence d'endormissement
LED	lupus érythémateux disséminé
MAI	maladies auto-immunes
MAPK	protéine kinase activée par les facteurs mitogènes
MC	maladie de Crohn
MICI	maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NFκB	facteur de transcription nucléaire kappa B
Nrf2	facteur nucléaire érythroïde 2
NO	oxyde nitrique
NOS	oxyde nitrique synthase
iNOS	oxyde nitrique synthase inductible
NPV	noyaux paraventriculaires
NREM	non rapid eye movement (sommeil lent)

NSC	noyaux suprachiasmatiques
PACAP	polypeptide activateur de l'adénylate cyclase hypophysaire
PIP2	phosphatidylinositol diphosphate
PKA	protéine kinase dépendante de l'AMPc
PKC	protéine kinase dépendante du calcium
PLC	phospholipase de type C
PR	polyarthrite rhumatoïde
QR2	quinone réductase 2
RCH	rectocolite hémorragique
RCP	résumé des caractéristiques du produit
RCPG	récepteurs couplés aux protéines G
REM	rapid eye movement (sommeil paradoxal)
RL	radicaux libres
RNS	espèces réactives de l'azote
ROS	espèces réactives de l'oxygène
RTU	recommandation temporaire d'utilisation
SEP	sclérose en plaques
SFRMS	société française de recherche et de médecine du sommeil
SI	système immunitaire
SNC	système nerveux central
TDAH	trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité
TLR4	toll-like receptor 4
TNF- $\alpha$	facteur de nécrose tumorale alpha
TPH	tryptophane-5-hydroxylase
Treg	lymphocytes T régulateurs
TSA	trouble du spectre de l'autisme

TST	temps de sommeil total
VCAM-1	molécule d'adhésion aux cellules vasculaires 1
VEGF	facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VGCC	canaux calciques voltage-dépendant
VNR	valeurs nutritionnelles de référence
WAT	tissu adipeux blanc



# Introduction

Le sommeil est un état physiologique indispensable à la vie, il est présent chez tous les organismes vivants. Les conditions de « vie moderne » actuelles hyper-connectées (télévisions, jeux vidéos, ordinateurs, portables, tablettes, smartphones, réseaux sociaux, médias), insécuritaires (incivilité, violence, agression, guerres, attentats), addictives (utilisation croissante de divers types de drogues), économiques (baisse de pouvoir d'achat, stress au travail, récession économique, vie concurrentielle), le développement de la vie nocturne, les phénomènes de décalages horaires (chroniques comme le travail posté ou aiguë comme les vols en avions transméridiens), ainsi que le vieillissement de la population font que les pathologies affectant le sommeil sont de plus en plus fréquentes avec en première position l'insomnie qui est responsable d'un handicap fonctionnel quotidien et qui à long terme, génère des effets néfastes sur la santé. Depuis longtemps maintenant, le recours aux hypnotiques tels les benzodiazépines et apparentés, est traditionnellement utilisé en médecine pour traiter l'insomnie occasionnelle mais aussi l'insomnie chronique avec tous les effets néfastes associés à la consommation de ces produits. Mais depuis quelques années, des compléments alimentaires contenant une substance appelée mélatonine, une hormone naturellement produite par le corps humain, apparaissent sur le marché en étant disponibles librement à la vente et connaissent un certain succès populaire pour soulager les troubles du sommeil. Ces produits en vente libre peuvent être obtenus par les circuits de la distribution pharmaceutique mais également par internet et par les circuits de petite, moyenne et grande distribution faisant alors que leur utilisation échappe à toute supervision médicale ou pharmaceutique.

Qu'est ce que la mélatonine ? Pourquoi et comment est-elle produite par l'organisme ? Comment agit-elle ? Quels sont ses effets sur le sommeil et le rythme veille-sommeil ? Qu'est ce qui différencie les médicaments et les compléments alimentaires à base de mélatonine ? Est-elle efficace pour traiter les troubles du sommeil et du rythme veille-sommeil ? Présente-t-elle des risques pour la santé ? Quel est son profil d'innocuité ? Comment le pharmacien peut-il la conseiller à l'officine ? Présente-t-elle d'autres propriétés pour la santé humaine ?

Pour répondre à toutes ces questions, ce document va s'articuler en trois parties. Dans une première partie seront abordées les généralités sur la mélatonine en terme d'historique, de structure, de synthèse endogène, de sécrétion, de mécanismes d'action, d'effets physiologiques sur le sommeil et le rythme veille-sommeil et enfin quelques exemples d'autres effets de la mélatonine sur l'organisme. Dans une seconde partie qui sera réservée aux médicaments et aux compléments alimentaires à base de mélatonine, il sera question de visualiser les différences entre ces deux types de produits. Une attention particulière sera accordée d'une part aux recommandations d'utilisation de ces produits en terme de mises en garde et de précautions d'emploi et d'autre part aux études qui ont évalué l'efficacité de la mélatonine sur les troubles du sommeil et du rythme veille-sommeil et des recommandations d'utilisations thérapeutiques qui en ont été issues. Enfin, dans une troisième partie, nous verrons comment le pharmacien d'officine peut conseiller et délivrer des compléments alimentaires à base de mélatonine pour que ces derniers soient utilisés de manière adaptée avec un maximum d'efficacité et de sécurité.



# **Partie 1 : généralités sur la mélatonine endogène**

La mélatonine est une molécule produite naturellement par plusieurs organes du corps humain. Parmi eux, on distingue la glande pinéale ou épiphyse qui, après avoir synthétisé la mélatonine, va libérer cette dernière dans la circulation sanguine pour qu'elle puisse exercer de multiples activités sur bon nombre de cellules, tissus, et organes de notre corps.

## **I- Historique et découverte (1,2)**

Comme pour beaucoup de découvertes, celle de la mélatonine est fortuite mais elle est aussi relativement récente puisqu'elle date de 1958.

Au contraire, l'existence de la glande pinéale est connue depuis longtemps (au moins 2000 ans). Au deuxième siècle après Jésus-Christ, on la savait déjà localisée au sommet du cerveau et Claude Galien (médecin grec de l'Antiquité) concluait qu'elle servait de valve pour réguler le flux de pensées dans celui-ci. Longtemps, la fonction de cette glande va rester un mystère, considérée comme une sorte de troisième oeil chez les vertébrés inférieurs et comme un vestige calcifié chez les mammifères.

La mise en évidence du rôle de la glande pinéale dans la sécrétion d'hormones remonte à 1898 lorsque le médecin allemand Otto Heubner remarqua la présence de tumeurs de la glande pinéale chez des enfants souffrant de puberté précoce. Par la suite, de nombreux cas de problèmes de développement sexuel en rapport avec des dysfonctionnements de l'épiphyse seront décrits.

En 1915, deux chercheurs américains de l'université John Hopkins, Carey McCord et Floyd Allen, nourrissent dès leur naissance des têtards nés en laboratoire avec des extraits de glandes pinéales bovines. Ces larves présentent une coloration plus claire à leur dixième jour de vie que les larves témoins. De plus, trente minutes après l'absorption d'extrait de glande pinéale, les têtards à la base noirs deviennent translucides laissant ainsi apparaître toutes leurs viscères. Dans leurs travaux publiés en 1917, les deux chercheurs concluent que cette décoloration provient de l'agrégation des grains de mélanine dans la peau des batraciens.

En 1918, le suédois Nils Holmgren émet l'hypothèse que la glande pinéale agit comme un photorécepteur en constatant que la région pinéale de grenouilles et de la roussette (un petit requin) contient des cellules sensorielles ayant une ressemblance marquée avec les cônes, cellules rencontrées dans la rétine. Ces cellules sensorielles sont au contact de cellules nerveuses.

Mais c'est plusieurs dizaines d'années plus tard que la mélatonine sera découverte. Le docteur Aaron Lerner (dermatologue américain spécialiste des troubles de la pigmentation) pense qu'une hormone est responsable de l'éclaircissement de la peau chez les personnes atteintes de vitiligo. Il veut donc la rechercher. L'un de ses collaborateurs lit l'article de 1917 publié par Carey McCord et Floyd Allen. On décide donc d'isoler les substances contenues dans la glande pinéale pour étudier leurs effets sur le vitiligo. A partir d'épiphyses bovines, les chercheurs isolent la molécule responsable de l'effet éclaircissant de la peau. Ils en découvrent sa formule chimique en 1958 : il s'agit de la N-acétyl-5-méthoxytryptamine qu'ils baptisent mélatonine. Dans ce nom, le docteur Lerner évoque d'une part avec la partie « méla » la mélanine, pigment qui colore la peau, et d'autre part avec la partie « tonine » la

sérotonine dont la structure chimique est très proche de celle de la mélatonine puisque nous verrons même par la suite que la mélatonine est produite à partir de la sérotonine.

En 1959, le biochimiste américain Julius Axelrod cherche à expliquer le rôle de la glande pinéale et de la mélatonine. Il débute alors des investigations utilisant des glandes pinéales de rats et découvre notamment que dans cette espèce, l'exposition à la lumière entraîne une diminution de la synthèse de mélatonine. En 1974, il réalise la biosynthèse de la mélatonine à partir du tryptophane.

En 1961, Virginia Fiske (zoologue) conclut de ses expériences que le poids de la glande pinéale de rats est influencé par la lumière et que le désir sexuel des rats paraît affecté par les changements lumineux.

En 1964, Russel Reiter et Roger Hoffman (deux jeunes médecins américains) découvrent que la quantité de mélatonine produite par la glande pinéale est régulée par la lumière et l'obscurité et qu'elle déclenche la saison des accouplements chez les hamsters.

C'est ensuite grâce au développement de techniques de mesures infimes que, dans les années 1970, il va être mis en évidence que la mélatonine est principalement secrétée la nuit et qu'elle influence le sommeil, les rythmes circadiens et cardiaques, et qu'elle favorise la relaxation musculaire.

Son rôle antioxydant est quant à lui décrit en 1993.

Au milieu des années 1990, la mélatonine devient tout d'abord célèbre aux Etats-Unis grâce à des ouvrages qui la placent sur le devant de la scène médiatique américaine, ce qui aboutit à faire grimper en flèche les ventes de compléments alimentaires en contenant. Elle devient ensuite célèbre en Europe où elle est présentée comme ayant des vertus miraculeuses (allongement de la vie, lutte contre le vieillissement, rôle sur la sexualité, rôle sur la santé cardiovasculaire, ..., jusqu'à la protection contre certains cancers). La publication de nouveaux travaux scientifiques dans les années 2000 fait retomber cet engouement. Mais depuis ce phénomène d'emballlement et de popularité, la mélatonine fait l'objet de nombreuses recherches à l'échelle mondiale, ce qui a pour effet de nous faire découvrir petit à petit ses nombreuses propriétés. Ainsi par exemple, plus de 600 articles ont été publiés sur Medline à son sujet ... rien que pour l'année 2013.

## II- Structure et universalité de la mélatonine (1-3,6,10-12)

La mélatonine semble être l'un des signaux biologiques les plus primitifs apparus sur Terre. Elle présente exactement la même structure moléculaire chez tous les êtres vivants qu'ils soient végétaux, micro-organismes, êtres vivants vertébrés ou invertébrés...

Le docteur Reiter soulignait que le nombre de substances présentant une structure unique est extrêmement limité en biologie et qu'elles sont toutes indispensables au vivant. Ainsi donc, la mélatonine est essentielle à la vie.

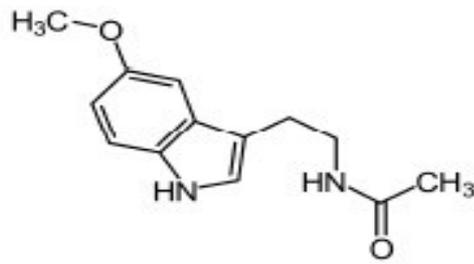


Figure 1 : Schéma de la structure chimique de la mélatonine (13)

Elle présente une structure indolique, neutre, et lipophile à pH physiologique. Son poids moléculaire est de 232,27 Da.

### III- Synthèse endogène (1-3,5,6,10-12,24,153-156)

Chez l'homme, la mélatonine est principalement sécrétée par les pinéaloctes de la glande pinéale (située chez l'Homme dans la partie haute du mésencéphale) et secondairement par l'intestin, la rétine, la peau, les plaquettes, le placenta, le thymus, la moelle osseuse et certaines cellules du système immunitaire comme les lymphocytes T. En effet, bien que ce ne soit pas la glande pinéale qui synthétise le plus de mélatonine dans l'organisme en terme de quantité, seule la sécrétion pinéale contribue à la présence de mélatonine au niveau sanguin, ce qui fait que la mélatonine d'origine pinéale va exercer une action de type endocrine. Ceci est mis en évidence par l'annulation des concentrations sanguines en mélatonine chez les patients atteints d'un pinéalome et ayant subi une exérèse totale de la glande pinéale. Dans tous les autres sites du corps humain où elle est produite, la mélatonine n'exercera qu'une action autocrine ou paracrine. Dans ce document, nous allons nous intéresser à la mélatonine produite par la glande pinéale.

#### III.A- La glande pinéale humaine (153-155)

Elle est également appelée épiphyse. Classiquement, elle a une forme conique qui la fait ressembler à une pomme de pin d'où son nom. Elle peut cependant parfois adopter différentes formes ovales. Elle mesure de 6 à 10 mm de longueur, de 5 à 6 mm de largeur et de 1,5 à 4 mm d'épaisseur. Son poids varie entre 50 et 150 mg. Cette petite structure a une couleur gris-rougeâtre.

Cette glande est située dans l'épithalamus du cerveau, elle appartient anatomiquement au diencephale et est située à la face dorsale de celui-ci, en arrière du troisième ventricule. La glande pinéale est localisée en dehors de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

La glande pinéale contient 2 types de cellules : les pinéaloctes (qui sont les principaux constituants du parenchyme) et les astrocytes.

Sur le plan fonctionnel, chez les oiseaux et les vertébrés inférieurs, la glande pinéale est directement sensible à la lumière mais la glande pinéale des mammifères (et donc de l'homme) a perdu sa photosensibilité directe au cours de l'évolution. Nous verrons dans la suite de ce document que la glande pinéale humaine est maintenant

considérée comme un transducteur neuroendocrinien convertissant les signaux neuronaux des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus en sécrétions endocriniennes par les pinéaloctes comme celle de la mélatonine.

### III.B- La synthèse de mélatonine par la glande pinéale (1-3,5,6,10-12,24,156)

A l'intérieur de la glande pinéale, la synthèse de la mélatonine se déroule en quatre étapes :

- étape 1 : le précurseur de la mélatonine, le L-tryptophane, est un acide aminé essentiel, i-e qu'il n'est pas synthétisé par l'organisme humain et provient de l'alimentation. Une fois qu'il a été ingéré puis absorbé, il se retrouve dans la circulation sanguine depuis laquelle il est directement capturé par la glande pinéale, cette dernière étant située à l'extérieur de la BHE. Il est ensuite acheminé dans les pinéaloctes. A l'intérieur de ces derniers, il est converti par une enzyme, la tryptophane-5-hydroxylase (TPH), en 5-hydroxy-L-tryptophane.

- étape 2 : le 5-hydroxy-L-tryptophane est décarboxylé par une autre enzyme, la 5-hydroxytryptophane décarboxylase, pour former de la 5-hydroxytryptamine plus connue sous le nom de sérotonine.

- étape 3 : la sérotonine formée subit une opération d'acétylation par une troisième enzyme, l'arylalkylamine-N-acétyl-transférase (AANAT), pour donner la N-acétyl-5-hydroxytryptamine ou N-acétylsérotonine.

- étape 4 : cette N-acétylsérotonine est méthylée par une quatrième enzyme, l'hydroxyindole-O-méthyl-transférase (HIOMT), pour finalement donner la mélatonine ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine.

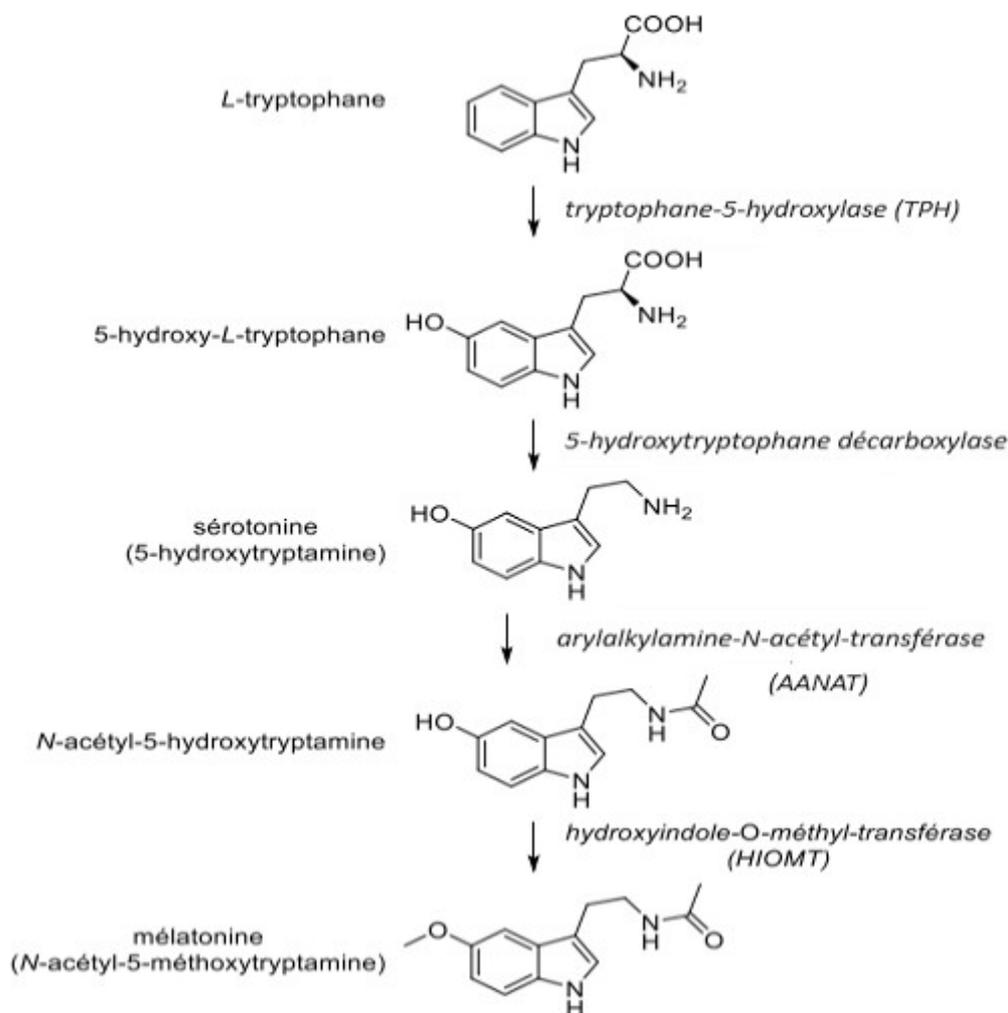


Figure 2 : Schéma de la biosynthèse de la mélatonine (3)

La mélatonine ainsi synthétisée n'est pas stockée dans les pinéaloctes mais est rapidement libérée dans la circulation sanguine. Sa concentration sanguine reflète fidèlement la sécrétion pinéale car en effet, plus la glande pinéale synthétise de mélatonine, plus la concentration sanguine de cette dernière est importante.

Pour que la production de mélatonine se fasse dans de bonnes conditions, il est indispensable que la sérotonine soit présente en quantité suffisante. Il est à noter qu'une déficience en vitamine B6 peut inhiber la synthèse de sérotonine et donc la conversion de celle-ci en mélatonine.

On peut également signaler que la mélatonine est sécrétée par le système gastro-intestinal à des taux beaucoup plus importants que dans la glande pinéale. Il y a en effet dix à cent fois plus de mélatonine dans le système gastro-intestinal que dans le sang et au moins quatre cents fois plus que dans la glande pinéale. La mélatonine sécrétée par le système gastro-intestinal reste là où elle a été sécrétée et n'est par conséquent pas redistribuée dans la circulation sanguine. Elle joue un rôle important dans la santé du système gastro-intestinal, notamment par son action antioxydante favorisant ainsi la protection de la muqueuse gastro-intestinale contre l'ulcération.

La mélatonine produite dans l'oeil reste quant à elle dans les cellules de la rétine.

## IV- Le rythme circadien (2)

Le développement de la vie sur Terre s'est effectué dans le cadre d'une alternance de phases lumineuses et de phases obscures (jour/nuit) mais aussi d'une alternance de phases de chaleur et de phases de froid (saisonnalité) du fait des phénomènes de rotation de la Terre sur elle-même et de rotation de la Terre autour du soleil selon une trajectoire elliptique. Les mammifères et par conséquent les hommes ont organisé leur comportement d'éveil et de sommeil en fonction de cette rythmicité, et notamment de l'alternance jour/nuit.

Les hommes ont un odorat et une ouïe peu développés. Pour ne pas arranger les choses, ils ont une mauvaise vision nocturne comparée à celle de la plupart des animaux. Ils ont donc utilisé la période de jour pour développer leurs activités (chasse, construction de l'habitat, ...), le jour leur permettant de mieux voir arriver un danger et d'être plus précis dans leurs actions. Et au contraire, ils ont utilisé la période de nuit pour se reposer et dormir, l'obscurité les empêchant d'effectuer précisément leurs tâches et étant à risque pour eux de faire de mauvaises rencontres sans pouvoir les voir arriver.

C'est donc pour améliorer ses chances de survie que l'homme a naturellement adapté sa manière de vivre à l'alternance jour/nuit. Avec le temps, la sélection naturelle a favorisé le développement d'horloges biologiques internes permettant aux différentes fonctions biologiques d'être automatiquement déclenchées aux moments qui leur sont le plus appropriés avec par exemple le fait de commencer à somnoler et à s'endormir lorsque la nuit tombe.

Le fait que le rythme biologique de l'homme se soit calqué sur cette alternance jour/nuit nous fait dire que l'homme fonctionne selon un rythme circadien (du latin circa-autour et dies-jour). L'homme a donc un rythme biologique d'une durée d'environ 24 heures qui se répète sans cesse.

## V- Rôle principal et sécrétion de la mélatonine (1-6,10-13,24,26,126)

Pour mettre en phase l'organisme avec l'environnement, il lui faut un signal qui le renseigne sur la position de l'alternance jour/nuit. Le rôle principal de la mélatonine est d'assurer ce signal.

Pour cela, la mélatonine va elle-même être sécrétée selon un rythme circadien. Ainsi, sa sécrétion débute à la tombée de la nuit et va donner l'information « nuit » à l'organisme. Il est rapporté que la sécrétion de mélatonine débute environ 2 heures avant l'heure d'endormissement habituel (26). Sa sécrétion s'arrête au lever du jour et va donner l'information « jour » à l'organisme. Cette sécrétion s'étale sur environ dix heures. La concentration sanguine augmente rapidement en début de nuit. La concentration sanguine maximale de mélatonine (ou le pic de mélatonine) est atteinte en moyenne vers 3 heures à 4 heures du matin (variable selon le chronotype). Cet horaire correspond également à celui où la température corporelle est minimale et le seuil de vigilance au plus bas. Ensuite, la concentration sanguine diminue progressivement pour s'annuler vers 7 heures ou 8 heures du matin. Comme nous le verrons par la suite dans un paragraphe dédié, la mélatonine présente un rythme circadien de grande amplitude, très reproductible d'un jour sur

l'autre chez un même individu mais une grande variabilité interindividuelle est observée. Le profil plasmatique de la mélatonine représente l'un des rythmes circadiens les plus robustes. Le profil plasmatique de la mélatonine étant très hétérogène d'un individu à un autre, il est difficile d'obtenir des valeurs de référence quant à ses taux sanguins et comme nous verrons par la suite, de nombreux auteurs rapportent des valeurs différentes. Pour donner un ordre d'idée des valeurs de sécrétions générées le jour et la nuit, on peut citer 2 sources rapportant les mêmes valeurs et estimant que chez l'adulte, les taux sériques de mélatonine culminent pendant la nuit entre 80 et 120 pg/mL tandis qu'ils sont faibles pendant la journée, entre 10 et 20 pg/mL (13,126). Enfin, la mélatonine présente un renouvellement très rapide dans l'organisme, conséquence d'une demi-vie très courte puisque sa demi-vie sanguine métabolique est d'environ 20 minutes.

La mélatonine est appelée communément « hormone du sommeil » mais ce terme est réducteur puisqu'elle constitue un signal biologique utilisé par l'organisme pour réguler des grandes fonctions physiologiques permettant d'assurer l'homéostasie, la reproduction et la survie. En effet, la mélatonine va définir la nuit biologique et l'organisme va utiliser ce signal pour se mettre en sommeil mais aussi pour abaisser la température corporelle, la tension artérielle, le rythme cardiaque, la fréquence respiratoire, la motilité intestinale ...

La mélatonine, comme nous venons de le dire, est appelée communément « hormone du sommeil » mais cette notion est fautive. En effet, la mélatonine est toujours sécrétée durant la période d'obscurité et uniquement en période d'obscurité et ce quelle que soit l'espèce, que ce soit chez les espèces diurnes (comme l'homme) ou chez les espèces nocturnes (comme le rat). Ainsi, la mélatonine est « l'hormone de l'obscurité », elle prodigue à l'organisme l'information de la durée de la période nocturne.

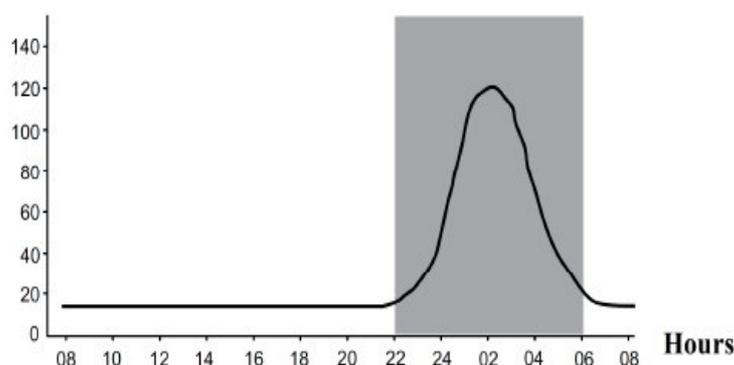


Figure 3 : Schéma de la courbe d'évolution du taux de mélatonine sur 24 heures (13)

Comme la durée et l'amplitude de sa sécrétion vont varier en fonction de la luminosité, la mélatonine va déterminer un calendrier interne qui informera l'organisme sur les rythmes journaliers et saisonniers pour que celui-ci sache en toute circonstance à quel moment de la journée et à quel moment de l'année il se situe et pouvoir ainsi adapter au mieux les grandes fonctions physiologiques à ce calendrier interne.

## VI- Régulation de la sécrétion de mélatonine (2,3,5-12,14-23)

La structure temporelle des mammifères (et donc de l'homme) est caractérisée par des rythmes de différentes périodes. On distingue :

-les rythmes ultradiens dont la période est inférieure à 20 heures.

-les rythmes circadiens dont la période est d'approximativement 24 heures avec par exemple les rythmes du cortisol, de la mélatonine, ou encore de la température corporelle.

-les rythmes infradiens dont la période est supérieure à 28 heures comme par exemple les rythmes mensuels ou annuels.

Ces rythmes (comprenant donc celui de la mélatonine) sont générés et contrôlés par une horloge interne principale située dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus antérieur. Bien que les NSC contrôlent de nombreux rythmes circadiens, ils ne les contrôlent pas tous. En effet, il existe dans l'organisme d'autres horloges qualifiées d'horloges périphériques dont un certain nombre ont été caractérisées dans la peau, la rétine, les glandes surrénales, le foie, le coeur, les muscles, les reins ... et capables de fonctionner de façon autonome.

L'horloge interne principale est synchronisée par des facteurs endogènes et exogènes.

D'une part, la composante endogène qui repose sur la génétique interne de chaque individu.

D'autre part, la composante exogène qui fait intervenir les facteurs de l'environnement.

### VI.A- La composante endogène (7-9,14)

La composante endogène génétique des rythmes biologiques avait été suspectée depuis longtemps dans des expériences d'isolement dites hors du temps, réalisées par des spéléologues volontaires. Ces derniers se sont totalement isolés de l'extérieur et donc des facteurs environnementaux en allant dans des grottes où aucune des alternances qui vont être décrites ci-après dans la composante exogène (et notamment l'alternance lumière/obscurité) ne pouvaient exister. Dans ces conditions constantes de facteurs environnementaux, on s'est aperçu que l'ensemble des rythmes circadiens persistaient. Néanmoins, une modification de la période du rythme fut observée lors de ce rythme dit en libre cours que l'on retrouve également chez les personnes atteintes de cécité, la période étant alors légèrement différente de 24 heures. Ces expériences d'isolement soulignent que les rythmes circadiens sont de nature endogène et ont une période naturelle de 24,2 heures. Ensuite des travaux plus récents de génétique ont mis en évidence les gènes d'horloge.

L'horloge interne principale est, comme nous venons de le voir, localisée dans les NSC. Ces derniers forment une structure paire d'environ 1 mm<sup>3</sup> contenant approximativement 20000 neurones. Cette horloge présente une activité rythmique qui est générée par une dizaine de gènes horloge. Ces derniers ont une activité cyclique qui, via la synthèse de protéines et les rétrocontrôles positifs et négatifs sur l'expression des gènes, est responsable du rythme proche de 24 heures dans chacun de ses neurones. La rythmicité repose donc sur la présence d'oscillateurs moléculaires porteurs de l'information temporelle.

Le mécanisme moléculaire à la base des oscillations est une boucle d'autorégulation négative très conservée dans laquelle des protéines inhibent leur propre expression.

Dans cette boucle moléculaire centrale, les protéines BMAL1 et CLOCK (issues respectivement des gènes *BMAL1* et *CLOCK* après transcription et traduction) forment un hétérodimère qui va activer la transcription des gènes horloge *PER*, *CRY*, *ROR* et *REV-ERB $\alpha$* . Les protéines PER et CRY ainsi formées vont s'accumuler jusqu'à un niveau critique à partir duquel elles vont aller, après s'être dimérisées en dimères PER/CRY, inhiber l'hétérodimère CLOCK/BMAL1 et ainsi inhiber leur propre activation transcriptionnelle. Les protéines PER sont dégradées par phosphorylation puis le cycle activation/inhibition recommence. Cette boucle moléculaire centrale détermine l'amplitude et la période des oscillations des gènes horloge.

Il existe une seconde boucle, dite boucle modulatrice dans laquelle le dimère CLOCK/BMAL1 active la transcription des gènes *REV-ERB $\alpha$*  et *ROR* pour former, après traduction des ARNm ainsi obtenus, les protéines REV-ERB $\alpha$  et ROR qui vont alors aller se fixer sur le promoteur du gène *BMAL1*. REV-ERB $\alpha$  va alors inhiber la transcription de *BMAL1* tandis que ROR va exercer l'effet inverse en activant la transcription de *BMAL1*. Cette seconde boucle confère stabilité et réglages fins à la boucle moléculaire centrale.

Les oscillations des facteurs de transcription PER, CRY et BMAL1 résultant de ces phénomènes ont une période proche de 24 heures et constituent un code temporel transmis à l'ensemble de la cellule à travers des régulations géniques. De ce fait, ces facteurs de transcription horloge, en étant capables d'activer des gènes effecteurs à des moments précis du cycle, vont entraîner les fonctions cellulaires rythmiques. L'horloge interne principale est donc alors caractérisée par sa capacité à distribuer un message temporel à tout l'organisme. La sécrétion rythmique de mélatonine est générée par les NSC et constitue un signal hormonal efférent de l'horloge qui définit la « nuit biologique ».

Des études ont été réalisées chez le rongeur dans lesquelles des neurones des NSC étaient prélevés chez une souris et ensuite placés dans une boîte de culture en conditions de culture constantes. Ces neurones ainsi isolés étaient le siège d'une activité électrique rythmique proche de 24 heures, de manière précise et prévisible, pendant deux ans. Ceci constitue la preuve fonctionnelle ultime que l'activité rythmique de l'horloge circadienne est endogène et ne nécessite pas la présence d'un cycle externe pour persister.

L'importance clinique des gènes horloge a été clairement mise en évidence. Ainsi, des polymorphismes ou des mutations de gènes horloge ont été retrouvés dans un ensemble de pathologies qui dépassent le cadre des troubles du rythme circadien du sommeil : maladie bipolaire, trouble affectif saisonnier, schizophrénie, autisme, addiction, diabète, obésité, syndrome métabolique, cancer.

Si l'on reprend l'exemple des spéléologues lors de leurs expériences hors du temps décrites ci-dessus où leur horloge interne principale est en libre cours, celle-ci exprime alors sa propre période endogène qui dépend de la vitesse à laquelle s'exécutent les boucles moléculaires décrites ci-dessus et donc de leur génétique. Ainsi, chaque individu présente une activité rythmique de son horloge interne principale qui lui est propre en terme d'amplitude et de période. La période de l'horloge est une caractéristique individuelle très précise qui ne semble pas varier chez l'adulte au cours du vieillissement alors qu'elle pourrait présenter une certaine plasticité durant l'enfance et l'adolescence.

Comme nous l'avons vu plus haut, la période de l'horloge interne principale chez l'homme est légèrement différente de 24 heures puisqu'elle est de 24,2 heures en moyenne. Selon des estimations, environ 95% de la population possède une période comprise entre 23h30 et 24h30, 75% des individus possèdent une période

légèrement supérieure à 24 heures comprise entre 24h et 24h30, et donc que 25% des individus possèdent une période de moins de 24h comprise entre 23h30 et 24h. La période va déterminer le timing des rythmes biologiques dans les 24 heures d'une journée. Elle peut par exemple en ce qui concerne le sommeil définir le chronotype d'un individu. Ainsi, les individus qui possèdent une période courte (et donc une horloge rapide) sont en général des couche-tôt (chronotypes du matin) alors que les individus qui possèdent une période longue (et donc une horloge plus lente) sont en général des couche-tard (chronotypes du soir).

## VI.B- La composante exogène (2,3,5-12,15-23)

L'horloge interne principale, possédant une activité endogène avec une période différente de 24 heures (temps biologique), doit être quotidiennement synchronisée sur 24 heures (temps astronomique représenté par notre montre).

Pour cela, le fonctionnement de l'horloge est contrôlé par des stimuli provenant de l'environnement externe qui sont appelés *zeitgebers* (ou encore donneurs de temps en version française) ou synchroniseurs qui vont entraîner sur 24 heures l'activité rythmique de l'horloge interne principale. Toutes les alternances de l'environnement peuvent être considérées comme des synchroniseurs mais certaines sont plus importantes que d'autres. Il est à noter que si les synchroniseurs contrôlent les rythmes circadiens, ils ne les créent pas .

Ainsi les principaux synchroniseurs chez l'homme sont la lumière, c'est-à-dire l'alternance lumière/obscurité ou jour/nuit, l'alternance activité/repos, la vie sociale, les facteurs saisonniers (avec les modifications de température, d'humidité, de la durée de la photopériode s'y rapportant), les horaires des repas. Certains rythmes circadiens sont plus sensibles aux facteurs exogènes que d'autres. Mais le rythme circadien de la mélatonine plasmatique, lorsque le niveau de lumière est contrôlé, dépend peu de facteurs exogènes car il a une composante endogène forte ce qui en fait un marqueur majeur de la synchronisation circadienne d'un organisme.

En fait dans le rythme circadien de sécrétion de la mélatonine, c'est l'alternance lumière/obscurité qui est le principal synchroniseur imposé au système de régulation. L'information lumineuse (ou photique) est perçue par la rétine, elle est transportée aux NSC via des fibres rétino-hypothalamiques. Les NSC (siège de l'horloge interne principale) vont alors communiquer avec la glande pinéale grâce à une voie nerveuse polyneuronal qui les relie. Pour cela, des neurones des NSC projettent sur les neurones autonomes de la partie dorsale des noyaux paraventriculaires (NPV) de l'hypothalamus qui projettent eux-mêmes dans le noyau intermédiolatéral de la moelle épinière. De là, des neurones préganglionnaires projettent sur les ganglions cervicaux supérieurs (GCS). Les axones de certains neurones des GCS forment le nerf conarii qui rejoint la glande pinéale. Cette innervation est réalisée par des fibres sympathiques et le neurotransmetteur impliqué à ce niveau est la noradrénaline.

Ainsi, de jour, la lumière est perçue par la rétine, le message photique est transmis aux NSC qui vont alors inhiber les neurones autonomes des NPV, la voie nerveuse polyneuronal décrite ci-dessus transmet cette information inhibitrice ce qui empêche la libération de noradrénaline. Il n'y a alors pas d'effet sur la glande pinéale.

De nuit, cette inhibition est levée, les stimuli prenant naissance dans les NSC sont transmis par la voie polyneuronal décrite ci-dessus, ce qui aboutit à la libération de la noradrénaline qui va alors induire une augmentation rapide de la synthèse de la mélatonine.

Il est à noter que toute lésion au niveau de cette voie de régulation entraîne une perturbation, voire une abolition de la sécrétion de mélatonine comme c'est le cas par exemple chez les patients tétraplégiques.

Nous allons maintenant voir comment le message nerveux (libération nocturne de noradrénaline) est traduit en message hormonal (la sécrétion rythmique de mélatonine).

### VI.C- La traduction du message nerveux en un message hormonal (3,5,6,12,15-23)

Nous avons vu plus haut que la synthèse endogène de la mélatonine se fait en 4 étapes dans la glande pinéale, chaque étape étant assurée par une enzyme spécifique. Il faut savoir que l'AANAT (enzyme intervenant lors de la troisième étape de cette biosynthèse) est une enzyme limitante. Chez tous les vertébrés, elle est considérée comme l'enzyme clé dans la production de mélatonine car tous les mécanismes de régulation convergent vers le contrôle de son activité enzymatique. De ce fait, elle est aussi appelée « l'enzyme du rythme de la mélatonine ». Elle présente une variation d'expression nycthémerale sous contrôle noradrénergique. Ainsi, la libération de noradrénaline va entraîner l'expression de l'AANAT, ce qui permettra alors la synthèse de mélatonine.

Les mécanismes allant de la libération de noradrénaline à l'expression de l'AANAT pouvant nettement varier d'une espèce à l'autre, les voies de signalisation qui vont être décrites ci-après sont celles qui se déroulent dans l'espèce humaine.

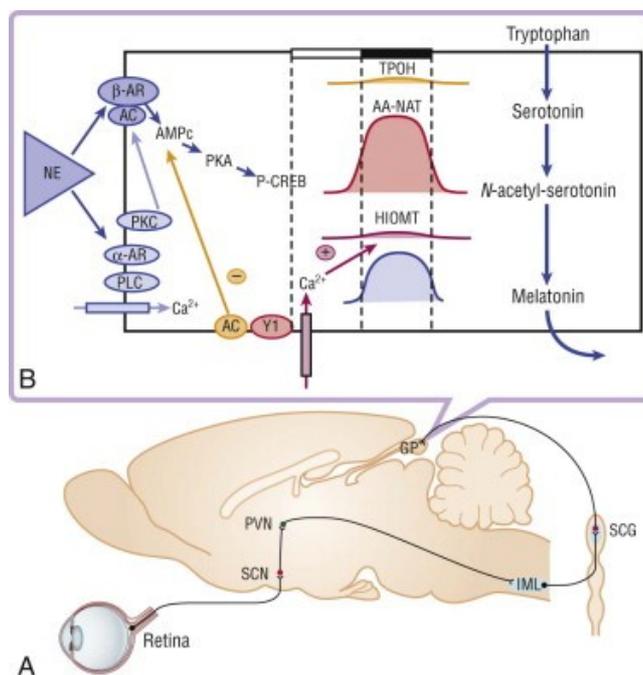


Figure 4 : Schéma des voies de synthèse et régulation de la sécrétion de mélatonine (28)

La noradrénaline libérée durant la nuit va stimuler des récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques et des récepteurs  $\beta_1$  adrénergiques présents à la surface des pinéalcocytes.

La stimulation des récepteurs  $\beta_1$  adrénergiques par la noradrénaline va activer l'adénylate cyclase (AC) en relation avec ces récepteurs. Celle-ci va alors former de l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) à partir d'ATP (adénosine triphosphate). L'AMPc formé va activer la PKA (protéine kinase dépendante de l'AMPc) laquelle va alors phosphoryler le facteur de transcription CREB (cAMP response element binding protein) exprimé de manière constitutive et à localisation cytosolique pour former P-CREB. Ce dernier va alors migrer dans le noyau du pinéaloocyte et aller se fixer au niveau des domaines CRE (cAMP response element) de la séquence promoteur du gène codant pour l'AANAT et ainsi activer la transcription de ce gène. L'ARNm ainsi obtenu est traduit pour former l'AANAT.

Dans le même temps, la noradrénaline va également stimuler des récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques, ce qui va permettre l'activation d'une PLC (phospholipase de type C) en relation avec ces récepteurs. Cette PLC va alors réaliser la lyse du PIP2 (phosphatidylinositol diphosphate) pour former le DAG (diacylglycérol) et l'IP3 (inositol triphosphate), ce qui entraîne alors une augmentation de la concentration en calcium intracellulaire. Ce dernier active alors la PKC (protéine kinase dépendante du calcium) qui va alors agir sur l'AC en relation avec les récepteurs  $\beta_1$  adrénergiques pour l'activer de manière complémentaire et ainsi avoir une activation optimale de l'AC. Celle-ci produira alors davantage d'AMPc, ce qui génèrera une plus grande activation de la PKA qui phosphorylera davantage les CREB et le tout potentialisera la synthèse d'ARNm codant pour l'AANAT initiée par la stimulation des récepteurs  $\beta_1$  adrénergiques.

L'obtention d'une grande quantité d'AANAT va permettre d'optimiser son activité enzymatique sur la troisième étape de la biosynthèse de la mélatonine et ainsi pouvoir synthétiser une grande quantité de mélatonine.

Cependant, l'AANAT est une enzyme qui est rapidement dégradée par les protéasomes après sa synthèse. Il va alors y avoir une modification post-traductionnelle de l'AANAT. En effet, la PKA (précédemment citée) phosphoryle l'AANAT dans sa région N- (Thr31) et C- (Ser205) terminale. Les AANAT phosphorylées se lient alors aux protéines 14-3-3. Ces dernières composent une grande famille de protéines qui existent majoritairement sous forme d'homo- et d'hétérodimères dans toutes les cellules eucaryotes. Dans des conditions physiologiques, une seule molécule de P-AANAT se lie à un dimère 14-3-3. La formation de ce complexe P-AANAT/14-3-3 a deux conséquences. D'une part, elle stabilise l'AANAT et la protège de sa dégradation par le protéasome. D'autre part, la formation de ce complexe induit des modifications allostériques de l'AANAT, ce qui entraîne une augmentation de son activité enzymatique en augmentant son affinité pour ses substrats (les arylalkylamines dont fait partie la sérotonine). Ceci a donc pour conséquence une augmentation de la production de mélatonine en bout de chaîne. Il faut par ailleurs signaler que dans ce mécanisme, la double phosphorylation de l'AANAT est nécessaire car l'activation de celle-ci dépendante du 14-3-3 ne se produit que si les deux sites (Thr31 et Ser205) sont phosphorylés.

Nous venons ainsi de voir comment est obtenue l'élévation du taux d'AANAT dans la glande pinéale. Nous allons maintenant nous intéresser à la baisse de celui-ci.

En premier lieu, un phénomène direct. L'exposition à la lumière la nuit va arrêter la libération de la noradrénaline par les fibres sympathiques en provenance des GCS. Ceci provoque l'arrêt de la stimulation de l'AC par les récepteurs  $\beta_1$  adrénergiques des pinéaloocytes. S'ensuit alors une diminution du niveau d'AMPc intracellulaire d'où une diminution de l'activité de la PKA. Cela a deux conséquences. D'une part, il y a

un arrêt de la phosphorylation de CREB en P-CREB, ce qui va arrêter l'activation de la transcription du gène codant pour l'AANAT. Et d'autre part, il y a un arrêt de la phosphorylation de l'enzyme AANAT néoformée qui fait que cette dernière ne pourra plus lier les dimères 14-3-3 perdant alors beaucoup d'affinité pour ses substrats et n'étant plus protégée de sa dégradation par les protéasomes. En conséquence, il y a une chute du taux d'AANAT et donc une chute de la biosynthèse de la mélatonine.

En second lieu, un phénomène indirect. Il existe en effet un mécanisme de régulation par rétrocontrôle du système de production de l'AANAT au niveau transcriptionnel. En effet, le système CREB-CRE est régulé par une autre famille de facteurs de transcription appelés CREM (cAMP response element modulators) dont certains ont un rôle d'activateur et d'autres un rôle de répresseur de la transcription induite par l'AMPc. L'un d'entre eux est l'ICER (inductible cAMP early repressor). C'est une petite protéine qui ne contient que des éléments de liaison à l'ADN et agit comme un répresseur dominant de la transcription induite par l'AMPc. La fonction de répression d'ICER est principalement régulée par sa concentration intracellulaire. Pour comprendre d'où vient l'ICER, il faut revenir à la voie de signalisation décrite plus haut lors de l'obscurité :  $\uparrow$ noradrénaline  $\Rightarrow$   $\uparrow$ AMPc  $\Rightarrow$  stimulation PKA  $\Rightarrow$  phosphorylation de CREB en P-CREB. Nous avons vu plus haut que le P-CREB allait se fixer sur les domaines CRE de la séquence promoteur du gène codant pour l'AANAT mais P-CREB va aller également se lier à des domaines CRE de la séquence promoteur du gène *crem* qui code pour les différents types de CREM dont l'ICER. Ainsi P-CREB active la transcription du gène codant pour l'ICER, on obtient alors l'ARNm de l'ICER qui après traduction aboutit à la formation de la protéine ICER. Cette dernière est un facteur de transcription répresseur de la transcription induite par l'AMPc. Ainsi, les stimuli (et donc ici l'obscurité) qui augmentent la phosphorylation du CREB conduisent à la formation d'ICER qui va réprimer les mêmes systèmes qui sont activés par P-CREB, ce qui constitue une boucle de rétrocontrôle négatif de ce système. L'ICER va donc désactiver les systèmes allumés par P-CREB en allant comme ce dernier se fixer aux domaines CRE des séquences promoteurs des gènes cibles. Ainsi d'une part, ICER se lie aux domaines CRE de son propre promoteur et crée une boucle d'autorégulation négative régulant ainsi à la baisse sa propre expression. Comme l'ARNm de l'AANAT, l'ARNm de l'ICER présente un rythme nyctéméral spectaculaire dans la glande pinéale. Le pic d'ARNm de l'ICER se produit au cours de la deuxième partie de la nuit juste avant le déclin de la synthèse de la mélatonine. D'autre part, ICER se lie aux domaines CRE de la séquence promoteur du gène codant pour l'AANAT et régule l'expression de la protéine AANAT à la baisse. De ce fait, il régule également à la baisse la production de mélatonine.

Une évaluation directe de la relation entre ICER et AANAT a été rendue possible par la génération de souris porteuses d'une mutation nulle au locus *crem* laquelle inactive toutes les isoformes du CREM et donc l'ICER. Chez les animaux mutants *crem* null, l'augmentation de l'ARNm de l'AANAT est détectée plus tôt au début de la nuit et atteint un pic d'expression plus élevé et qui persiste plus longtemps que chez les animaux de type sauvage. Ainsi dans cette expérience, l'éviction d'ICER a levé un effet d'amortissement général (imputable à ICER) sur l'expression nocturne de l'AANAT. Dans cette expérience, le fait que la transcription du gène codant pour l'AANAT soit régulé à la hausse à tous les stades de son induction nocturne montre que l'ICER atténue la transcription de ce gène tout au long de la nuit et non simplement à la fin de la nuit lorsque la synthèse de mélatonine diminue. Ceci vient du fait que contrairement à son ARNm qui subit d'importantes variations nyctémérales, la protéine ICER générée est beaucoup plus stable et persiste à des

niveaux élevés tout au long du jour et de la nuit. Ainsi, le rôle répresseur d'ICER opère tout au long du cycle de 24 heures.

Les mécanismes d'activation et de répression de la transcription du gène codant pour l'AANAT déterminent l'oscillation jour/nuit de l'activité de l'AANAT. En effet, l'activité transcriptionnelle de la séquence promoteur du gène codant pour l'AANAT est déterminée par l'équilibre entre la proportion de P-CREB (effet positif) et la proportion des protéines ICER (effet négatif) qui vont se fixer sur ses CRE. Ainsi,

-le jour, en présence de lumière, il n'y a pas de P-CREB mais seulement présence de la protéine ICER à des niveaux assez élevés. ICER se fixe sur les CRE du promoteur du gène codant pour l'AANAT et réprime sa transcription, on observe alors des niveaux diurnes basaux très faibles d'ARNm de l'AANAT et après traduction de celui-ci une activité basale diurne très faible de l'AANAT.

-le soir, lorsque l'obscurité s'installe, on obtient une élévation rapide et importante de P-CREB qui est alors présent en plus grande proportion que la protéine ICER. Il y a alors plus de domaines CRE du promoteur du gène codant pour l'AANAT qui vont fixer P-CREB que ICER, ce qui active la transcription du gène. On obtient alors une élévation de l'ARNm puis de l'activité de l'AANAT. Cette augmentation qui devrait être brusque est néanmoins amortie du fait que l'ICER bloque une partie des CRE du promoteur du gène codant pour l'AANAT. Dans le même temps, une partie du P-CREB généré a aussi été se fixer sur les domaines CRE du promoteur du gène codant pour l'ICER et a ainsi lancé la transcription de celui-ci.

-plus tard lors de la phase obscure, il y a alors une élévation des niveaux de l'ICER du fait de l'apport de l'ICER nouvellement synthétisée, la compétition entre P-CREB et ICER pour la fixation sur les CRE du promoteur du gène codant pour l'AANAT s'intensifie, l'équilibre se déplace graduellement en faveur d'ICER ce qui :

→dans un premier temps ralentit la transcription du gène codant pour l'AANAT mais toujours avec une proportion de CRE liant P-CREB supérieure à la proportion de CRE liant l'ICER, si bien que l'on a toujours une élévation de l'ARNm et donc de l'activité de l'AANAT mais de manière atténuée.

→dans un second temps, les domaines CRE du promoteur du gène codant pour l'AANAT lient autant P-CREB que ICER, les effets stimulateurs et répresseurs se compensent, le niveau d'ARNm et donc l'activité de l'AANAT se stabilisent et atteignent ainsi leur pic nocturne.

→dans un troisième temps, les domaines CRE du promoteur du gène codant pour l'AANAT lient d'avantage ICER que P-CREB, l'effet répresseur prend le dessus et on assiste à une diminution du niveau d'ARNm et de l'activité de l'AANAT.

-enfin au lever du jour, le niveau d'ARNm et l'activité de l'AANAT ont déjà bien faibli et la lumière va provoquer l'arrêt de la phosphorylation de CREB en P-CREB, seule l'ICER persistera et réprimera la transcription du gène codant pour l'AANAT et l'on retournera à des niveaux diurnes basaux très faibles d'ARNm de l'AANAT et à une activité basale diurne très faible de l'AANAT.

Comme le rythme de la sécrétion de mélatonine suit le rythme de l'activité de l'AANAT, on obtient ainsi le profil plasmatique circadien de la mélatonine.

Voilà donc comment est régulée la synthèse de mélatonine dans la glande pinéale et donc sa sécrétion sanguine (puisque, rappelons le, il n'y a pas de stockage épiphysaire de mélatonine synthétisée qui est aussitôt sécrétée). Cette régulation nous permet d'obtenir le profil plasmatique circadien de la mélatonine vu plus haut. La synthèse chimique de mélatonine exogène par les laboratoires est aisée car cette molécule présente une structure chimique simple (N-acétyl-5-méthoxytryptamine).

Cependant, vue la complexité des mécanismes évoqués ci-dessus quant à la régulation de la sécrétion de mélatonine endogène, on peut s'interroger sur la faisabilité d'une formulation de mélatonine exogène qui arriverait à reproduire fidèlement après absorption le profil plasmatique circadien de la mélatonine endogène.

## VII- Facteurs influençant la sécrétion de mélatonine

### VII.A- La lumière (2,5,8,10,14,24,26)

Comme nous l'avons vu, l'horloge interne principale dans les NSC génère les oscillations circadiennes de la mélatonine avec une période différente de 24 heures (24,2 heures en moyenne) et doit être quotidiennement synchronisée sur 24 heures par l'environnement. Chez les mammifères, cette synchronisation de l'horloge interne principale est assurée par un synchroniseur majeur : la lumière. L'alternance jour/nuit permet ainsi la resynchronisation journalière de l'horloge sur 24 heures.

La mise en évidence de la sensibilité du système circadien à la lumière remonte à un siècle chez le mammifère mais elle ne date que des années 1980 chez l'homme. Tout comme chez les autres mammifères, les études ont montré que la lumière peut manipuler le système circadien humain. Elle peut avancer ou retarder la phase de ce dernier. Les effets de la lumière sur le système circadien humain vont dépendre de plusieurs paramètres : l'intensité lumineuse, la durée d'exposition, l'horaire d'exposition et la longueur d'onde ( $\lambda$ ) du rayonnement lumineux.

La synthèse de mélatonine est inhibée directement par la lumière et stimulée par l'obscurité.

#### VII.A.1- L'effet de la lumière dépend de la longueur d'onde ( $\lambda$ ) du rayonnement lumineux perçu

Nous l'avons vu, la photoréception circadienne se fait au niveau de la rétine. A ce niveau, deux systèmes rétiens sont impliqués :

-les photorécepteurs de la rétine externe impliqués dans la vision perceptive et donc la formation d'images grâce aux cônes et aux bâtonnets (voie visuelle).

-les cellules ganglionnaires à mélanopsine (un photopigment), intrinsèquement photosensibles impliquées dans un grand nombre de fonctions non visuelles et ne participant donc pas à la formation d'images (voie non visuelle). Des études de traçage anatomique chez l'animal ont montré des projections des cellules ganglionnaires à mélanopsine vers les NSC.

A l'heure actuelle, il est considéré que l'information lumineuse responsable de la synchronisation de l'horloge interne principale passe par les cellules ganglionnaires à mélanopsine. Ces dernières ont un pic de sensibilité compris entre 480 et 484 nm chez tous les vertébrés étudiés. Une étude a confirmé que le pic de sensibilité du système circadien humain est de 480 nm et que les longueurs d'ondes courtes ( $\lambda < 440$  nm) ou longues ( $\lambda > 560$  nm) sont significativement moins efficaces. Un rôle central de la mélanopsine dans la sensibilité photique du système circadien humain est suggéré par la courbe de sensibilité spectrale du système circadien humain laquelle est estimée par la courbe de suppression de la mélatonine qui suit la courbe de sensibilité de la mélanopsine et où le pic de suppression de la mélatonine

correspond au pic de sensibilité de la mélanopsine, c'est-à-dire à environ 480 nm. Chez l'homme, des études ont montré que les cellules ganglionnaires à mélanopsine des voies non visuelles sont impliqués dans l'effet de la lumière sur le décalage de phase de la mélatonine, l'augmentation de la vigilance, de la température et de la fréquence cardiaque, l'augmentation des performances psychomotrices, la structure du sommeil, l'activation de structures cérébrales impliquées dans la mémoire et la régulation de l'humeur.

Des études ont montré que l'exposition à la lumière artificielle le soir inhibe la sécrétion de mélatonine et améliore les performances cognitives, ce qui est particulièrement vrai pour les LED incluses dans les écrans d'ordinateur dont le spectre peut être riche en lumière bleue, ce qui a pour conséquence pour les sujets exposés en soirée des difficultés d'endormissement dues à un décalage de phase de type retard de phase (notion expliquée deux paragraphes plus bas) (5,24).

Une lumière monochromatique bleue de longueur d'onde de 480 nm peut être aussi efficace qu'une lumière fluorescente blanche 10 fois plus intense en terme de suppression de synthèse de la mélatonine (14).

#### VII.A.2- L'effet de la lumière dépend de l'intensité lumineuse et de la durée d'exposition

Plus le stimulus lumineux est intense, plus l'effet sera important. De même, plus la durée d'exposition est longue, plus l'effet sera important.

Comme nous l'avons vu, le jour, en présence de lumière naturelle, les voies efférentes issues du tractus rétino-hypothalamique inhibent la synthèse de mélatonine. Des expériences ont donc été menées la nuit pour évaluer les effets de la lumière artificielle. Ainsi, cette dernière, lorsqu'elle est administrée la nuit, déprime la production de mélatonine si elle est d'intensité et de durée suffisantes.

Par exemple, une intensité lumineuse de 2000-2500 lux pendant 2 heures (entre 2 heures et 4 heures du matin) la supprime même complètement (2,5,10,24). Avec un éclairage de niveau domestique (50 à 300 lux), l'effet est perceptible mais est plus modeste (2,5,10,24). Autre exemple, une exposition lumineuse nocturne avec une lumière blanche intense (10000 lux) pendant une durée de 6,5 heures conduit à un retard du rythme de la mélatonine de plus de 2 heures alors que l'effet est indétectable si l'intensité lumineuse est inférieure à 10 lux (14). Si cette dernière expérience est reproduite à la même heure et avec une même durée d'exposition mais avec une intensité lumineuse réduite au centième soit 100 lux, le stimulus lumineux produit alors un retard d'environ 1 heure soit 50% de l'effet obtenu avec la lumière blanche de 10000 lux.

Des études montrent qu'il existe une relation non linéaire entre la durée d'exposition et la réponse du système circadien avec une efficacité très élevée pour des expositions de quelques minutes ou même de quelques millisecondes (14).

Lorsqu'un éclairage est administré plusieurs nuits de suite, la sécrétion de mélatonine échappe à cet effet inhibiteur et se décale progressivement vers le matin, il se crée alors un retard de phase. Dans ces expériences, c'est la lumière blanche polychromatique qui est la plus utilisée même si nous avons vu que les longueurs d'onde les plus efficaces pour inhiber la sécrétion de mélatonine se situent autour de 480 nm (lumière bleue) correspondant au maximum d'absorption de la mélanopsine contenue dans les cellules ganglionnaires de la face interne de la rétine inférieure.

### VII.A.3- L'effet de la lumière dépend de l'heure auquel nous percevons cette lumière

Idéalement, nous devrions suivre le rythme circadien de la nature, c'est-à-dire qu'il faudrait respecter son signal mélatonine en allant se coucher lorsque la nuit tombe pour bénéficier d'une bonne nuit de sommeil réparatrice. Ce rythme circadien naturel a en effet été programmé pour nous par des millions d'années d'évolution. Or l'homme avec « le progrès » a développé la lumière artificielle et l'utilise à bon escient mais également à mauvais escient. Ainsi à l'obscurité, au lieu de respecter notre signal mélatonine et d'aller nous coucher ... nous allumons la lumière pour poursuivre nos activités (travail, jeux, regarder la télé, faire des sorties ...), ce qui va à l'encontre de notre rythme circadien naturel. Le pire exemple est probablement le travail de nuit où la période pendant laquelle nous devrions produire notre mélatonine se transforme en une période où nous sommes exposés à une forte lumière artificielle abolissant notre sécrétion de la précieuse hormone. La conséquence est qu'en développant ces activités nocturnes, les hommes ont considérablement réduit la quantité de mélatonine qu'ils sont capables de produire pouvant aller ainsi jusqu'à des déficiences en mélatonine et ainsi perturber sévèrement leur horloge biologique qui, au cours de l'évolution, était exclusivement synchronisée par le lever et le coucher du soleil. Ainsi, en développant ses activités de nuit, l'homme s'est soumis à l'éclairage artificiel et a ainsi baissé sa capacité totale de sécrétion de mélatonine et également l'intensité de son pic.

L'heure d'exposition à la lumière a également pour effet de modifier la phase de sécrétion de mélatonine d'un individu. Ainsi,

-la lumière à laquelle nous sommes exposés le soir et en début de nuit, en moyenne entre 17 heures du soir et 5 heures du matin, a pour effet de retarder l'horloge biologique et donc le rythme de la mélatonine. On aura alors un début de la sécrétion de mélatonine qui démarrera plus tard dans la soirée, un pic nocturne plus tardif dans la nuit et la chute matinale du taux de mélatonine interviendra plus tardivement. C'est le phénomène de retard de phase. Ce dernier va se traduire sur le plan clinique par des difficultés d'endormissement, une envie de dormir plus tardive (on se couche tard) et un éveil plus difficile le matin (on se lève tard).

-la lumière à laquelle nous sommes exposés en fin de nuit et le matin, en moyenne entre 5 heures du matin et 17 heures du soir, va à l'inverse avoir pour effet d'avancer l'horloge biologique et donc le rythme de la mélatonine. On aura alors un début de sécrétion de mélatonine qui commencera plus précocément en soirée, un pic nocturne plus précoce dans la nuit et la chute matinale du taux de mélatonine interviendra plus précocément. C'est le phénomène d'avance de phase. Ce dernier va se traduire sur le plan clinique par une somnolence en soirée, une envie de dormir plus précoce (on se couche tôt) et un éveil plus précoce le matin (on se lève tôt).

-l'administration de plages lumineuses à la fois vespérale et matinale peut conduire à un rétrécissement de la durée de sécrétion de la mélatonine.

La période de la journée à laquelle l'horloge est la moins sensible à la lumière se situe en fin d'après midi, vers 17 heures en moyenne. A l'inverse, il y a deux périodes de la journée auxquelles l'horloge est la plus sensible à la lumière, il s'agit des périodes se déroulant peu avant le coucher et peu après le lever.

Ainsi, il peut être établie une courbe de réponse de phase du rythme de la mélatonine en fonction de l'horaire d'exposition à un stimulus lumineux.

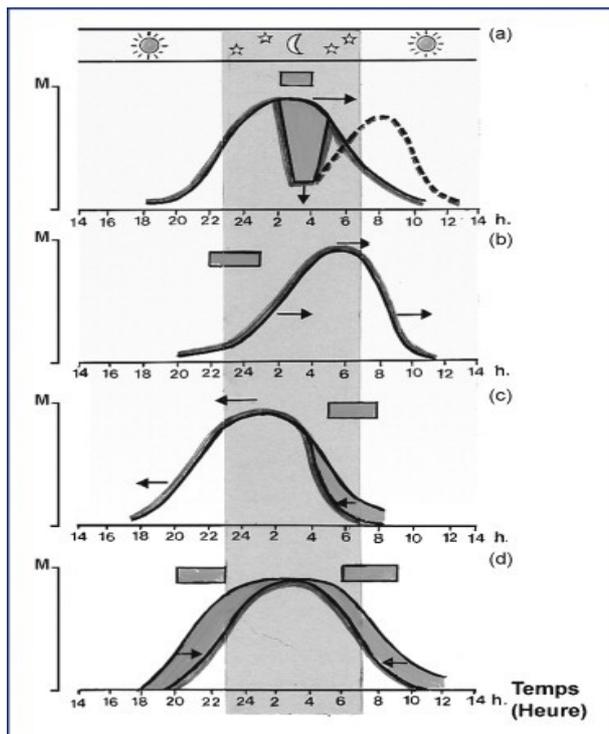


Figure 5 : Schéma de la courbe de réponse de phase du rythme de la mélatonine en fonction de l'horaire d'exposition à un stimulus lumineux (10).

Des études montrent que la lumière peut être utilisée en thérapeutique dans des approches de type photothérapie pour éviter ou corriger des troubles du sommeil et de la synchronisation du système circadien notamment en cas d'avance ou de retard de phase. Il s'agira alors d'administrer le stimulus lumineux à l'heure adéquate pour contrecarrer le déplacement de phase à traiter.

## VII.B- Les saisons (1,2,5,6,9,18,25)

La synthèse de mélatonine étant majoritairement dépendante de l'alternance lumière/obscurité ou jour/nuit, la durée de sa synthèse nocturne varie en fonction de la longueur des jours (photopériode) et des nuits (scotopériode) en étant proportionnelle à la longueur de la nuit qui varie elle-même en fonction des saisons. Ainsi la durée de sécrétion de la mélatonine est plus courte en été où la photopériode est bien plus longue que la scotopériode. Et à l'inverse, la durée de sécrétion de la mélatonine est plus longue en hiver où la scotopériode est bien plus longue que la photopériode. Ce phénomène est également valable pour les paramètres du pic nocturne de mélatonine, ainsi la durée et l'amplitude du pic nocturne de mélatonine augmentent avec l'allongement de la période d'obscurité et sont maximales en hiver. Ainsi le signal mélatoninergique qui est un effecteur de l'horloge, va par son expression rythmique indiquer à l'organisme une information circadienne (message concernant la temporalité journalière) mais également une information saisonnière (message concernant la temporalité annuelle) qui pourront

être décodées par toutes les structures de l'organisme contenant des récepteurs à la mélatonine. Ces structures pourront alors adapter leur fonctionnement en conséquence. Ceci s'applique pour toutes les espèces photopériodiques dont l'homme même si ce dernier voit ce phénomène atténué chez lui en raison de l'éclairage artificiel domestique ou public. Atténué certes mais existant tout de même puisqu'une mise en évidence très significative a été rapportée à des latitudes élevées, en Finlande où les modifications saisonnières de la photopériode naturelle ont une répercussion sur la sécrétion de mélatonine avec un allongement de 2 heures de la sécrétion journalière de mélatonine pendant l'hiver comparée à celle de l'été (5).

### VII.C- Les variations interindividuelles (2,3,5,6,10-13,18,24,25,86,126)

Comme il l'a déjà été mentionné, chez l'Homme, durant une période donnée (par exemple d'un jour à l'autre), le profil plasmatique circadien de la mélatonine est stable (très reproductible) pour un même individu mais une grande variabilité interindividuelle de ce profil plasmatique circadien de la mélatonine est observée.

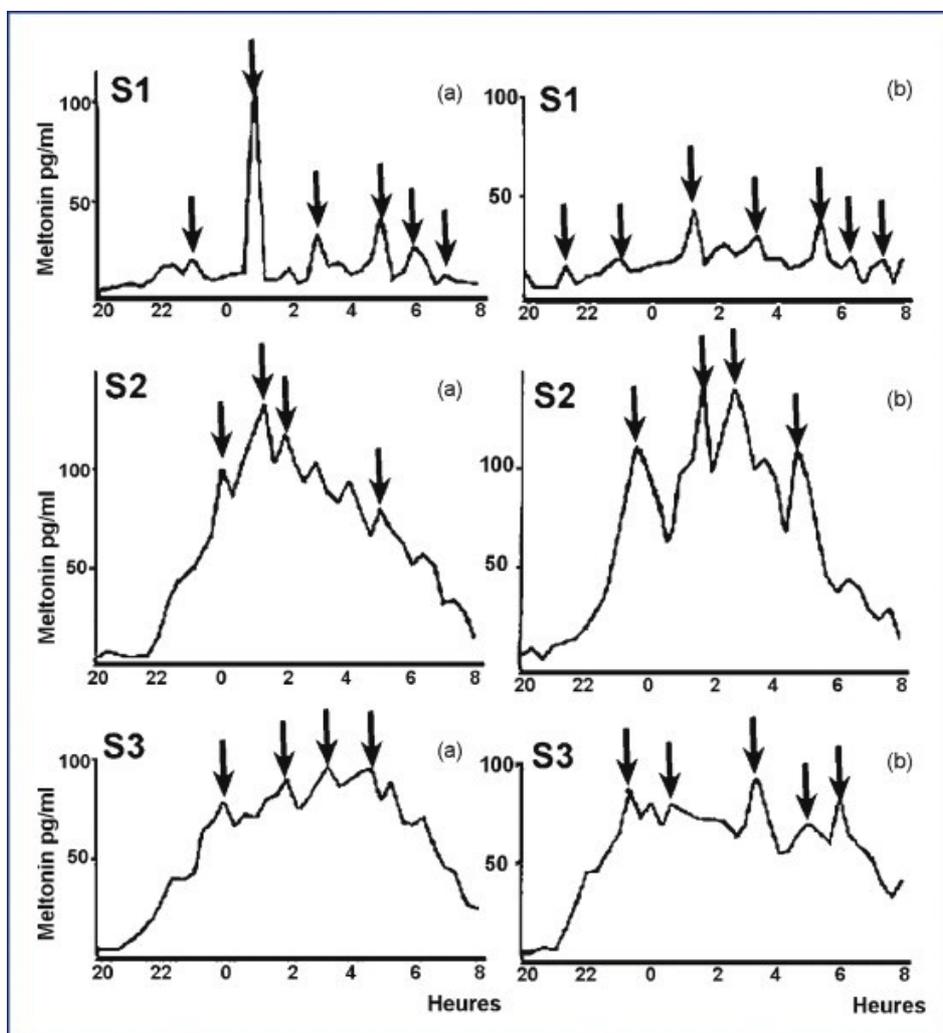


Figure 6 : Schéma montrant la grande reproductibilité du profil plasmatique circadien de la mélatonine pour un même individu d'un jour sur l'autre mais une grande variabilité interindividuelle de ce même profil (10)

Chez certains individus (environ 5%), la sécrétion peut être très discrète ou même exceptionnellement absente, sans que cela ait de conséquence évidente sur la qualité du sommeil ou les capacités d'adaptation à une perturbation des rythmes.

L'amplitude de la sécrétion nocturne de mélatonine semble être déterminée génétiquement, elle diffère donc d'un individu à l'autre, ce qui explique la grande variabilité interindividuelle du profil plasmatique de la mélatonine.

Le fait que les rythmes circadiens soient déterminés génétiquement et notamment pour celui de la sécrétion de mélatonine a été prouvé lors d'expériences chez les animaux. Par exemple, lorsque l'on détruit les NSC (siège de l'horloge interne principale laquelle présente un rythme autonome et une origine génétique) d'un hamster, on aboutit à une désorganisation complète de ses activités rythmiques comme l'alternance veille-sommeil. Si après cela, on prélève les NSC d'un foetus de hamster pour les transplanter à l'animal dont on a détruit les NSC, le rythme est rétabli mais avec les propriétés du donneur (2). Cette expérience prouve bien que chaque être vivant a des rythmes (et notamment celui de la mélatonine) qui lui sont propres et qui sont déterminés génétiquement.

Ainsi, il est difficile de définir des valeurs de référence quant au taux sanguins de mélatonine. Si l'on décidait d'obtenir des valeurs moyennes de sécrétion de jour et de nuit sur un groupe témoin, cela ne permettrait pas pour autant d'établir la comparaison des valeurs de sécrétion obtenues à partir d'un profil individuel par rapport à ce groupe témoin. Beaucoup d'auteurs ont rapporté des valeurs pouvant donner un ordre d'idée des concentrations sériques de mélatonine générées de jour et de nuit chez l'Homme, cependant les valeurs rapportées sont très variables en fonction des auteurs. Nous allons en citer quelques unes :

- Tordjman et al, en 2017 (13), indiquent que près de 80% de la mélatonine synthétisée sur un nyctémère est synthétisée la nuit avec des concentrations sériques variant entre 80 et 120 pg/mL et qu'en journée, les concentrations sériques sont faibles, 10 à 20 pg/mL.

- Patel et al, en 2022 (126), indiquent eux aussi que les taux sériques de mélatonine culminent pendant la nuit avec des valeurs comprises entre 80 et 120 pg/mL tandis qu'ils sont faibles pendant la journée avec des valeurs comprises entre 10 et 20 pg/mL. Patel et Tordjman rapportent en fait les valeurs citées par Karasek et al en 2006.

- l'avis de l'ANSES du 23 février 2018 (3) indique que chez l'adulte, les concentrations sanguines diurnes et nocturnes en mélatonine sont respectivement d'approximativement 10 et 60 pg/mL.

- Claustrat et al, en 2020 (5), indiquent que chez les adultes jeunes, la valeur du pic nocturne de mélatonine atteint environ 60 à 100 pg/mL. Plus tard dans le même document, ils indiquent que la valeur moyenne du pic physiologique nocturne chez un sujet adulte jeune peut être estimée à 100 pg/mL.

- Guardiola-Lemaitre, en 2005 (6) et en 2007 (25), indique que les concentrations plasmatiques nocturnes varient entre 30 et 200 pg/mL.

- Zawilska et al, en 2009 (18), indiquent que les concentrations maximales moyennes atteintes dans le plasma des adultes sont de l'ordre de 60 à 70 pg/mL la nuit alors que les concentrations minimales sont généralement inférieures à 5 pg/mL le jour.

- Sasaki et al, en 2021 (86), indiquent que la concentration plasmatique maximale de mélatonine atteint 50 à 100 pg/mL entre 3 heures et 4 heures du matin.

Des études ont montré que les femmes secrètent entre 20 et 30% de mélatonine en plus par rapport aux hommes. L'amplitude de la sécrétion est plus marquée chez la femme en période d'activité génitale que chez l'homme et cette différence est renforcée par la prise de contraceptifs oraux.

#### VII.D- Les âges de la vie (1,2,5,13,14)

Les concentrations sériques en mélatonine varient considérablement avec l'âge. Avant l'âge de trois mois, les nourrissons secrètent de très faibles niveaux de mélatonine. La maturation de la sécrétion est superposable à celle du système circadien qui est acquise vers la fin du deuxième mois de vie. Ainsi, dans le développement typique, le rythme de la mélatonine est fixé vers l'âge de trois mois. La production de mélatonine va en augmentant. Le rythme de sécrétion est pleinement mature à la fin de la première année de vie, quand le sommeil du nourrisson est bien orienté vers une organisation nycthémerale. C'est dans la petite enfance, généralement entre 4 et 7 ans, que les pics de concentration sanguine nocturne en mélatonine sont les plus élevés avec des valeurs pouvant atteindre jusqu'à 600 pg/mL (5). Ces valeurs diminuent ensuite avec l'avancée dans l'âge. Le pic moyen de concentration sanguine nocturne en mélatonine est de 153,6 pg/mL avant la puberté et de 116,6 pg/mL à la puberté (2). La sécrétion continue de diminuer régulièrement avec l'âge. La valeur du pic de concentration sanguine nocturne en mélatonine se situe entre 60 et 100 pg/mL chez les sujets adultes jeunes (5). On estime alors chez ces mêmes sujets que la sécrétion de mélatonine sanguine se situe en moyenne à 50 µg par nuit (5). La sécrétion continue de diminuer régulièrement avec l'âge. Des études ont montré qu'en vieillissant apparaissent une avance de phase et une diminution de l'amplitude du système circadien (quantifiés par la mesure des profils de température, de cortisol et bien sur de mélatonine) sans toutefois impacter la période endogène. L'avance de phase et la baisse d'amplitude du signal mélatonine chez le sujet âgé s'accompagne de son endormissement et de son réveil précoces voire d'insomnie matinale quand elle est rapportée. L'éveil et le coucher précoces vont favoriser une exposition à la lumière matinale et une diminution d'exposition à la lumière en soirée favorisant une avance de phase de l'horloge biologique entretenant alors ce phénomène. Chez les sujets âgés, les phénomènes d'insomnie matinale peuvent être expliqués par le fait que la réduction de la puissance du signal mélatonine fait qu'ils ne sont plus capables de maintenir leur sommeil en fin de nuit (c'est-à-dire après le pic de mélatonine) contrairement aux sujets plus jeunes.

Enfin, il est à noter qu'il existe de grandes différences entre les individus vieillissants concernant leur production de mélatonine. Par exemple, celle-ci peut être totalement abolie à un âge avancé. Chez certaines personnes âgées, on observe simplement une réduction modérée de la sécrétion nocturne, chez d'autres le pic de concentration sanguine nocturne est à peine plus élevé que les concentrations diurnes. Chez d'autres encore, une forte réduction de la sécrétion nocturne s'accompagne souvent d'une diminution des niveaux diurnes. La baisse d'amplitude du signal mélatonine s'avère plus marquée chez l'insomniaque âgé comparée au sujet normal d'une même tranche d'âge.

La conclusion est qu'avec l'âge la quantité et la qualité du sommeil diminuent et que la baisse de sécrétion de la mélatonine pourrait expliquer pourquoi les troubles du sommeil sont souvent plus fréquents chez les personnes âgées.

## VIII- Distribution de la mélatonine (3,5,10,12,58,66)

In vitro, le taux de liaison de la mélatonine aux protéines plasmatiques est d'environ 60%. Dans le sang, la mélatonine est principalement liée à l'albumine et dans une moindre mesure à l'orosomucoïde (ou  $\alpha 1$  glycoprotéine acide) et aux lipoprotéines de haute densité.

La mélatonine a un caractère amphiphile. D'une part, elle présente une solubilité préférentielle dans les lipides, ce qui lui permet de traverser facilement les membranes cellulaires. D'autre part, elle est très soluble en milieu aqueux en présence de faibles concentrations de solvant organique.

En conséquence, à partir de la circulation sanguine, la mélatonine va pouvoir :

- traverser la BHE pour exercer son action sur le système nerveux central (SNC).
- être distribuée dans les liquides biologiques (salive, bile, liquide synovial, urine, liquide céphalorachidien, lait maternel notamment).
- être distribuée dans la plupart des tissus où des récepteurs spécifiques à la mélatonine sont présents.

## IX- Catabolisme de la mélatonine (3,5,10-12,37,58,66)

Le foie est le principal site de catabolisme de la mélatonine. Il épure plus de 90% de la mélatonine circulante grâce à deux voies métaboliques.

La première voie métabolique prédomine, elle se déroule en deux étapes. En premier lieu, le cytochrome CYP 1A2 hydroxyle la mélatonine en C6 pour former de la 6-hydroxymélatonine. D'autres cytochromes conduisent dans une moindre mesure à la formation de la 6-hydroxymélatonine tel le CYP 1A1 ou encore le CYP 2C19 impliqué dans le métabolisme de la mélatonine exogène. Dans un second temps, la 6-hydroxymélatonine subit majoritairement (90%) une sulfoconjugaison pour former de la 6-sulfatoxymélatonine ou minoritairement (10%) une glucuronoconjugaison pour former de la 6-glucuronylmélatonine. Les dérivés ainsi formés, et donc majoritairement la 6-sulfatoxymélatonine, sont excrétés dans les urines. La 6-sulfatoxymélatonine est inactive. Le profil urinaire de la 6-sulfatoxymélatonine est étroitement superposable à celui de la mélatonine plasmatique.

La seconde voie métabolique, moins significative, est la 5-déméthylation pour donner un précurseur physiologique de la mélatonine, la N-acétylsérotinine. Cette dernière, tout comme la 6-hydroxymélatonine, est sulfoconjuguée ou glucuronoconjuguée puis les dérivés ainsi formés sont excrétés dans les urines.

Au final, l'élimination rénale des métabolites se fait à 89% sous la forme de sulfoconjugués et glucuronoconjugués de la 6-hydroxymélatonine dont plus de 80% sous la forme de 6-sulfatoxymélatonine.

Environ 1% (5) à 2% (58,66) de la mélatonine sécrétée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

Dans le cerveau, la mélatonine est oxydée principalement en N1-acétyl-N2-formyl-5-méthoxykynuramine (AFMK) puis en N1-acétyl-5-méthoxykynuramine (AMK) à la fois par réaction enzymatique et par réaction de la mélatonine avec des espèces réactives de l'oxygène comme les radicaux libres.

Il existe des polymorphismes dans le gène *CYP 1A2* qui vont aboutir à de très grandes variations interindividuelles dans l'activité du cytochrome CYP 1A2, de

l'ordre de 10 à 200 fois.

Comme la mélatonine est majoritairement métabolisée par le cytochrome CYP 1A2, que ce dernier intervient également dans le métabolisme de nombreux médicaments, et que son activité puisse être induite ou inhibée par de nombreux médicaments ou des xénobiotiques, il existe des interactions pharmacocinétiques impliquant la mélatonine qui modifieront sa biodisponibilité et qui seront détaillées dans la deuxième partie de ce document.

Chez les patients cirrhotiques, du fait d'une altération importante des fonctions hépatiques, la métabolisation hépatique de la mélatonine est diminuée. De plus chez ces patients, l'activité sécrétoire de la glande pinéale est plus faible. Ces deux phénomènes ont pour conséquence un retard du pic nocturne de mélatonine et une augmentation des concentrations sanguines diurnes de celle-ci.

De plus, chez ces patients, l'excrétion totale de 6-sulfatoxymélatonine est significativement réduite.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, on constate une augmentation des concentrations diurnes et une diminution de l'amplitude du rythme de la mélatonine.

## X- Mécanisme d'action de la mélatonine

Comme nous l'avons vu, ce sont les variations de la durée de la sécrétion nocturne sanguine de mélatonine circadienne et saisonnière qui transmettent l'information photopériodique à l'ensemble de l'organisme. La mélatonine joue ainsi le rôle d'hormone « donneuse de temps » en distribuant à la fois un message circadien et un message saisonnier permettant à toutes les structures de l'organisme capables de décoder le signal mélatonine de s'organiser temporellement. Pour décoder ce signal, les structures cibles expriment des récepteurs à la mélatonine qui vont maintenant être présentés. Ainsi la mélatonine joue un rôle clé dans la synchronisation des fonctions circadiennes et saisonnières de l'ensemble de l'organisme.

### X.A- Les récepteurs de la mélatonine (5,6,27,28,30)

A l'heure actuelle, on distingue 4 types de récepteurs spécifiques à la mélatonine chez l'homme :

-en 1994, deux sous-types de récepteurs de la mélatonine de haute affinité (d'ordre picomolaire) appelés MT1 (anciennement Mel1A) et MT2 (anciennement Mel1B) ont été clonés chez les mammifères, y compris chez l'homme. Ce sont des récepteurs membranaires appartenant à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Ce sont ces deux récepteurs qui relayent principalement les effets biologiques de la mélatonine. C'est donc de ces deux récepteurs dont nous allons majoritairement parler dans cette partie.

-un site de liaison non membranaire et de basse affinité (d'ordre nanomolaire) appelé

MT3 (anciennement Mel2) a également été purifié en 2000. Ce site est apparenté à une enzyme de la famille des quinones réductases, la quinone réductase 2 (QR2) qui est impliquée dans les processus de stress oxydatif.

-enfin, il a été démontré que la mélatonine se lie à un récepteur nucléaire identique aux récepteurs orphelins nucléaires, appelé RZR/ROR. Ce récepteur nucléaire contribue à l'effet immunomodulateur de la mélatonine.

#### X.A.1- Nomenclature actuelle des récepteurs de la mélatonine (29,31)

Les récepteurs de la mélatonine sont nommés et classés sur la base de critères opérationnels et structurels élaborés par le comité de nomenclature des récepteurs et de classification des médicaments de l'IUPHAR (union internationale de pharmacologie). La classification a évolué au fur et à mesure que des informations pharmacologiques, fonctionnelles et structurelles sur les récepteurs ont émergé. Conformément aux lignes directrices de l'IUPHAR, les récepteurs ont été nommés d'après leur ligand endogène, la mélatonine, qui est abrégée en « MT » en majuscules et chaque type particulier de récepteur a été désigné par un indice numérique, d'où les désignations de récepteurs MT1 et MT2. Un préfixe minuscule peut désigner l'espèce dont on parle. Par exemple un h pour l'humain comme dans hMT1.

La nomenclature actuelle classe les deux récepteurs clonés de la mélatonine des mammifères en deux types : MT1 et MT2.

Ces deux récepteurs de la mélatonine ont été définis comme des types uniques en raison de leur structure moléculaire distincte et de la localisation chromosomique différente des gènes à partir desquels ils sont produits.

Le gène codant pour le récepteur hMT1 est le gène P48039 ou *MTNR1A*, il est localisé sur le chromosome 4 humain et plus précisément en 4q35.1.

Le gène codant pour le récepteur hMT2 est le gène P49286 ou *MTNR1B*, il est localisé sur le chromosome 11 humain et plus précisément en 11q21-22.

#### X.A.2- Structures des récepteurs MT1 et MT2 (6,27,29-32)

Les récepteurs MT1 et MT2 appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G. Leur structure est donc classiquement constituée d'une seule chaîne polypeptidique qui comporte 7 segments hydrophobes formant autant d'hélices  $\alpha$  qui constituent les 7 domaines transmembranaires du récepteur, lesquels sont reliés entre eux par une alternance de boucles intracellulaires et extracellulaires, une extrémité N-terminale extracellulaire, une extrémité C-terminale intracellulaire, et un certain nombre d'acides aminés conservés au sein de la superfamille.

Ils forment un groupe distinct dans la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G du fait de la présence de séquences d'acides aminés qui leur sont spécifiques comme le motif NRY situé dans la deuxième boucle intracellulaire (en aval du troisième domaine transmembranaire) qui remplace la séquence DRY ou ERY classiquement rencontrée dans les autres groupes de RCPG. Cette région est connue pour jouer un rôle important dans l'interaction des récepteurs avec les protéines G. Autre exemple, le motif NPXXY hautement conservé dans le septième domaine transmembranaire des autres groupes de RCPG est remplacé par un motif NAXXY dans les récepteurs MT1 et MT2.

Le récepteur hMT1 est une protéine de 350 acides aminés et a une masse prédite de 39374 Da, ces nombres ne tenant pas compte d'éventuelles modifications post-traductionnelles.

Le récepteur hMT2 est une protéine de 362 acides aminés et a une masse prédite de 40188 Da, ces nombres ne tenant pas compte d'éventuelles modifications post-traductionnelles.

L'homologie de séquence en acides aminés entre les récepteurs hMT1 et hMT2 est d'environ 60% dans l'ensemble et de 73% dans les domaines transmembranaires.

L'extrémité N-terminale du récepteur MT1 contient deux sites consensus pour la glycosylation N-terminale liée à l'asparagine alors que l'extrémité N-terminale du récepteur MT2 n'en contient qu'un.

L'extrémité C-terminale des récepteurs MT1 et MT2 contient des sites potentiels de phosphorylation à la PKA, la PKC, et à la caséine kinase 1 et 2. Ces sites de phosphorylation participent à la régulation de la fonction du récepteur.

Des études de mutagenèse dirigée, réalisées sur les récepteurs MT1 du mouton et de l'homme, ont permis de montrer que les résidus valine et histidine localisés dans le cinquième domaine transmembranaire sont impliqués dans la formation d'une poche de liaison du ligand et que l'interaction du groupement 5-méthoxy de la mélatonine avec le résidu histidine est nécessaire à l'activation du récepteur. Le résidu asparagine du motif NRY empêche quant à lui la réalisation d'un couplage fonctionnel avec des seconds messagers, ce qui confirme l'importance de ce motif pour l'interaction du récepteur avec les protéines G.

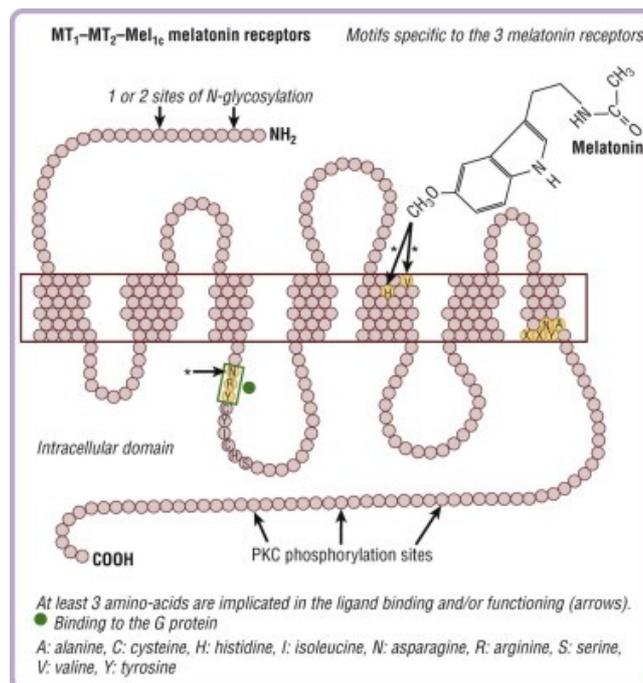


Figure 7 : Schéma de la structure des récepteurs MT1 et MT2 (28)

## X.B- Voies de signalisation des récepteurs MT1 et MT2 (6,27,29,31,32)

Les récepteurs de la mélatonine de type MT1 et MT2 sont couplés à de multiples voies de transduction qui diffèrent selon le type cellulaire dans lequel le récepteur est exprimé.

La liaison de la mélatonine (ligand agoniste) à son récepteur MT1 ou MT2 va induire le couplage de ce récepteur aux protéines G hétérotrimériques. Les protéines G sont en effet constituées de trois sous-unités  $\alpha, \beta, \gamma$  associées entre elles. Le couplage du récepteur aux protéines G hétérotrimériques va avoir pour effet d'activer ces dernières, elles vont alors se dissocier en une sous-unité  $\alpha$  et une sous-unité  $\beta\gamma$ . Ces deux sous-unités ainsi formées transmettent toutes deux un signal par interaction avec des effecteurs différents.

Les récepteurs MT1 et MT2 peuvent être couplés à une grande diversité de protéines G et mettre en jeu de nombreux effecteurs.

Ainsi, les récepteurs MT1 et MT2 sont couplés à une protéine Gi/o (à fonction inhibitrice) qui va inhiber l'adénylate cyclase (AC) avec laquelle elle est en liaison, ce qui va alors inhiber la production d'AMPc à partir de l'ATP. L'effet inhibiteur de la mélatonine sur la voie de l'AMPc conduit à une diminution de l'activité de la PKA et donc une diminution de la phosphorylation du facteur de transcription cytosolique CREB. Il résulte de cette cascade d'évènements une inhibition de l'expression des gènes précoces tels que c-fos et junB. Toujours par un mécanisme dépendant de l'AMPc, la mélatonine inhibe la phosphorylation des protéine-kinases et des facteurs de transcription activés par les facteurs mitogènes (MEK  $\frac{1}{2}$ , MAP kinases, ERK  $\frac{1}{2}$ ). Là aussi, cela provoque un arrêt de la transcription de gènes cibles. Cette inhibition de la mélatonine sur la voie de l'AMPc constitue l'une des principales voies de signalisation des récepteurs MT1 et MT2. Cependant, il a été démontré que dans les cellules non neuronales, le récepteur MT1 stimule l'activation des voies de signalisation des protéines kinases MEK  $\frac{1}{2}$  et ERK  $\frac{1}{2}$  en stimulant la phosphorylation de ces dernières.

Les récepteurs MT1 et MT2 présentent une autre voie de signalisation commune. En plus de la protéine Gi/o avec laquelle ils sont couplés et déjà précédemment citée, ils sont également couplés avec une protéine Gq. Ainsi, de la même manière, la mélatonine va se fixer sur MT1 ou MT2, le récepteur va alors se coupler avec la protéine Gq, ce qui va alors activer cette dernière. Celle-ci va alors activer la PLC qui va agir sur le métabolisme des phosphoinositides en lysant le PIP2 et formant ainsi du DAG et de l'IP3, ce qui va alors conduire à une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire et à la stimulation de la PKC avec comme conséquence des modulations de la transcription génique au niveau nucléaire. Il est à noter que la protéine Gi/o activée par MT1 va également contribuer à l'activation de la protéine Gq couplée à MT1.

Parallèlement à ces voies de transduction communes, il existe des différences de couplage entre les récepteurs MT1 et MT2.

Ainsi, l'activation du récepteur MT2 par la mélatonine, comme nous l'avons vu, conduit au couplage et à l'activation d'une protéine Gi/o qui inhibe la voie de l'AMPc. Mais dans le cas de MT2, cette protéine Gi/o activée conduit également à l'inhibition de la guanylate cyclase (GC) avec laquelle elle est en liaison, ce qui va alors inhiber la production de GMPc (guanosine monophosphate cyclique) à partir de GTP (guanosine triphosphate). Cet effet inhibiteur de la mélatonine sur la voie du GMPc va également participer au phénomène de modulation de la transcription génique au niveau nucléaire.

Dans les NSC, on note la présence de récepteurs MT1. Ces derniers vont être stimulés par la mélatonine (qui peut donc rétroagir sur les NSC qui génèrent son rythme). MT1 se couple alors à la protéine Gi/o qu'il active. Cette protéine Gi/o activée va stimuler les canaux potassiques Kir3 et stimuler ainsi un courant potassique sortant hyperpolarisant conduisant alors à l'inhibition de l'activité électrique spontanée de l'horloge.

Cette même protéine Gi/o activée par les récepteurs MT1 stimulés peut aussi inhiber les canaux potassiques sensibles au calcium (BKCa), ce qui conduit à l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendant (VGCC) entraînant ainsi un afflux de calcium intracellulaire.

Des études de transfection dans des cellules neuronales ont montré que les récepteurs MT1 sont capables d'activer la voie de l'AMPc au lieu de l'inhiber. Dans ce cas, les récepteurs MT1 stimulés se couplent à Gq qu'ils activent d'où activation de la PLC qui génère DAG et IP3 à partir du PIP2, ce qui induit alors une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire. Ce calcium forme alors un complexe avec la calmoduline et ce complexe calcium/calmoduline active alors l'AC et active ainsi la voie de l'AMPc.

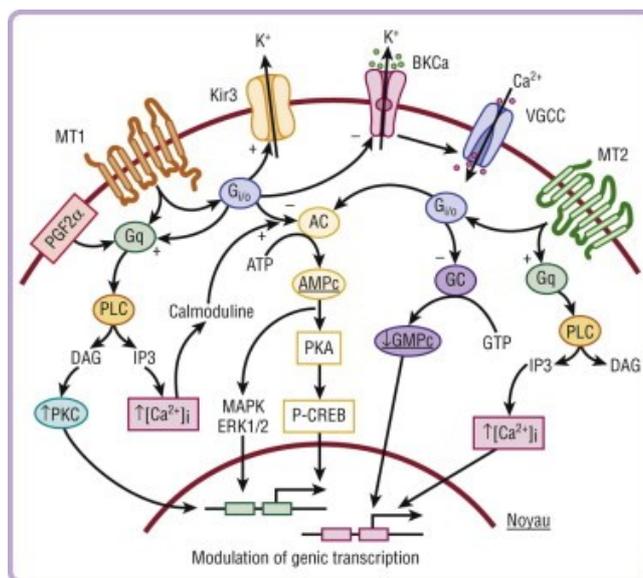


Figure 8 : Schéma des voies de signalisation couplées aux récepteurs de la mélatonine de type MT1 et MT2 (27)

Les récepteurs MT1 et MT2 peuvent ainsi mettre en jeu une grande diversité de voie de transduction. C'est le contexte cellulaire dans lequel ces récepteurs sont exprimés qui déterminera leur fonctionnalité et leur rôle physiologique.

### X.C- Localisation des récepteurs MT1 et MT2 (5,6,13,24,27,28,30)

Les récepteurs MT1 et MT2 ont été identifiés dans pratiquement toutes les structures du SNC. On recense en effet plus de 110 structures cérébrales contenant ces récepteurs. Toutefois, la nature et le nombre de structures concernées varient considérablement d'une espèce à l'autre expliquant ainsi en partie la diversité des réponses physiologiques induites par la mélatonine. Cependant, on sait que deux structures contiennent les récepteurs MT1 et MT2 chez une majorité d'espèces de mammifères, il s'agit des NSC de l'hypothalamus (sauf chez les mustélidés et le mouton) et la pars tuberalis de l'adénohypophyse. En plus de ces deux structures, chez l'homme, les récepteurs MT1 sont très abondants dans les structures dopaminergiques (cortex préfrontal, putamen, substantia nigra, amygdale, hippocampe). On les retrouve aussi dans le noyau thalamique réticulaire. Les récepteurs MT2 sont également retrouvés dans l'hippocampe. Les récepteurs MT1 et

MT2 sont retrouvés dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus, la majorité des structures composant le thalamus et l'hypothalamus, les bulbes olfactifs, l'area postrema, le cortex, le cervelet et dans de nombreuses autres structures cérébrales. Les récepteurs MT1 et MT2 sont également largement distribués dans les tissus périphériques puisqu'on les retrouve au niveau de la rétine, du système cardiovasculaire (cœur, artères, vaisseaux sanguins), des glandes surrénales, des reins, des poumons, du pancréas, des adipocytes, du système reproducteur (testicules, ovaires, utérus, glandes mammaires, prostate), de la peau, du système digestif (estomac, intestin grêle, colon, foie, vésicule biliaire), du système immunitaire (rate, thymus, lymphocytes B et T, macrophages, neutrophiles), des plaquettes sanguines.

Ainsi, les récepteurs MT1 et MT2 présentent une localisation ubiquitaire dans l'organisme. Au niveau central, la mélatonine va donc agir sur une grande partie du système nerveux y compris sur la structure même qui génère son signal (les NSC de l'hypothalamus), bien entendu sur les structures responsables du sommeil et de l'éveil, sur des structures impliquées dans la synchronisation des fonctions physiologiques ou comportementales. Le nombre de structures cérébrales cibles de la mélatonine reflètent ainsi le rôle important qu'elle joue sur le SNC. A côté de cela, nous venons de voir qu'elle agit sur de nombreux systèmes, organes et tissus périphériques. Ainsi, on peut très aisément comprendre que la prise de médicaments ou de compléments alimentaires à base de mélatonine dans un but d'améliorer son sommeil ne va pas avoir pour seule cible le sommeil d'un individu mais peut avoir des répercussions sur de nombreuses autres fonctions de son organisme et donc de moduler voir perturber ces dernières.

#### X.D- Régulation des récepteurs MT1 et MT2

La diversité des réponses physiologiques induites par la mélatonine dépend aussi de facteurs physiologiques régulant l'activité des récepteurs MT1 et MT2. La régulation des événements de transduction du signal est essentielle pour maintenir des réponses cellulaires et une homéostasie rapides et efficaces. Différents types de régulation de ces récepteurs ont été décrits notamment dans les NSC et la pars tuberalis.

##### X.D.1- Régulation homologue des récepteurs MT1 et MT2 (6,27)

La régulation ou désensibilisation homologue correspond à la désensibilisation induite par la stimulation prolongée d'un ligand à son récepteur. Toute possibilité de réponse biologique est ainsi bloquée alors que le ligand est toujours présent. En dehors de la modulation du nombre de récepteurs par synthèse ou dégradation, c'est l'un des mécanismes les plus classiques de régulation des récepteurs membranaires.

Des expériences ont clairement démontré que la mélatonine régule directement la densité de ses propres récepteurs MT1 et MT2 par un mécanisme de désensibilisation homologue. Par exemple, dans la pars tuberalis du rat, la suppression de la mélatonine endogène de façon temporaire (par illumination constante des animaux) ou de façon irréversible (par pinéalectomie) entraîne une augmentation de la densité des récepteurs de la mélatonine. Cette augmentation de densité est réversible puisqu'elle peut être contrebalancée par une injection unique

de mélatonine exogène. De façon réciproque, toujours dans la pars tuberalis mais cette fois-ci de deux espèces de hamsters différentes, une injection unique de mélatonine exogène administrée lorsque les concentrations de mélatonine endogène sont les plus faibles induit une diminution importante du nombre de récepteurs exprimés à la surface cellulaire. Les mêmes effets sont retrouvés chez l'homme.

Ainsi, dans les conditions physiologiques humaines, comme la mélatonine est sécrétée selon un rythme circadien, la régulation de la densité de ses récepteurs membranaires MT1 et MT2 suit également un rythme circadien. La densité des récepteurs MT1 et MT2 exprimés en surface cellulaire est donc de ce fait inversement corrélée aux concentrations plasmatiques de mélatonine, c'est-à-dire que la densité des récepteurs MT1 et MT2 sera élevée le jour et faible la nuit. Cette densité est maximale au moment de la transition jour/nuit faisant ainsi de ce moment la période critique de la journée pour l'administration de la mélatonine exogène et son activité pharmacologique chez l'homme.

#### *X.D.2- Régulation hétérologue des récepteurs MT1 et MT2 (5,18,24,27,29-33)*

Il existe un phénomène de régulation hétérologue des récepteurs MT1 et MT2. Cela signifie que des facteurs physiologiques autres que la mélatonine vont également influencer le nombre et le statut fonctionnel de ces récepteurs.

Ces facteurs physiologiques sont :

-l'influence de la lumière ou du cycle jour/nuit (27)

Dans des expériences sur des animaux pinéalectomisés (et donc sans production de mélatonine circulante), l'application de créneaux lumineux pendant la nuit entraîne une augmentation significative de la densité des récepteurs MT1 et MT2 dans les NSC du rat et la pars tuberalis du hamster sibérien. Chez le rat, cet effet régulateur de la lumière et plus particulièrement de l'alternance lumière obscurité joue même un rôle clé dans l'apparition des variations journalières de la densité des récepteurs MT1 et MT2 localisés dans les NSC.

-l'influence de la durée de la photopériode ou influence saisonnière (27)

Dans la pars tuberalis des espèces photopériodiques comme les hamsters, une diminution de la densité des récepteurs de la mélatonine est observée en photopériode courte mimant ainsi les jours courts de l'hiver. En effet, en hiver la période lumineuse est plus courte, la période d'obscurité est plus longue ce qui entraîne un allongement de la durée de sécrétion nocturne de mélatonine. La densité des récepteurs MT1 et MT2 étant inversement corrélée aux concentrations de mélatonine circulante, ceci expliquerait cette diminution de densité saisonnière des récepteurs à la mélatonine du fait d'une diminution de la synthèse de ces derniers.

-l'influence des hormones sexuelles (27)

Chez le rat et le hamster doré, une diminution de la densité des récepteurs MT1 et MT2 est induite par des implants de testostérone. La fonctionnalité de ces récepteurs est alors réduite. Ce phénomène de désensibilisation est également observé en présence d'oestrogènes dans les ovaires de la rate.

-dimérisation des récepteurs MT1 et MT2 (5,18,24,27,29,30,31,33)

Dans des expériences in vitro avec des cellules transfectées de rein d'embryon humain, les récepteurs MT1 et MT2 ont présenté la capacité de former des dimères,

comme c'est le cas d'un certain nombre de récepteurs couplés aux protéines G. Il peut s'agir soit d'homodimères MT1/MT1 ou MT2/MT2 soit d'hétérodimères MT1/MT2. Les densités de formation des hétérodimères MT1/MT2 et des homodimères MT2/MT2 sont similaires et sont 3 à 4 fois inférieures à la densité de formation des homodimères MT1/MT1. Le concept d'hétérodimérisation nécessite que les deux sous-types de récepteurs (MT1 et MT2) soient présents dans une même cellule pour présenter une signification physiologique. Les deux sites de liaison MT1 et MT2 restent fonctionnels à l'intérieur de l'hétérodimère et conservent leur sélectivité respective pour leurs ligands. La formation d'homo et d'hétérodimères modifie les propriétés pharmacologiques des récepteurs monomères et peut conduire à des formes fonctionnelles. Un profil pharmacologique modifié a été observé pour les hétérodimères MT1/MT2 par rapport aux homodimères correspondants. Par exemple, la formation d'hétérodimères MT1/MT2 fonctionnels a été décrite dans les photorécepteurs de bâtonnets de souris où ils interviennent dans l'amélioration de la sensibilité à la lumière scotopique par la mélatonine par le biais d'une voie PLC et PKC spécifique à l'hétérodimère. Cependant seules de futures recherches sur ce sujet permettront de comprendre la signification fonctionnelle de ce processus notamment chez l'homme.

Les récepteurs MT1 et MT2 forment également des hétérodimères avec d'autres récepteurs couplés aux protéines G dont le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> (liant quant à lui la sérotonine). L'agomélatine commercialisée en France sous le nom Valdoxan est utilisée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, c'est un agoniste mélatoninergique présentant une forte affinité pour MT1 et MT2 et un antagoniste sérotoninergique au niveau du récepteur 5-HT<sub>2C</sub>. Il a montré une amélioration du sommeil chez ces patients. Ainsi, l'hétérodimérisation des récepteurs MT1 et MT2 avec les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> pour former les hétérodimères MT1/5-HT<sub>2C</sub> et MT2/5-HT<sub>2C</sub> ou encore l'hétérodimérisation des récepteurs MT1 et MT2 avec d'autres types de récepteurs génèrent des réponses de signalisation supplémentaires avec un potentiel thérapeutique qui pourrait être exploré pour le développement de nouveaux médicaments à médiation mélatoninergique.

Enfin, les récepteurs MT1 et MT2 sont également capables de former des hétérodimères avec le GPR50. Ce dernier est présenté comme un récepteur orphelin, c'est un récepteur lié à la mélatonine mais incapable de se lier à elle. Il se compose de 617 acides aminés, présente une extrémité C-terminale relativement longue (laquelle entrainerait la perte d'affinité de GPR50 pour la mélatonine) et présente une homologie de séquence élevée avec MT1 et MT2, de l'ordre de 40% (18) à 50% (30). Il n'affecte pas la fonction des récepteurs MT2 ou des hétérodimères MT1/MT2. Par contre, son association avec MT1 pour former l'hétérodimère GPR50/MT1 entraîne une diminution des capacités de liaison de MT1 avec la mélatonine et également une réduction du couplage fonctionnel avec des seconds messagers sans que le nombre de récepteurs exprimés à la surface cellulaire soit affecté (27). Pour d'autres auteurs (29,33), la formation des hétérodimères GPR50/MT1 abolit complètement la liaison de la mélatonine au récepteur MT1 ainsi que le couplage de ce récepteur à la protéine Gi/o qui n'est alors plus du tout activée, bloquant ainsi toute possibilité de déclencher une réponse biologique par cette voie. L'hypothèse avancée dans ce cas est que l'effet inhibiteur de GPR50 serait dû à sa longue chaîne C-terminale qui modulerait à la baisse l'interaction du récepteur MT1 avec les protéines G modulant ainsi à la baisse les voies de transduction en aval. Ce phénomène peut représenter un mécanisme de régulation intéressant de la fonction de la mélatonine.

## XI- Effets physiologiques et pharmacologiques de la mélatonine

### XI.A- La mélatonine, un synchroniseur endogène (5,7,8,24,26,27)

Nous l'avons vu, la mélatonine est un important signal hormonal efférent de l'horloge interne principale située dans les NSC. Ce signal a une composante endogène forte et n'est influencé au niveau environnemental que par l'alternance lumière/obscurité, ce qui en fait un marqueur majeur de la synchronisation circadienne d'un organisme. Par sa sécrétion exclusivement nocturne, elle définit la « nuit biologique » et joue le rôle d'hormone « donneuse de temps » pour le réseau complexe des horloges circadiennes présentes dans la quasi-totalité des tissus cibles. Elle délivre ainsi des messages circadiens et saisonniers à l'ensemble des structures de l'organisme de par la localisation ubiquitaire de ses récepteurs MT1 et MT2 aussi bien au niveau central que périphérique et par le fait de sa nature lipophile lui permettant de traverser facilement les membranes cellulaires. Elle assure ainsi la synchronisation des différentes fonctions physiologiques et comportementales de l'organisme à l'environnement photique dans lequel il se trouve. Ainsi, la mélatonine, en apportant l'information « nuit » à l'organisme et en ayant un profil de sécrétion très reproductible d'un jour sur l'autre pour un même individu, joue le rôle de synchroniseur endogène capable de renforcer les différents rythmes circadiens, de les stabiliser, de les maintenir en phase entre eux pour aboutir à une cohérence physiologique.

Parmi les fonctions physiologiques qui vont être synchronisées par le signal mélatonine, on peut citer le cycle veille/sommeil (qui va être le plus développé dans ce document), la température corporelle, les sécrétions hormonales (tels les glucocorticoïdes ou les hormones hypophysaires), les systèmes gastrointestinal, cardiovasculaire, reproducteur, immunitaire, le métabolisme glucidique et énergétique, les fonctions rénales, pulmonaires, rétinienne.

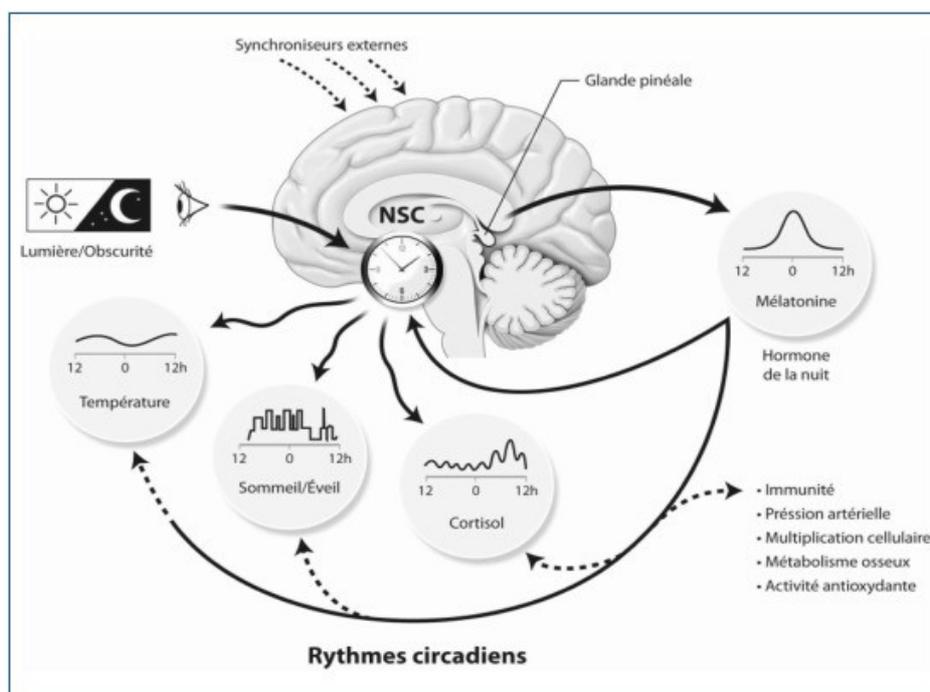


Figure 9 : Schéma du rôle de synchroniseur endogène de la mélatonine (5)

## XI.B- Effets sur le sommeil et le rythme veille-sommeil

### *XI.B.1- Le sommeil (1,35,36,38-40)*

#### XI.B.1.1- Rôle (1,35,38)

Le sommeil est un processus physiologique indispensable à la vie. Il est présent chez tous les êtres vivants. Il permet une véritable récupération, et surtout il induit divers phénomènes biologiques de reconstruction ou de développement. On peut par exemple citer : la régénération cellulaire, la maturation du système cérébral (dans l'enfance), la régénération cérébrale (à l'âge adulte), la consolidation des fonctions cérébrales (il consolide les fonctions d'apprentissage et il favorise le stockage, le tri et la mémorisation des informations), la production d'hormones (comme l'hormone de croissance), la régulation du système immunitaire et cardiovasculaire, l'augmentation de la vigilance en journée, l'amélioration de l'humeur, la régulation de la glycémie, la conservation de l'énergie. La durée et la répartition du sommeil au cours des 24 heures de la journée sont régulées par des mécanismes complexes impliquant d'une part le besoin de sommeil accumulé pendant l'état de veille (processus homéostatique) et d'autre part, le rythme biologique (principalement le processus circadien) sous l'influence des synchroniseurs externes comme l'alternance lumière/obscurité, l'alternance travail/repos, la température, les horaires des repas.

#### XI.B.1.2- Les cycles du sommeil (38,39)

Le sommeil est composé de cycles qui durent environ 90 minutes. Dans la nuit, 4 à 6 cycles de sommeil se succèdent, chacun d'entre eux étant entrecoupé d'une phase de semi-éveil.

Un cycle de sommeil est lui-même composé de 5 phases :

-les trois premières phases correspondent au sommeil lent ou sommeil NREM (Non Rapid Eye Movement). Ce dernier est découpé en 4 stades.

La première phase est la phase d'endormissement, elle comprend les stades 1A (sommolence) et 1B (assoupissement). Elle s'accompagne d'une détente du corps permettant l'accès au sommeil. Elle correspond à l'entrée dans le sommeil, elle constitue la transition entre l'éveil et le sommeil. Elle s'accompagne de manifestations comme une diminution du tonus musculaire et du rythme cardiaque.

La seconde phase est la phase de sommeil lent léger, elle constitue le stade 2 du sommeil lent. Elle correspond au début de ce dernier caractérisé par des ondes lentes au niveau du cerveau. Le dormeur est encore facile à réveiller à ce stade car il est encore très sensible à l'environnement extérieur (par exemple bruit, lumière). A ce stade, les mouvements oculaires et le tonus musculaire s'amointrissent progressivement et la respiration devient régulière. C'est le début de la récupération physique de l'organisme.

La troisième phase est la phase de sommeil lent profond et rassemblent les phases 3 et 4 du sommeil lent. Le stade 3 est la période de transition entre le sommeil lent léger et le sommeil lent profond. Le stade 4 est le sommeil lent profond à proprement parlé. Lors de ces deux stades, il est beaucoup plus difficile de réveiller le dormeur qui est coupé de l'environnement extérieur. Le sommeil lent profond se caractérise

par des ondes électriques très lentes. L'activité des fonctions vitales est nettement ralentie : diminution du rythme cardiaque, de la pression artérielle, du rythme respiratoire, de la fonction urinaire, baisse de la température corporelle. L'activité musculaire et les mouvements oculaires ont quasiment disparu. Il favorise la sécrétion hormonale (et notamment chez l'enfant celle de l'hormone de croissance), le renforcement de l'efficacité des défenses immunitaires, le processus de mémorisation.

-la quatrième phase correspond au sommeil paradoxal ou sommeil REM (Rapid Eye Movement). Il va permettre de trier les émotions et les souvenirs. C'est pendant le sommeil paradoxal que s'expriment les rêves. A ce stade, le sommeil est qualifié de paradoxal car pendant cette phase il se caractérise par une activité cérébrale intense (les ondes cérébrales sont rapides, la respiration et la fréquence cardiaque s'accroissent) mais en revanche on observe une absence totale de tonus musculaire (le corps est totalement immobile) accompagnée de mouvements oculaires rapides. Ainsi, c'est cette contradiction entre activité cérébrale intense et absence totale de tonus musculaire qui est à l'origine du terme de sommeil paradoxal. Il joue un rôle primordial dans la maturation du système nerveux ainsi que dans l'augmentation des capacités de stockage en mémoire. Il a un grand impact sur le cerveau mais il s'avère également bénéfique en ce qui concerne la récupération physique. Le corps y fabrique des hormones favorisant la croissance et la construction musculaire. C'est aussi pendant cette période que les capacités intellectuelles sont améliorées.

-la cinquième phase est une phase intermédiaire qui peut conduire au cycle suivant ou à l'éveil.

Le sommeil NREM représente environ 75% d'une nuit de sommeil contre environ 25% pour le sommeil REM. Le temps de sommeil passé en sommeil REM augmente graduellement avec le nombre de cycles de sommeil effectués.

#### XI.B.1.3- Insomnie et conséquences du manque de sommeil (1,35,36,38,40)

L'insomnie se définit subjectivement par l'insatisfaction liée à la quantité et/ou à la qualité du sommeil (35). C'est un trouble envahissant caractérisé par des difficultés à initier ou à maintenir le sommeil (relatives à la quantité du sommeil) et/ou un sommeil non réparateur (relatif à la qualité du sommeil) (36).

Il existe différents types d'insomnie (1,40):

-l'insomnie d'endormissement : c'est la plus fréquente. Elle se caractérise par une difficulté à s'endormir. Par exemple, un individu se couche à une heure habituelle mais 1 ou 2 heures plus tard il n'a toujours pas trouvé le sommeil.

-l'insomnie du milieu de nuit : un individu se réveille une ou plusieurs fois dans la nuit et a des difficultés pour se rendormir.

-l'insomnie du petit matin : une personne s'endort rapidement, enchaîne plusieurs cycles de sommeil sans se réveiller mais finit par se réveiller tôt dans la nuit (par exemple vers 4 ou 5 heures du matin) et il lui est impossible de retrouver le sommeil.

-l'insomnie totale : la personne reste éveillée toute la nuit. Ce type d'insomnie est beaucoup plus rare.

Un insomniaque peut souffrir d'un seul de ces types d'insomnie ou de plusieurs. Par exemple, on peut prendre le cas d'un individu ayant des difficultés à s'endormir

(insomnie d'endormissement) et se réveillant une ou plusieurs fois dans la nuit avec des difficultés à se rendormir (insomnie de milieu de nuit) (1).

Le sommeil non réparateur (mauvaise qualité de sommeil perçue subjectivement) peut constituer une pathologie distincte et peut ainsi survenir indépendamment des difficultés à initier ou à maintenir son sommeil (36).

On distingue l'insomnie aiguë (qui dure de une nuit à quelques semaines) et l'insomnie chronique (au moins 3 nuits par semaine et depuis au moins un mois).

L'insomnie atteint jusqu'à 30% de la population générale adulte de façon transitoire ou occasionnelle et près de 10% de façon chronique (35). Un français sur trois déclare souffrir d'insomnie (40). Selon certains auteurs (40), l'insomnie chronique pourrait toucher près de 20% de la population française avec des formes sévères dans 6 à 9% des cas. Selon d'autres auteurs encore (38), l'insomnie chronique sévère touche environ 16% de la population française. Avec le vieillissement, la qualité et la durée du sommeil diminuent, on estime que 30 à 50% de la population âgée de plus de 65 ans souffre d'insomnie.

Le manque de sommeil génère des effets néfastes sur la qualité de vie et la santé (36,38,40).

On distingue les effets néfastes survenant à court terme comme la fatigue (mentale et physique) diurne, des troubles de la vigilance en journée, des difficultés de concentration, une irritabilité, une nervosité, des maux de tête, des troubles de la mémoire ou encore des symptômes gastro-intestinaux. Il peut alors en résulter un risque accru d'accidents de travail, de la route ou domestiques.

On distingue les effets néfastes pouvant apparaître après un certain temps d'évolution dans l'insomnie chronique. Il peut en effet apparaître une perturbation de l'équilibre sur les plans physique, psychologique et cognitif. Ainsi, l'insomnie chronique va engendrer :

- une anxiété.
- des troubles de l'humeur pouvant affecter la vie sociale et conduire à un état dépressif.
- une diminution de la qualité de vie.
- une possible orientation vers des abus médicamenteux.
- une envie excessive de manger pour apporter de l'énergie pour compenser le manque d'énergie dû à l'insomnie, ce qui peut engendrer un surpoids.
- une dérégulation du système immunitaire.
- une perturbation du métabolisme augmentant le risque de développer certaines maladies comme les maladies cardiovasculaires (par exemple : l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux), le diabète, l'obésité, certains cancers etc.

Ainsi donc, les paramètres qualitatifs et quantitatifs du sommeil sont essentiels à la restauration du corps et de l'esprit. Il faut essayer de tout faire pour préserver ou restaurer un bon sommeil. L'importance de la population touchée par les troubles du sommeil et en l'occurrence ici par l'insomnie devrait faire que la lutte contre ces troubles soit un enjeu majeur de santé public. Nous allons maintenant nous intéresser à l'action de la mélatonine sur le sommeil et le rythme veille-sommeil.

### XI.B.2- Postulats de base suggérant l'implication de la mélatonine dans la régulation du rythme veille-sommeil chez l'homme (5,28)

Comme nous l'avons vu, la mélatonine n'est pas l'hormone du sommeil mais c'est l'hormone de l'obscurité. Pour chaque espèce, par sa sécrétion, elle synchronise le déroulement des fonctions physiologiques en les positionnant sur le mode nuit, comme par exemple le sommeil chez l'homme. La sécrétion de la mélatonine est exclusivement nocturne quelle que soit l'espèce, qu'elle soit diurne comme l'homme ou qu'elle soit nocturne comme les rongeurs mais le message hormonal est lu différemment. Ainsi, chez les rongeurs, la sécrétion de mélatonine favorise l'activité nocturne alors que chez l'homme elle favorise le sommeil. Cette inversion est également observée avec la lumière qui favorise l'éveil et l'activité diurnes chez l'homme mais qui stimule le sommeil diurne chez les rongeurs. Ainsi donc, la transposition des résultats observés chez les rongeurs est impossible chez les espèces diurnes.

Enfin, bien qu'il existe un parallèle étroit entre le rythme circadien veille-sommeil et le rythme circadien de la sécrétion de mélatonine chez les animaux diurnes normaux et les humains, vu la raison citée ci-dessus (à savoir que chez les animaux nocturnes, le début de la sécrétion de mélatonine coïncide avec le début de l'activité locomotrice), un rôle direct de la mélatonine sur le sommeil n'est pas crédible.

Avant toute expérience faisant intervenir un apport de mélatonine exogène pour voir les effets de celle-ci sur le sommeil humain, il faut signaler que l'influence de la mélatonine endogène sur le sommeil repose en partie sur des arguments indirects (5):

-le début de la sécrétion de mélatonine survient environ 2 heures avant l'endormissement. L'augmentation vespérale de la mélatonine contribue à « l'ouverture de la porte du sommeil » selon Lavie. La mélatonine pourrait exercer un effet favorisant le sommeil en inhibant le contrôle circadien de l'éveil qui se manifeste durant le jour et qui est à son maximum juste avant le début de la sécrétion de mélatonine.

-il existe une relation (due à l'effet de synchroniseur endogène de la mélatonine) entre le signal mélatoninergique, la température corporelle et le système vasculaire. La mélatonine renforce la baisse de la température centrale en soirée, ce qui favorise la propension au sommeil en début de nuit. La valeur la plus basse de l'oscillation circadienne du rythme de la température corporelle (encore appelée nadir) se situe vers 4 heures du matin, coïncide donc avec le pic de mélatonine et contribue au maintien du sommeil. Cette diminution de la température centrale en relation avec la sécrétion de mélatonine survient dans un contexte de perte calorique périphérique la nuit d'une part, à cause de la position allongée qui entraînent une redistribution des masses corporelles liquidiennes et d'autre part, à cause d'un état de vasodilatation favorisé comme nous le verrons plus tard par la stimulation des récepteurs MT2 par la mélatonine au niveau vasculaire la nuit.

-il existe une relation entre la durée du sommeil et la durée de sécrétion nocturne de mélatonine. Lorsque la durée de la scotopériode est allongée de 8 heures à 14 heures, on observe un allongement de la durée de la sécrétion de mélatonine et un allongement du temps de sommeil. De plus, la durée de la sécrétion de mélatonine est plus longue chez les longs dormeurs que chez les courts dormeurs. Chez les longs dormeurs, on observe également que le rythme de la température présente une baisse nocturne prolongée et de plus grande amplitude par rapport aux courts dormeurs.

-il existe une relation étroite entre la suppression de la mélatonine par lumière et le renforcement de la vigilance nocturne. En effet, chez le sujet actif la nuit, l'administration de lumière durant cette période décale la sécrétion de mélatonine sur le matin (cas d'expositions réitérées plusieurs nuits de suite), ce qui a pour conséquence une amélioration de la vigilance et du sommeil de récupération diurne qui conserve une architecture physiologique favorisée par le profil plasmatique décalé de la sécrétion de mélatonine. Ainsi, ces expériences de décalage des rythmes avec la lumière renforcent l'idée de l'importance de la mélatonine sur la somnolence et le déroulement d'un sommeil physiologique.

Ainsi, pris dans leur ensemble, ces 4 arguments ont supporté l'idée que la sécrétion physiologique de mélatonine était impliquée dans la régulation du cycle veille/sommeil.

La meilleure preuve de l'action de la mélatonine sur le rythme veille/sommeil humain vient de la description des symptômes récurrents apparaissant à la suite d'une pinéalectomie chez l'homme (5). En effet, après ablation de la glande pinéale, il n'y a plus de sécrétion sanguine de mélatonine. On observe alors un « syndrome pinéaloprive » avec principalement une céphalée hémicrânienne ou orbitaire unilatérale et un trouble de la vision (teichopsie, diminution de l'acuité), des troubles de l'humeur, un trouble du rythme veille/sommeil avec une somnolence diurne et une fragmentation du sommeil, une diminution du contraste activité/repos. Après traitement par la mélatonine à libération prolongée, le rythme veille/sommeil a été rétabli. Cette donnée a supporté l'idée d'un rôle stabilisant de la mélatonine sur le rythme veille/sommeil.

### XI.B.3- Caractérisation des effets de la mélatonine et fonction des récepteurs MT1 et MT2 sur le sommeil (27,29,31,33,34,37)

Les NSC (siège de l'horloge interne principale) génèrent les oscillations rythmiques du signal mélatonine sous l'influence du synchroniseur lumière/obscurité via un effecteur majeur, la glande pinéale. Nous avons vu que les récepteurs MT1 et MT2 sont présents au niveau des NSC de l'hypothalamus chez pratiquement toutes les espèces de mammifères y compris l'homme. Ainsi, la mélatonine endogène libérée par la glande pinéale la nuit va pouvoir rétroagir sur les NSC par l'activation des récepteurs MT1 et MT2 présents à leur niveau, il s'agit de l'effet chronobiotique. Cet effet chez l'homme sera décrit dans le paragraphe suivant.

Pour décrire les effets engendrés par l'activation de MT1 et MT2 par la mélatonine au niveau des NSC, des études ont été menées chez les souris. Des chercheurs ont utilisé des souris sauvages (exprimant MT1 et MT2), des souris KO MT1 et KO MT2 (n'exprimant alors ni MT1 ni MT2), des souris KO MT1 créées en 1997 (n'exprimant que MT2) et des souris KO MT2 créées en 2003 (n'exprimant que MT1).

Une partie de ces animaux a été sacrifiée et on a découpé des tranches de leur cerveau contenant des NSC pour mener des études in vitro.

L'application de mélatonine à ces tranches de cerveau de rongeurs a inhibé le déclenchement neuronal d'une manière dépendante de la concentration. La mélatonine inhibe le déclenchement neuronal dans les tranches de cerveau du NSC chez les souris de type sauvage, chez les souris KO MT2 mais pas chez les souris KO MT1, ce qui signifie que l'inhibition de l'activité neuronale des NSC induite par la

mélatonine est médiée par l'activation de MT1, ce dernier étant ainsi responsable d'une perturbation de l'amplitude du signal circadien. Ceci relie donc les récepteurs MT1 aux effets favorisant le sommeil de la mélatonine.

Dans ces expériences *in vitro*, il a été également constaté que l'application de mélatonine sur les tranches de cerveau de rongeurs contenant des NSC a conduit à un déphasage des rythmes de déclenchement neuronal de ces NSC. On a cherché à déterminer le type de récepteur médiateur de ce phénomène de déphasage. On a de nouveau utilisé les préparations de tranche de cerveau de souris de type sauvage, de souris KO MT1 et de souris KO MT2. De la mélatonine a été administrée à ces tranches à des concentrations de 1 à 10 pM afin d'induire des déphasages des rythmes de déclenchement neuronal. On a constaté que les tranches sauvage et KO MT1 présentaient un déphasage mais pas les tranches KO MT2, ce qui signifie que le déphasage des rythmes de déclenchements neuronal des NSC induit par la mélatonine est médié par l'activation de MT2. Ce résultat a été conforté par le fait que l'effet de déphasage a été bloqué par l'administration d'un antagoniste compétitif sélectif des récepteurs MT2. Certains auteurs indiquent que l'amplitude du déphasage induit par la mélatonine à 10 pM dans les tranches de cerveau des NSC des souris sauvages et des souris KO MT1 étaient identiques mais il a également été rapporté que le déphasage des rythmes de déclenchements neuronal induit par la 2-iodomélatonine (un agoniste des récepteurs MT1 et MT2) à 10 pM était de plus petite amplitude dans la tranche de cerveau des NSC provenant des souris KO MT1 que dans celle des souris sauvages, ce qui suggère un rôle potentiel des récepteurs MT1 dans l'activité de déphasage même si l'effet des récepteurs MT2 est significativement plus important dans ce cas. En effet, dans ces conditions expérimentales, l'activation seule des récepteurs MT1 des NSC n'était pas suffisante pour induire un déphasage en l'absence d'activation des récepteurs MT2.

La conclusion de ces expériences *in vitro*, c'est qu'en l'absence d'autres influences régulatrices, il y a une caractérisation claire des fonctions médiées par MT1 et MT2 au niveau des NSC. En effet, MT1 médie clairement l'effet inhibiteur de la mélatonine sur l'activité neuronale dans les NSC et MT2 médie le déphasage des rythmes des déclenchements neuronal dans les NSC bien qu'un rôle de MT1 ne puisse être exclu.

Des études ont été alors menées pour évaluer les effets de la stimulation de MT1 et MT2 par la mélatonine sur les NSC de souris mais cette fois-ci *in vivo*. Elles ont conduit à des résultats inattendus. Dans ces expériences, la mélatonine a été administrée 2 heures avant l'activité à réaliser (course de roue) dans l'obscurité constante à des souris sauvages, des souris KO MT1, des souris KO MT2 et des souris KO MT1 et MT2. Le traitement à la mélatonine a décalé la phase des rythmes circadiens de l'activité de course de roue chez les souris sauvages et les souris KO MT2 mais pas chez les souris KO MT1 et les souris KO MT1 et MT2, suggérant ainsi l'implication de l'activation *in vivo* de MT1 dans le processus de déphasage. On arrive donc à des résultats paradoxaux entre déphasage induit par l'activation de MT2 dans les NSC *in vitro* et déphasage induit par l'activation de MT1 dans les NSC *in vivo*. L'hypothèse alors émise est que la découverte *in vivo* n'est pas nécessairement incompatible avec les résultats *in vitro* car les préparations de tranches de cerveau contenant des NSC utilisées dans les expériences *in vitro* ont retiré les neurones des NSC d'autres connexions environnementales ou anatomiques qui auraient pu influencer la fonctionnalité des récepteurs MT1 et MT2.

Ces données ont été complétées par des études récentes (37).

Celles-ci rapportent qu'*in vivo*, l'effet de déphasage, en plus de la voie dépendante de MT1, est également associé à la voie dépendante de MT2 par l'activation de la PKC et l'inhibition de la voie du GMPc médiées par MT2. Il est à noter que l'effet de déphasage des NSC induit par l'activation des récepteurs MT1 par la mélatonine est dû, lui, à l'inhibition de la voie de l'AMPc, c'est-à-dire inhibition de l'AC entraînant une inhibition de la formation d'AMPc entraînant une inhibition de l'activation de la PKA entraînant une inhibition de la phosphorylation du facteur de transcription CREB alors qu'en l'absence de mélatonine et donc d'activation de MT1, la phosphorylation de CREB est médiée par le polypeptide activateur de l'adénylate cyclase hypophysaire (PACAP).

Elles rapportent également que l'inhibition de l'activité électrique spontanée des neurones de l'horloge dans les NSC par l'administration de mélatonine fait bien intervenir l'activation des récepteurs MT1, d'une part, par le fait que les récepteurs MT1 activés entraînent la stimulation d'un courant potassique hyperpolarisant via la stimulation des canaux potassiques Kir3 comme nous l'avons déjà vu et d'autre part, par l'activation de la voie PKC consécutive à l'activation des récepteurs MT1. De plus, un rôle du récepteur MT2 dans ce mécanisme favorisant le sommeil induit par la mélatonine a également été rapporté.

Des études pharmacologiques chez des rats ont démontré qu'un agoniste partiel des récepteurs MT2 (UCM765) diminuait la latence d'endormissement jusqu'au premier épisode de sommeil NREM et augmentait la quantité totale de sommeil NREM. Un autre agoniste MT2 (IKK7) a également augmenté la durée du sommeil NREM sans affecter le sommeil paradoxal. De plus, un agoniste non sélectif MT1/MT2 (UCM793) n'a pas modifié de manière significative les phases de sommeil, ce qui suggère que MT2 est principalement impliqué dans la régulation du sommeil NREM. L'hypothèse selon laquelle la promotion du sommeil NREM est médiée par MT2 a été validée par deux expériences. D'une part, quand un antagoniste des récepteurs MT2 (4P-PDOT) est administré avant l'administration de l'UCM765, on a constaté que le 4P-PDOT bloquait les effets de l'UCM765 sur la durée du sommeil NREM. D'autre part, des études chez des souris KO MT2 ont montré que, contrairement aux souris sauvages témoins, UCM765 n'améliorait pas le sommeil NREM. Ces deux types d'expériences ont ainsi confirmé le rôle important des récepteurs MT2 dans la modulation du sommeil NREM. L'inactivation d'un seul des deux sous types de récepteurs MT est capable de produire des effets significatifs sur les phases de sommeil : d'une part, les souris KO MT2 ont montré une réduction significative du sommeil NREM alors qu'aucun effet sur la durée du sommeil REM n'a été observé et d'autre part, les souris KO MT1 ont montré une réduction significative du sommeil REM, corroborant ainsi les rôles différentiels de MT1 et MT2 sur le sommeil REM et NREM.

#### *XI.B.4- Effet chronobiotique de la mélatonine (5,24,37,41)*

Comme nous l'avons vu au début du paragraphe précédent, sous l'influence du synchroniseur lumière/obscurité, les NSC de l'hypothalamus génèrent les oscillations rythmiques du signal mélatonine via la glande pinéale. Cette mélatonine synthétisée va pouvoir rétroagir sur les NSC qui expriment les récepteurs MT1 et MT2. Elle va apporter l'information nuit aux NSC qui vont alors moduler leurs signaux efférents pour adapter les fonctions physiologiques de l'organisme au mode nuit puisque rappelons le, les NSC génèrent et contrôlent un grand nombre de rythmes circadiens dans l'organisme. De ce fait, la mélatonine va être capable de modifier un ou

plusieurs paramètres (période, amplitude, phase) qui caractérisent un rythme biologique, ce qui fait d'elle une substance chronobiotique. C'est par ce mécanisme de rétroaction sur les NSC que la mélatonine synchronise et entraîne l'horloge interne principale sur 24 heures et participe au maintien d'oscillations de grande amplitude des rythmes circadiens.

Nous avons vu précédemment que l'administration de mélatonine exogène chez la souris pouvait induire un phénomène de déphasage des rythmes de déclenchement neuronal des NSC. Des études ont été menées chez des sujets sains humains pour évaluer le déphasage des rythmes circadiens consécutifs à l'administration de mélatonine exogène chez ces derniers. On s'est aperçu que même si la mélatonine est une hormone, sa sécrétion n'est pas soumise à un rétrocontrôle hormonal négatif classique mais à un mécanisme original. En effet, selon l'heure d'administration de la mélatonine exogène, le profil de sécrétion de la mélatonine endogène est avancé ou retardé. La mélatonine exogène, comme la mélatonine endogène, vient stimuler les récepteurs MT1 et MT2 présents au niveau des NSC qui voient alors leur activité électrique et métabolique modifiées et qui vont en réponse à ce stimulus médier l'effet de déphasage. Il est de plus rapporté que la mélatonine interagit avec les gènes horloges au niveau de cette structure. L'apport de cette mélatonine exogène va donc modifier la phase de sécrétion de la mélatonine endogène mais également la phase de l'ensemble des rythmes circadiens contrôlés par les NSC et donc parmi eux le rythme veille-sommeil. L'effet chronobiotique est « horaire dépendant » et va maintenant être décrit.

Lorsque la mélatonine exogène est administrée dans l'après midi (début et fin), une avance de phase de la sécrétion nocturne de la mélatonine endogène est observée avec un effet maximum obtenu quand la prise de mélatonine exogène se situe 4 à 5 heures avant le début de la sécrétion de mélatonine endogène.

Lorsque la mélatonine exogène est administrée dans la matinée, un retard de phase de la sécrétion nocturne de mélatonine endogène est observée.

Le changement d'effet sur la phase de sécrétion de la mélatonine endogène par l'administration de mélatonine exogène se situe vers 12 heures.

Les résultats combinés permettent de construire une courbe de réponse de phase (CRP) qui permet de comprendre comment les rythmes circadiens peuvent être manipulés par l'administration de mélatonine exogène.

Les premières études suggéraient que l'effet avance de phase était plus marqué que l'effet retard de phase mais des études plus récentes mieux contrôlées par rapport aux stimuli externes ont révélé que les réponses avance de phase et retard de phase sont équivalentes (5).

Bien que le plus souvent, la modification de la phase soit quantifiée en utilisant l'onset (heure de début de la sécrétion de mélatonine endogène), une étude évaluant la modification de l'ensemble du rythme endogène décrit une intensité de réponse variable selon que l'onset, le pic ou l'offset (heure de fin de la sécrétion de mélatonine endogène) soit pris en compte. L'intensité de la réponse dépend également de la dose de mélatonine exogène utilisée et du nombre de jours de traitement. La réponse observée est relativement modeste après un jour d'administration, voisine d'environ une heure, et les résultats expérimentaux sont généralement rapportés après plusieurs jours d'administration. En ce qui concerne la dose de mélatonine administrée, elle doit être aussi faible que possible si l'objectif est de privilégier l'effet circadien et d'éviter l'effet soporifique de la mélatonine qui va être décrit dans le paragraphe suivant. Une dose unique aussi faible que 20 µg administrée en intraveineuse est suffisante pour obtenir un signal mélatonine du

niveau d'un pic nocturne physiologique et permet d'obtenir une réponse de phase significative. Dans des conditions d'entraînement, des auteurs ont rapporté une avance de phase maximale de 1,5 heure avec une administration de 0,5 mg de mélatonine exogène pendant 4 jours. D'autres auteurs, dans des conditions de routine constante, ont observé une avance de phase de 3 heures et donc plus marquée après l'administration de 0,5 mg répétée pendant 5 jours. La dose de 0,5 mg s'est révélée aussi efficace que la dose de 3 mg. L'intérêt de doses élevées dans l'obtention d'un effet d'avance de phase ou de retard de phase est très limité car des doses de plusieurs milligrammes génèrent un signal mélatonine d'amplitude certes plus importante qu'avec des dosages faibles mais ils vont aussi générer un signal mélatonine qui va durer plus longtemps dans le sang (plusieurs heures) et qui pourra alors persister à la fois pendant les plages horaires d'avance ou de retard de phase. C'est l'effet de débordement ou « spill over » qui conduit à annuler la réponse que l'on recherchait.

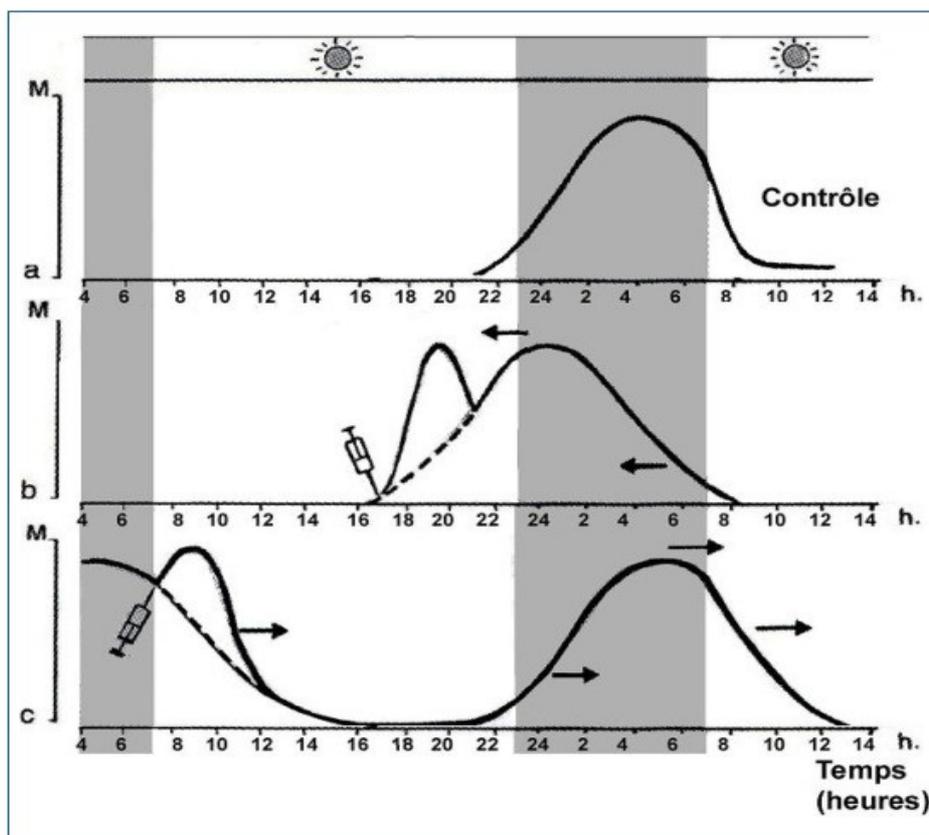


Figure 10 : Schéma de la courbe de réponse de phase de la sécrétion de mélatonine endogène suite à l'administration de mélatonine exogène (5).

#### XI.B.5- Effet soporifique de la mélatonine (5,24,26,29,37,41)

Les hypnotiques sont des composés capables d'induire le sommeil. L'induction implique une causalité dans la transition de l'état de veille à l'état de sommeil. En cela, les hypnotiques diffèrent des composés qui favorisent le sommeil, ces derniers ne faisant que créer des conditions favorables à l'endormissement. Les propriétés hypnotiques de la mélatonine exogène ont été décrites comme faibles et étant donné que la mélatonine endogène atteint son pic la nuit à la fois chez les espèces diurnes et les espèces nocturnes, l'hypothèse émise est que la mélatonine n'est pas en soi

un inducteur de sommeil mais plutôt un signal d'horloge influençant l'expression circadienne des molécules favorisant le sommeil permettant ainsi la régulation circadienne du sommeil (37).

Chez l'homme, l'administration de mélatonine provoque rapidement une somnolence et un endormissement en sommeil léger, c'est l'effet soporifique (5).

A titre de référence, il faut savoir que l'administration d'une dose orale de 0,3 mg de mélatonine exogène va engendrer des taux sanguins de mélatonine similaires aux taux sanguins endogènes observés au pic nocturne (soit environ 100 pg/mL) chez l'homme la nuit (5,29), on parle alors de dose « physiologique ». Cette référence utilisée dans ce document reprend les résultats de Dollins et al dans une étude de 1994 où l'heure de la prise orale de 0,3 mg de mélatonine s'effectuait à 11h45 chez des sujets adultes jeunes. En effet, la dose physiologique permettant d'obtenir des taux sanguins d'environ 100 pg/mL varie selon les auteurs.

Les différents auteurs s'entendent tous sur le fait que la mélatonine présente un effet soporifique (5,24,26,37,41). Cependant, la notion de dose à laquelle cet effet se manifeste est difficile à déterminer. En effet, un auteur (41) rapporte que l'effet soporifique est davantage « dose dépendant » que l'effet chronobiotique. Il rapporte que cet effet soporifique apparaît dès la prise de 2 mg de mélatonine exogène avec une prise proche du coucher et qu'il existe une variabilité individuelle importante des effets soporifiques en fonction des doses administrées et des profils de métabolisation hépatique différents selon les individus (dûs au polymorphisme du gène codant pour le CYP 1A2, lequel métabolise majoritairement la mélatonine et dont l'activité peut varier de 10 à 200 fois d'un individu à l'autre). D'autres auteurs (37) recensent plusieurs études sur le sujet chez des sujets sains. Certaines d'entre elles rapportent que lorsque la mélatonine exogène est administrée le matin (avant midi), elle peut augmenter la somnolence subjective à des doses supraphysiologiques et pour de faibles doses (<1mg, ce qui peut tout de même rester au dessus de notre valeur référence de 0,3 mg), la latence d'endormissement mesurée objectivement peut diminuer après administration de mélatonine exogène le matin. D'autres études (une minorité) administrant de la mélatonine exogène le matin avec de faibles doses (3, 10, 30 µg en injection intraveineuse) n'ont pas reproduit ces résultats, les auteurs en ont conclu que les effets soporifiques de la mélatonine exogène ne pouvaient être obtenus que par des doses supraphysiologiques. Cependant d'autres auteurs ont signalé dans leurs études une diminution de la latence d'endormissement, une augmentation de la somnolence subjective et une augmentation du temps de sommeil total après administration de doses physiologiques de mélatonine exogène (0,1 mg). Toujours selon le même document (37), des études portant sur l'administration de mélatonine exogène l'après midi (entre 12 heures et 18 heures) ont montré une augmentation de la propension au sommeil avec des doses très élevées (240 mg) et moyennes (3 à 6 mg) par voie orale. Enfin, avec ce document (37), des études se sont intéressées à l'effet soporifique de la mélatonine exogène quand celle-ci était administrée en début de soirée ou de nuit (après 18 heures). Des effets favorisant le sommeil comme la réduction de la latence d'endormissement ont été décrits pour des doses élevées (50 mg administrés par voie intraveineuse), moyennes (80 mg administrés par voie orale) et faibles (administration orale de doses comprises entre 0,3 mg et 10 mg). Certaines études ont comparé les effets résultant de l'administration de mélatonine exogène en début de soirée et en fin de soirée. Avec l'administration en début de soirée, des effets significatifs sur les variables d'initiation et de maintien du sommeil ont été observés mais pas avec l'administration en fin de soirée car dans ce cas, chez le sujet sain, l'augmentation du taux sanguin de mélatonine par l'apport de

mélatonine exogène coïncide avec l'augmentation naturelle de la mélatonine endogène expliquant ainsi l'absence d'effets significatifs avec une administration de mélatonine exogène (que la dose soit faible, moyenne ou élevée) en fin de soirée par rapport aux sujets témoins qui ont pris un placebo. Ce document (37) apporte ainsi plusieurs conclusions. En premier lieu, sur de nombreux résultats liés au sommeil mesurés après l'administration de mélatonine exogène, il est le plus souvent signalé une diminution de la latence d'endormissement et donc des effets favorisant le sommeil de la mélatonine exogène. En second lieu, par la différenciation de la posologie de mélatonine exogène utilisée dans chaque étude, les données montrent que des doses élevées (>5 mg) ne semblent pas augmenter de manière significative l'efficacité de la mélatonine exogène dans la réduction de la latence d'endormissement par rapport aux doses moyennes et faibles (<5 mg). En troisième lieu, la diminution de la latence d'endormissement par l'apport de mélatonine exogène est modifiée par le moment d'administration de celle-ci.

#### *XI.B.6- Effet de la mélatonine exogène sur le sommeil du sujet normal (5)*

Lors de l'administration de mélatonine exogène à un sujet humain sain, l'apparition du sommeil peut être le résultat de deux effets associés ou non, l'effet chronobiotique et l'effet soporifique. La mélatonine administrée en début d'après midi favorise un sommeil immédiat dû à l'effet soporifique et qui ne peut être attribué à l'effet chronobiotique puisque l'avance de phase générée par celui-ci serait dans ce cas d'environ 9 heures alors que nous avons vu précédemment qu'il ne dépasse pas 1 heure environ après une prise unique de mélatonine. En revanche, la mélatonine administrée en fin d'après midi entraîne un endormissement de survenue rapide qui peut être attribué à l'effet soporifique et/ou à l'effet chronobiotique d'avance de phase du rythme veille-sommeil (le phénomène observé est à ce moment là en corrélation avec l'horaire d'administration pour valider l'implication de l'effet chronobiotique).

Une étude rapporte l'effet favorisant de la mélatonine sur le sommeil en administrant de la mélatonine exogène dans 4 situations différentes (administration de 3 ou 6 mg de mélatonine à 16h30 ou à 18 h). Ces administrations ont généré des siestes d'une durée d'environ 2 heures et les analyses effectuées ont montré une diminution de la latence d'endormissement et une augmentation du temps total de sommeil.

Une autre étude consistant à administrer à des sujets jeunes des doses de mélatonine exogène de 0,3 et 1 mg à 21 heures (soit 2 à 4 heures avant leur heure habituelle de coucher) a montré une diminution de la latence d'endormissement pour les deux doses sans modification significative de l'architecture du sommeil nocturne.

Une autre étude administrant les mêmes doses de mélatonine exogène (0,3 et 1 mg) rapportent une diminution de la latence des sommeils REM et NREM, une augmentation de la durée et de l'efficacité du sommeil pour la seule dose de 1 mg.

Pour conclure, les études sont hétérogènes notamment du fait de la variabilité des paramètres utilisés notamment en terme de dose administrée, de l'horaire d'administration, de la durée d'administration, du niveau des concentrations endogènes au moment de l'administration, de l'âge des sujets. Ainsi, les résultats engendrés sont eux aussi hétérogènes. Cependant, les preuves apportées par ces études soutiennent clairement que la mélatonine présente un double effet sur le sommeil, d'une part en favorisant le sommeil par un effet soporifique et d'autre part, en étant capable de modifier les phases des rythmes circadiens et donc du rythme veille-sommeil par un effet chronobiotique. Les résultats obtenus sur le sommeil de volontaires sains ne préjugent pas de l'efficacité potentielle de la mélatonine chez les

sujets présentant des troubles du sommeil, ce thème sera abordé dans la seconde partie.

#### XI.B.7- Désynchronisation des rythmes circadiens et intérêt du développement de formulations médicamenteuses à base de mélatonine (2,8,14,26,28,42-44)

Un organisme est dit synchronisé lorsque son horloge interne principale fonctionne en harmonie avec les facteurs environnementaux. Lorsque l'horloge interne principale n'est plus en phase avec les principaux facteurs environnementaux, il en résulte un dysfonctionnement qui conduit à la désynchronisation du système circadien de l'organisme. Dans ce dysfonctionnement, les synchroniseurs qui normalement entraînent les rythmes circadiens sur 24 heures ne jouent plus leur rôle, ce qui aboutit à une dissociation temporelle entre le fonctionnement de l'horloge interne principale (temps biologique) et le cycle de 24 heures d'une journée (temps astronomique représenté par notre montre). Cette désynchronisation va entraîner l'apparition de symptômes tels qu'une fatigue persistante, des troubles de l'humeur qui, en cas de désynchronisation chronique, peuvent conduire à une dépression, des troubles du sommeil pouvant aboutir à une insomnie chronique, des troubles de l'appétit, une baisse des performances, une diminution de la vigilance avec une augmentation des risques d'accidents domestiques, de la route et du travail.

Les causes de désynchronisation de l'horloge interne principale peuvent être en rapport soit avec une inadéquation des relations entre l'horloge et les synchroniseurs, soit avec un défaut d'entraînement de l'horloge, soit avec un dysfonctionnement propre de l'horloge.

##### XI.B.7.1- Causes en rapport avec une inadéquation des relations entre l'horloge et les synchroniseurs

Dans ces cas, les synchroniseurs sont en conflit avec l'horloge car ils ne respectent pas le rythme circadien naturel de l'homme en étant appliqué à l'homme à un moment où ils ne devraient théoriquement pas l'être. Il se crée alors un décalage entre la phase circadienne endogène et l'environnement.

On distingue 3 cas :

-le jet lag ou le syndrome de décalage horaire ou la désynchronisation lors des vols transméridiens (2,8,26)

Ce phénomène a été décrit pour la première fois en 1965 dans le journal *The New York Herald Tribune* sous l'entête « une nouvelle affection : le jet lag ». Il est ensuite devenu un phénomène courant avec la démocratisation des vols transméridiens. Le syndrome de décalage horaire est un trouble du rythme veille-sommeil résultant de la désynchronisation de l'horloge interne principale et des synchroniseurs externes suite à un franchissement rapide de plusieurs fuseaux horaires (au moins 3).

Un tel décalage brutal entre les rythmes internes et le temps externe est très traumatisant pour l'organisme qui n'a pas été conçu pour y faire face.

Les symptômes majeurs rapportés sont : une plainte d'insomnie, une somnolence diurne excessive, un fonctionnement diurne altéré, un état de malaise ou autres manifestations somatiques (comme des troubles gastro-intestinaux par exemple). Ces symptômes régressent progressivement et la rapidité d'adaptation dépend de

plusieurs paramètres :

- le nombre de fuseaux horaires franchis : il est estimé que l'horloge interne principale se réajuste progressivement à raison en moyenne d'un fuseau horaire par jour.

- la direction du vol : les vols vers l'est sont plus difficiles à supporter. Ils correspondent à une avance de phase de l'horloge interne principale par rapport à l'heure de destination. Les vols vers l'ouest sont eux plus faciles à supporter car ils correspondent à un retard de phase pour lequel l'ajustement temporel est plus aisé.

- la vulnérabilité individuelle. La rapidité d'adaptation au nouvel horaire varie d'un sujet à l'autre. Mais, en terme d'âge, l'adaptation sera plus rapide pour un sujet jeune que pour un sujet âgé. L'origine ethnique jouerait également un rôle dans l'adaptation au nouvel horaire. Une période endogène plus courte est décrite dans la population africaine, ce qui permet une adaptation plus facile lors d'un voyage vers l'est. La population caucasienne aurait, elle, une adaptation plus rapide lors d'un voyage vers l'ouest.

- la photopériode sur le lieu de destination : une courte photopériode peut retarder l'adaptation à l'heure locale à cause d'une moindre exposition au synchroniseur externe majeur qu'est la lumière.

-le travail de nuit et le travail posté (2,8,14,28) : ils sont une cause majeure de désynchronisation des rythmes biologiques.

Dans le cas du travail de nuit, le rythme habituel repos/activité ainsi que le rythme veille-sommeil sont inversés. Mais le fait de travailler la nuit et de vouloir dormir le jour est contraire à ce que des millions d'années d'évolution ont programmé au niveau de l'horloge interne principale de l'homme. Ainsi, la sécrétion de mélatonine est toujours exclusivement nocturne mais lors du travail de nuit, la lumière utilisée pour le travail va inhiber la sécrétion de mélatonine. Comme nous l'avons vu, après plusieurs nuits, la sécrétion de mélatonine se décale progressivement vers le matin pour échapper à cet effet inhibiteur de la lumière mais ce phénomène n'est au final qu'un mécanisme d'adaptation, un retard de phase artificiellement créé et au final il ne pourra pas compenser la perte de sécrétion de mélatonine nocturne car les heures pendant lesquelles la sécrétion de mélatonine est la plus élevée correspondent toujours chez l'individu sain aux heures normales de sommeil.

Dans le cas du travail posté, lequel est pratiqué par environ 20% de la population des pays industrialisés (14), majoritairement sur le modèle « 3-8 » (c'est-à-dire une semaine de travail à 8 heures par nuit, une semaine de travail à 8 heures par après-midi et une semaine de travail à 8 heures par matinée), le phénomène est encore pire car on impose un syndrome de décalage horaire chaque semaine à l'horloge. A peine celle-ci a le temps de se resynchroniser qu'on la désynchronise aussitôt car il faut savoir que si le rythme du sommeil se recale en quelques jours (2 à 3 jours), le rythme du cortisol, lui par exemple, se recale en 3 semaines. Dans cette situation, l'horloge interne principale n'a pas d'autre choix que celui d'être systématiquement désynchronisée ainsi que tous les rythmes circadiens qu'elle génère et contrôle. Contrairement au jet lag qui constitue une situation aiguë, le travail de nuit et le travail posté constituent des situations chroniques de conflit entre l'horloge interne principale et les synchroniseurs environnementaux. Ils génèrent ainsi des troubles de l'organisme et sur le long terme favorisent les risques cardiovasculaires ainsi que les

risques de cancers constituant ainsi un véritable problème de santé publique. Le travail de nuit et le travail posté entraînent des troubles du sommeil du rythme circadien dans lesquels la sécrétion de mélatonine est toujours altérée.

#### XI.B.7.2- Causes en rapport avec des synchroniseurs inefficaces car non utilisés par l'organisme (8)

Ces synchroniseurs non utilisés par l'organisme peuvent être : l'absence de contacts sociaux, une diminution de l'activité physique, une faible exposition à la lumière. Ces 3 causes peuvent particulièrement être retrouvées lors du vieillissement ou dans les maladies psychiatriques.

#### XI.B.7.3- Causes en rapport avec des synchroniseurs qui ne sont pas ou qui sont mal perçus (2,8,14)

Il s'agit des pathologies oculaires qui peuvent atteindre différentes structures de l'oeil et altérer la transmission de l'information photique. Ainsi, le synchroniseur environnemental principal de l'horloge interne principale, la lumière n'est pas perçue ou mal perçue. Des pathologies oculaires comme la cécité, la cataracte ou la dégénérescence rétinienne peuvent être responsables de ce phénomène.

Nous allons nous arrêter quelques instants sur le phénomène de cécité. Comme nous l'avons déjà vu, en l'absence du synchroniseur environnemental majeur, la lumière, l'horloge interne principale est en libre cours et fonctionne selon sa propre période endogène laquelle est différente de 24 heures. Il est donc naturel de penser qu'une grande majorité des aveugles pourrait alors présenter une altération des rythmes circadiens, ces derniers ne pouvant être synchronisés sur une période temporelle de 24 heures. C'est en effet le cas, et cette condition clinique est associée à des troubles du sommeil dans plus de 75% des cas. Mais on sait depuis 1995 que certains aveugles ne possédant aucune perception visuelle consciente peuvent avoir un système circadien sensible à la lumière, ceci venant du fait comme nous l'avons déjà vu que l'information lumineuse responsable de la synchronisation de l'horloge interne principale passe par la voie rétinienne non visuelle des cellules ganglionnaires à mélanopsine. Ainsi, chez certains aveugles qui ne représentent que de très rares cas, le système visuel de ces patients est bien aveugle mais leurs fonctions non visuelles (dont la synchronisation de l'horloge interne principale) ne sont pas aveugles et reçoivent l'information photique. Néanmoins, dans la très grande majorité des cas, les patients atteints de pathologies oculaires conduisant à une privation partielle ou totale de l'information photique présentent une prévalence accrue de troubles du sommeil et des rythmes biologiques.

#### XI.B.7.4- Causes en rapport avec un défaut d'entraînement de l'horloge interne principale (2,8,26,28,42-44)

Un défaut d'entraînement de l'horloge interne principale est retrouvé dans les troubles circadiens du sommeil dont la caractéristique est un décalage de phase du rythme veille-sommeil par rapport au rythme circadien normal de l'individu ou par rapport à l'environnement sans que les mécanismes du sommeil soient altérés. Le

traitement de ces troubles fera alors appel à des chronobiotiques (comme la mélatonine) capables de corriger ce décalage de phase et donc ainsi de resynchroniser le rythme veille-sommeil d'un individu.

Ce défaut d'entraînement de l'horloge interne principale se retrouve dans les troubles circadiens du sommeil suivant :

- le syndrome de retard de phase du sommeil (8,26,28) : il est défini selon les critères de classification internationale des troubles du sommeil en tant qu'un retard significatif de la phase du principal épisode de sommeil par rapport aux horaires de veille et de sommeil souhaités avec une symptomatologie évoluant depuis plus de 3 mois. Concrètement, et comme nous l'avons déjà vu, dans ce syndrome, le rythme de sécrétion de la mélatonine et l'horloge interne principale sont retardés. Le début de la sécrétion de mélatonine démarrera plus tardivement en soirée, le pic nocturne de mélatonine sera plus tardif et la chute matinale du taux de mélatonine interviendra également plus tardivement. Il va alors en résulter un endormissement et un réveil anormalement tardifs avec des difficultés à être prêt à temps pour remplir les obligations du matin. En l'absence de contrainte d'horaire de coucher et d'éveil, les patients présentent une quantité et une qualité de sommeil suffisantes. Ce syndrome peut être de cause génétique mais il est majoritairement de cause environnementale. Il est commun dans la population générale. Il débute à l'adolescence. Les adolescents présentent en effet une vulnérabilité expliquée par une hypersensibilité à la lumière et par un entraînement de l'horloge interne principale plus marqué dans la soirée. En plus de ces changements physiologiques, des modifications comportementales des adolescents vont exacerber le phénomène avec la tendance, pour diverses raisons, à aller se coucher de plus en plus tard en augmentant l'exposition à la lumière en soirée notamment à travers les écrans (tablettes, ordinateurs, téléphones portables). Cette augmentation d'exposition à la lumière en soirée (et notamment la lumière bleue des écrans) maintient l'inhibition de la sécrétion de mélatonine endogène. Cette dernière sera alors retardée ainsi que le rythme veille-sommeil. Ainsi, de nombreux jeunes perturbent leur rythme circadien. Chez l'adolescent, les obligations de scolarisation (collège, lycée) imposent un horaire matinal de lever qui vont faire que le sujet s'endort tardivement mais doit se lever tôt ce qui va créer une dette de sommeil qui va être handicapante pour la vie active et la vie sociale. Ce syndrome est également observé chez les sujets adultes notamment ceux qui ont peu d'horaires de travail ou d'engagements sociaux rigides comme par exemple les étudiants ou les personnes sans emploi mais contrairement aux adolescents ils pourront compenser le coucher tardif par un lever tardif évitant ainsi une dette de sommeil trop importante. On l'observe également chez les gens de la nuit ou « hiboux ». Enfin, il est aussi observé fréquemment chez les personnes atteintes de certaines maladies psychiatriques comme les personnes souffrant d'un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité et également chez les personnes souffrant d'un trouble du spectre autistique. Le syndrome de retard de phase peut entraîner des complications comme le retard puis l'absentéisme à l'école ou au travail, l'échec scolaire et la dépression.

Ce syndrome est d'origine familiale chez environ 40% des patients avec une transmission autosomique dominante. Plusieurs polymorphismes des gènes horloges ont été décrits, en particulier dans le gène horloge *Per 3*.

- le syndrome d'avance de phase du sommeil (8,28) : comme nous l'avons déjà vu, dans ce syndrome, le rythme de sécrétion de la mélatonine et l'horloge interne principale sont avancés. Ainsi, le début de la sécrétion de mélatonine

démarrera plus précocément en soirée, le pic nocturne apparaîtra plus précocément et la chute matinale du taux de mélatonine interviendra également plus précocément. Ceci se traduira sur le plan clinique par une somnolence vespérale, une envie de dormir plus précoce en soirée faisant que les sujets se couchent tôt et un éveil plus précoce le matin faisant que les sujets se lèvent tôt (dans la nuit ou au petit matin). Cette tendance est souvent observée chez les personnes âgées.

Des formes familiales ont été décrites avec une mutation dominante du gène *Per 2* sur le chromosome 2q.

- le syndrome hypernycthémeral ou syndrome en libre cours (8,26) : il est également appelé rythme veille-sommeil différent de 24 heures (ou N24SWD). Il se caractérise par des périodes d'insomnie et de somnolence diurne alternant avec des périodes asymptomatiques expliqué par un décalage progressif du rythme circadien endogène par rapport au cycle jour/nuit de 24 heures. Il représente une affection extrêmement rare chez le sujet voyant. Il concerne près de la moitié des non voyants. En effet en l'absence de synchronisation de l'horloge interne principale par la lumière, celle-ci exprime sa propre période endogène (qui rappelons le est en moyenne de 24,2 heures, chez certains individus elle est plus courte et chez d'autres elle est plus longue), d'où un rythme en libre cours. Ainsi, chaque jour on observe un léger décalage de la phase des rythmes circadiens (et donc du rythme veille-sommeil) de l'individu par rapport aux 24 heures composant une journée si bien que le plus souvent les patients présentent un décalage progressif de leur heure d'endormissement jusqu'à atteindre une inversion complète de leur rythme veille-sommeil. Cette inversion se caractérise par la présence majoritairement de la veille pendant la nuit et donc une plainte d'insomnie et par la présence de sommeil majoritairement en journée avec une plainte de somnolence diurne invalidante. Le rythme circadien endogène va ensuite poursuivre son décalage progressif et va finir par se retrouver à nouveau synchronisé avec l'environnement mais uniquement pour une période limitée puisque le phénomène se poursuit sans cesse.

- le rythme irrégulier veille-sommeil (2,8) : il s'agit d'une désorganisation totale du rythme veille-sommeil et le patient ne peut pas trouver des horaires fixes de sommeil. Ce phénomène s'observe chez les patients présentant des lésions dégénératives (maladie d'Alzheimer et les autres types de démence sénile), traumatiques, vasculaires ou tumorales de la région suprachiasmatique. La resynchronisation de ces patients est particulièrement difficile.

- le syndrome de Smith-Magenis (8,42,43,44) : il a été décrit pour la première fois en 1982 par deux généticiennes, les docteurs Ann Smith et Hélène Magenis. Il se caractérise par une dysmorphie faciale, une brachydactylie, une petite taille, une hypotonie précoce, un retard moteur modéré (l'enfant commence ainsi à marcher un peu plus tardivement), un retard mental sévère, un retard de langage constant, une hyperactivité avec déficit de l'attention, des crises de colère violentes et prolongées, une auto-agressivité, une hétéro-agressivité. D'autres signes peuvent être associés : une voix rauque, une cardiopathie congénitale, des anomalies rénales, ORL et ophtalmologiques, une scoliose ou une neuropathie périphérique. Dans ce syndrome, le sommeil est très perturbé. Sa caractéristique biologique est l'inversion du rythme circadien de la mélatonine avec un pic le matin favorisant la somnolence diurne des patients. Ce syndrome est une maladie neurogénétique liée à des troubles du rythme veille-sommeil. Il est dû à une délétion chromosomique en 17p11.2 dans 9 cas sur 10 et dans 1 cas sur 10, le syndrome est lié à une mutation

d'un gène, le gène *RA11* également situé en 17p11.2 du chromosome 17. Sa prévalence est estimée à 1/25000 (soit environ 500 enfants ou adolescents en France). L'inversion du rythme circadien de la mélatonine a fait de ce syndrome le premier modèle biologique de trouble du sommeil dans une maladie génétique. Il constitue le chef de file de 5 maladies neurogénétiques liées à des troubles du rythme veille-sommeil identifiées par l'ANSM dans le cadre de la RTU (recommandation temporaire d'utilisation) de Circadin en juillet 2015 (42). Les 4 autres maladies neurogénétiques liées à ces troubles du rythme veille-sommeil étant le syndrome de Rett, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse de Bourneville et l'autisme.

#### XI.B.7.5- Causes en rapport avec un dysfonctionnement propre du mécanisme de l'horloge (8,28)

Ce phénomène est notamment observé dans les états dépressifs lesquels sont caractérisés par une importante perturbation du sommeil et par la variabilité d'un jour à l'autre des rythmes circadiens avec une amplitude basse et un décalage de phase (avance ou retard de phase). On l'observe aussi dans le trouble bipolaire et le trouble affectif saisonnier. Une instabilité de la structure circadienne qui serait alors variable d'un jour à l'autre, provoquerait les troubles du rythme entraînant une désorganisation du système dans lequel chaque rythme circadien évoluerait avec sa propre période. Il y a ainsi rupture entre l'horloge interne principale et l'environnement. Ce défaut pourrait être déterminé génétiquement et favorisé par le vieillissement (perte avec l'âge de la puissance du signal circadien de l'horloge interne principale), les médicaments et toxiques désynchronisants, la lumière artificielle, les changements des rythmes sociaux.

#### XI.B.7.6- Causes en rapport avec des drogues comme l'alcool (2,8)

Ce phénomène sera détaillé dans la partie 3 dans la rubrique des règles d'hygiène du sommeil.

#### XI.B.7.7- Causes en rapport avec des médicaments comme le propofol (2,8)

Le propofol est un anesthésique général qui peut avoir un effet désynchronisant sur les rythmes circadiens de la température, de la mélatonine et du rythme veille-sommeil. Ce phénomène a été décrit dans des études menées chez le rat et chez l'homme après une coloscopie. Les perturbations engendrées étaient encore observées 48 à 72 heures après l'anesthésie.

#### XI.B.7.8- Intérêt du développement de formulations médicamenteuses à base de mélatonine (8,28)

Comme nous l'avons vu, la mélatonine est l'hormone donneuse de temps de l'organisme. C'est le synchroniseur endogène principal. Chez le sujet sain, elle présente un rythme circadien très marqué, d'amplitude importante, très reproductible (pour un même individu) et fiable dont la modification est le signe d'une perturbation

du fonctionnement de l'horloge interne principale. Ainsi, les causes endogènes et environnementales décrites ci-dessus provoquent la désynchronisation de l'horloge interne principale, ce qui entraîne la perturbation de la rythmicité circadienne physiologique et donc ainsi une altération du schéma de la sécrétion de mélatonine. Cette altération de la sécrétion de mélatonine est toujours associée à des troubles du rythme veille-sommeil. De manière réciproque, on peut dire qu'un rythme de sécrétion de mélatonine altéré est un rythme marqueur de la désynchronisation de l'horloge interne principale.

A partir des études d'administration de mélatonine exogène chez le sujet sain, il a été démontré que la mélatonine présentait des effets soporifique et chronobiotique qui se sont traduits en terme d'effets sur le sommeil du sujet sain par une diminution du temps de latence d'endormissement, une augmentation du temps de sommeil total, une augmentation de la qualité du sommeil, le tout sans altérer son architecture.

Cependant, comme il l'a été signalé précédemment, les résultats obtenus sur le sommeil de volontaires sains ne préjugent pas de l'efficacité potentielle de la mélatonine chez les sujets présentant des troubles du sommeil. C'est pourquoi des études ont alors été menées pour évaluer l'efficacité de l'administration de mélatonine exogène chez les sujets humains souffrant de troubles du rythme veille-sommeil liés à une altération de la sécrétion de mélatonine endogène telle que celle induite par les différentes causes de désynchronisation de l'horloge interne principale qui viennent d'être citées. Des résultats d'études seront présentés à cet effet en fin de partie 2 dans la rubrique pharmacodynamie.

### XI.C- Quelques exemples d'autres propriétés de la mélatonine

Bien que cette section ne soit pas le sujet principal de ce document, elle va permettre de comprendre que la mélatonine exerce des effets multiples et variés dans l'organisme dépassant largement le cadre de son action sur le sommeil et le rythme veille-sommeil. Ainsi, quand de la mélatonine exogène va être administrée à un individu, que ce soit sous forme de médicament ou de complément alimentaire, elle va certes avoir un effet sur son sommeil et son rythme veille-sommeil mais elle va également moduler beaucoup d'autres fonctions dans l'organisme. Nous verrons dans la partie 2 que la modulation par la mélatonine de certaines fonctions peut être problématique chez certains patients.

Par son caractère amphiphile et la distribution ubiquitaire de ses récepteurs, la mélatonine va pouvoir agir sur de nombreux tissus, organes et cellules et moduler leur fonctionnement. Nous allons voir maintenant quelques exemples.

#### XI.C.1- Effets sur le système cardiovasculaire (27,29)

Les récepteurs MT1 et MT2 sont présents au niveau du système artériel (artères cérébrales, coronaires et périphériques) de nombreuses espèces de mammifères, y compris l'espèce humaine. Des études menées au niveau de l'artère caudale du rat (laquelle est importante pour la thermorégulation) ont montré que la mélatonine peut présenter une double activité sur le système artériel en fonction du type de récepteur stimulé. L'activation des récepteurs MT1 entraîne un effet vasoconstricteur alors que l'activation des récepteurs MT2 entraîne un effet vasodilatateur. Les effets vasculaires de la mélatonine joueraient un rôle important dans la régulation de la pression artérielle et de la thermorégulation. Ainsi, la vasodilatation et l'augmentation

du flux sanguin induites par la mélatonine dans les régions cutanées distales peuvent être responsables de l'effet hypothermique de cette hormone chez l'homme.

### *XI.C.2- Effets sur la régulation de la masse osseuse (13)*

La mélatonine augmente la masse osseuse en favorisant la différenciation des cellules ostéoblastiques et la formation osseuse. Chez l'homme, elle stimule la prolifération des cellules osseuses et la synthèse du collagène de type I dans ces cellules. Elle inhibe la résorption osseuse en diminuant la prolifération, la différenciation, l'activation et la survie des ostéoclastes médiées par le RANK Ligand.

### *XI.C.3- Activité antioxydante (2,5,30,33)*

Le système de défense antioxydant présente un rythme journalier qui est aboli chez le rat pinéalectomisé ou chez l'homme exposé à la lumière (5).

La mélatonine est l'un des plus puissants antioxydants connus et est fortement impliquée dans le système de défense de l'organisme (2). Son activité antioxydante est 2 fois plus puissante que celle du produit de référence, la vitamine E et 5 fois plus puissante que celle du glutathion. Les concentrations sanguines de mélatonine du niveau d'un pic nocturne endogène se révèlent être suffisantes pour qu'elle exerce son activité antioxydante (5). On estime (30) qu'une molécule de mélatonine va lier jusqu'à 10 radicaux libres (RL) en agissant sur les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote et sur le système enzymatique antioxydant cellulaire.

Les RL sont générés par le fonctionnement normal de l'organisme, notamment par les mitochondries qui utilisent de l'oxygène pour la fabrication de l'ATP ou encore par le système immunitaire qui, pour défendre l'organisme face aux pathogènes, en produit. Les RL sont également générés sous l'influence de toxiques environnementaux comme la pollution, le tabac, le rayonnement UV. Les RL sont des molécules très instables, hautement réactives qui oxydent les constituants cellulaires et notamment les membranes cellulaires qui sont riches en acides gras polyinsaturés et qui constituent ainsi une cible de prédilection pour les RL qui endommagent alors sa structure et altèrent ses fonctions. Les acides gras ainsi endommagés donnent naissance à d'autres produits de dégradation. Ces derniers associés aux RL déjà présents provoquent d'autres dommages et notamment l'altération de notre ADN. Heureusement pour nous, il existe des systèmes de réparation de l'ADN mais surtout en amont l'organisme possède un système de défense antioxydant contre les RL lequel fait intervenir des nutriments de l'alimentation (vitamines C et E, caroténoïdes, polyphénols, sélénium etc), des enzymes produites par notre corps (comme la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase), des molécules produites de manière endogène (comme le glutathion et bien sur notre fameuse mélatonine). Quand notre système de défense antioxydant est en supériorité face aux RL, tout va bien mais quand il est débordé par les RL on se retrouve dans une situation de stress oxydant avec tous les effets délétères associés à celui-ci et qui avec la chronicité favorise le vieillissement, le risque cardiovasculaire, le risque de cancers, le risque de maladies neurodégénératives etc. On comprend alors pourquoi le pouvoir antioxydant de la mélatonine revêt une si grande importance.

De par son caractère amphiphile, la mélatonine va être capable d'exercer ses activités antioxydantes dans tous les compartiments cellulaires de l'organisme. Elle exerce notamment un rôle important sur les mitochondries dont elle aide à préserver

l'intégrité. Comme nous l'avons vu, les mitochondries sont indispensables notamment pour la production d'énergie sous forme d'ATP mais ce processus utilisant de l'oxygène crée des RL. Or quand les mitochondries vieillissent, elles produisent de moins en moins d'énergie et produisent de plus en plus de RL oxygénés qui endommagent tous les constituants cellulaires et les mitochondries elles-mêmes. Des travaux menés sur des animaux ont montré que l'administration de mélatonine sur une longue durée réduit les détériorations oxydatives liées au vieillissement des mitochondries (2). Ainsi, en plus de préserver la fonction mitochondriale, la mélatonine inhibe également la mort cellulaire en réduisant le stress oxydatif mitochondrial (30). D'autres travaux sur animaux suggèrent que, dans le cerveau, la mélatonine inverse un certain nombre de modifications liées au vieillissement et qu'elle diminue la vulnérabilité du cerveau à l'oxydation grâce à ses capacités à détruire les RL oxygénés et à stimuler l'activité d'enzymes antioxydantes endogènes (2).

La mélatonine aurait aussi la capacité d'inhiber une enzyme prooxydante, l'oxyde nitrique synthase (5).

La mélatonine exerce ses effets antioxydants par plusieurs mécanismes dépendants ou indépendants de ses récepteurs (30,33) :

-le premier mécanisme implique la liaison de la mélatonine au récepteur MT3. Comme nous l'avons déjà mentionné, le récepteur MT3 est un récepteur cytoplasmique situé dans le cytoplasme des cellules de nombreux tissus, notamment le foie, les poumons, les reins, les yeux, le coeur, la graisse brune, les intestins et les muscles. Il s'agit d'une enzyme, la quinone réductase 2 (QR2). La liaison de la mélatonine à MT3/QR2 inhibe les réactions de transfert d'électrons des quinones, empêchant le stress oxydatif, représentant ainsi une partie importante de la protection de l'organisme contre les RL.

-le deuxième mécanisme implique que la mélatonine pénètre dans le noyau des cellules du cerveau et se lie à RZR/ROR $\alpha$  dont l'activité va alors être modulée, entraînant ainsi la régulation de l'expression de leurs gènes cibles. Par exemple, il a été démontré qu'après stimulation par la mélatonine, RZR/ROR $\alpha$  se lie à l'ADN et augmente la transcription de l'ARNm codant pour la  $\gamma$ -glutamylcystéine synthétase qui est l'enzyme limitante dans la synthèse du glutathion. En conséquence, il y a une augmentation de l'expression de cette enzyme et donc du glutathion (un antioxydant majeur présent dans notre organisme) pour protéger davantage la cellule du stress oxydatif et réguler le cycle cellulaire.

-le troisième mécanisme correspond au piégeage direct des RL par la mélatonine et certains de ses métabolites qui ont été décrits comme de puissants donneurs d'électrons. Parmi ces métabolites à activité antioxydante, on peut citer : la 3-hydroxymélatonine cyclique, l'AMK et l'AFMK. Ils éliminent les RL neutralisant ainsi les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. Le fait que la mélatonine à activité antioxydante soit dégradée graduellement en métabolites possédant également une activité antioxydante (on estime par exemple que l'AFMK, formé lors de la réaction de la mélatonine avec des RL, est un antioxydant au moins aussi puissant que la mélatonine elle-même) induit la capacité de la mélatonine à former une « cascade antioxydante », ce qui renforce encore son activité antioxydante.

Ainsi, par des effets antioxydants directs, la mélatonine neutralise tout un panel de molécules hautement réactives responsables de graves dégâts cellulaires.

-le quatrième mécanisme implique la stimulation des récepteurs MT1 et MT2 par la mélatonine, ce qui entraîne une augmentation de l'expression et de l'activité d'enzymes antioxydantes de l'organisme comme la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase et la glutathion réductase qui sont impliquées dans la détoxification des espèces réactives de l'oxygène, prévenant ainsi les dommages cellulaires induits dans des conditions de stress oxydatif excessif.

Aux vues de ces données, des essais cliniques ont été développés (5). Ils sont peu nombreux et impliquent des patients dont le processus vital est en jeu. Lors d'un essai contrôlé randomisé versus placebo dans le sepsis du nouveau-né, les résultats montrent que de très fortes doses de mélatonine (20 mg par patient répartis en 2 prises orales de 10 mg chacune à 1 heure d'intervalle) réduisent significativement les concentrations sériques des produits de peroxydation des lipides et des marqueurs de l'inflammation, augmentent le taux de survie et améliorent l'évolution clinique des patients et de leurs paramètres biologiques (protéine C réactive, leucocytes). Dans une autre étude randomisée (5), l'instauration d'un traitement à la mélatonine chez des nouveaux-nés hypoxiques à une dose totale de 80 mg par enfant répartis en 8 prises de 10 mg à 2 heures d'intervalle a réduit l'élévation des concentrations sanguines de dialdéhyde malonique et de nitrite/nitrate. Dans cette étude randomisée, 3 nouveau-nés sur 10 dans le groupe placebo décédaient dans les 3 jours suivant la naissance alors que dans le groupe mélatonine, tous les enfants survivaient.

Comme nous l'avons vu, en vieillissant, la sécrétion de mélatonine diminue faisant ainsi que dans le même temps, la capacité de défense antioxydante de l'organisme diminue elle aussi. Compte tenu de l'importance de cette activité antioxydante sur l'organisme, pourrait-il être envisageable à l'avenir d'arriver à une supplémentation systématique en mélatonine à partir d'un âge déterminé (sauf chez les sujets présentant des recommandations de non utilisation) pour maintenir un niveau suffisant de l'hormone dans l'organisme et ainsi lutter contre certaines maladies liées au vieillissement ?

#### *XI.C.4- Neuroprotection (1,2,5,13,31)*

Le cerveau ne représente que 2% du poids corporel d'un humain mais il consomme 20% de l'oxygène respiré par celui-ci (1). De plus, il présente une forte concentration en acides gras insaturés lesquels sont des cibles de prédilection pour les RL. Ainsi, le cerveau est un organe qui va être très sensible aux attaques des RL. Il n'est donc pas étonnant que les propriétés antioxydantes de la mélatonine qui viennent d'être décrites soient en grande partie à l'origine de ses effets neuroprotecteurs.

Un certain nombre d'études ont rapporté un rôle important de la mélatonine dans la neuroprotection dans des modèles animaux d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) (13). En effet, après un AVC expérimental chez l'animal, l'administration de mélatonine a réduit le volume de l'infarctus, la réponse inflammatoire, la formation d'oedèmes cérébraux et la perméabilité de la BHE.

Dans des cultures de tranches d'hippocampe privées d'oxygène et de glucose, la mélatonine réduit les espèces réactives de l'oxygène à des niveaux proches de leurs

niveaux basaux. Cet effet est bloqué par le luzindole, un antagoniste non sélectif des récepteurs MT1 et MT2. Ce blocage empêche ainsi l'augmentation de l'expression et de l'activité des enzymes antioxydantes déjà citées (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase et glutathion réductase) normalement médiées via MT1 et MT2.

La mélatonine inhibe les voies de mort mitochondriale dans un modèle murin de cellules striatales mutantes de la maladie de Huntington et ralentit la progression de la maladie (31). Cet effet semble être lié à la stimulation des récepteurs MT1. Elle inhibe également la mort cellulaire dans les lignées cellulaires ainsi que dans des cultures neuronales cérébrocorticales primaires et striatales primaires, cet effet étant inversé par le luzindole (31). Cet effet est très probablement médié par les récepteurs MT1 car l'inactivation de ces derniers sensibilise les neurones en culture à la mort cellulaire alors que leur surexpression est protectrice. Ces résultats indiquent que le développement d'agonistes sélectifs des récepteurs MT1 pourrait conduire à des thérapies neuroprotectrices capables de traiter des patients atteints de la maladie de Huntington.

La mélatonine, par l'activation de ses récepteurs MT2, apporte une protection contre les lésions neuronales survenant à la suite des AVC ischémiques (31). En effet, il a été montré que le traitement à la mélatonine in vivo protège contre la mort neuronale liée à l'ischémie dans l'hippocampe de la gerbille de Mongolie. Ce phénomène est associé à une augmentation de l'immunoréactivité des récepteurs MT2 (31). De même, dans un modèle murin d'accident vasculaire cérébral, le traitement à la mélatonine a offert une protection contre les lésions d'ischémie/reperfusion grâce à des mécanismes médiés par les récepteurs MT2, cette protection n'opérant pas lorsque les récepteurs MT2 étaient bloqués par le 4P-PDOT (antagoniste sélectif des récepteurs MT2) (31). Il a également été montré que la mélatonine favorise la neurogénèse et la prolifération cellulaire via un mécanisme dépendant du récepteur MT2 (31). Ces résultats suggèrent ainsi un rôle des récepteurs MT2 dans la médiation des effets neuroprotecteurs de la mélatonine après ischémie/reperfusion associés à une augmentation robuste de la neurogénèse. Cette activité neuroprotectrice dans des modèles animaux d'AVC ischémiques pourrait-elle aboutir à terme à l'utilisation de la mélatonine dans la prise en charge de l'AVC chez l'humain ?

Des données expérimentales obtenues dans divers modèles animaux soutiennent l'idée d'un effet neuroprotecteur de la mélatonine chez les nouveau-nés prématurés (13). Chez les nourrissons, une source majeure de lésions cérébrales est liée à la naissance prématurée, celle-ci pouvant être associée à des problèmes neurologiques, cognitifs, éducatifs et sociaux à terme et ceci quelque soit le stade de la prématurité. La plupart des nourrissons survivant à une naissance très prématurée développent une paralysie cérébrale avec une fréquence élevée de déficiences motrices, perceptives et cognitives associées dans l'enfance. Du fait de son effet sur le développement du cerveau, de son effet neuroprotecteur, d'un profil d'innocuité a priori positif, de sa capacité à traverser facilement le placenta et la BHE, de sa capacité à bloquer les voies oxydatives, excitotoxiques et inflammatoires impliquées dans la pathogénèse des lésions cérébrales périnatales causées par la naissance prématurée, la mélatonine a été proposée comme une très bonne candidate dans la réalisation d'essais thérapeutiques visant à tester les propriétés neuroprotectrices de l'administration de mélatonine en période prénatale dans la réduction ou la

prévention de l'impact des lésions cérébrales chez les nouveau-nés prématurés. Des essais thérapeutiques ont été lancés et peut être un jour conduiront-ils à une utilisation clinique de la mélatonine avant la naissance prématurée (dans le cas d'une mère à risque) ou juste après la naissance chez les nouveau-nés prématurés pour prévenir les déficits neurodéveloppementaux chez ces derniers. Il est à noter que, par rapport aux nouveau-nés à terme, les nouveau-nés prématurés présentent une sécrétion retardée de mélatonine qui persiste jusqu'à l'âge de 8 à 9 mois après correction de l'âge gestationnel.

Enfin, sur la base du rôle protecteur cérébral de la mélatonine contre le stress oxydatif, il existe également de plus en plus de preuves expérimentales montrant le potentiel thérapeutique de la mélatonine dans des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou encore la sclérose latérale amyotrophique (13). Ce potentiel thérapeutique devra, dans l'avenir, être validé par des études et des essais cliniques.

#### *XI.C.5- Effets sur le métabolisme lipidique (28,45)*

Dès 1984, il a été découvert que la photopériode courte induisait une prise de poids chez les hamsters après pinéalectomie, suggérant alors une relation entre glande pinéale, mélatonine et poids corporel (45). Des études (28) de restriction de sommeil (4 heures de sommeil au lieu des 8 heures de sommeil du groupe témoin) ont rapporté que la restriction du sommeil est associée à une augmentation des niveaux de ghréline concomitante à une augmentation de la sensation de faim et de l'appétit, ce qui a favorisé le développement de l'obésité. Des études épidémiologiques (28) ont rapporté une association entre le travail posté (situation à risque de désynchronisation des rythmes circadiens et d'altération de la sécrétion de mélatonine) et le développement du surpoids. Il a ensuite été montré (45) que la supplémentation en mélatonine exogène réduisait le poids corporel des animaux. La mélatonine a inhibé la prise de poids et les phénotypes connexes comme le dépôt de graisse viscérale dans de nombreux modèles animaux, en particulier ceux qui étaient nourris avec un régime riche en graisses et en sucres. Dans une méta-analyse comprenant 23 études, 11 d'entre elles ont montré des résultats significatifs de la supplémentation en mélatonine exogène sur la perte de poids, l'IMC ou le tour de taille par rapport au placebo avec des résultats qui étaient meilleurs dans les études qui utilisaient des doses inférieures ou égales à 8 mg par jour. La mélatonine était alors plus efficace chez les enfants et les adolescents.

A l'heure actuelle, il semble donc que la mélatonine ait un potentiel dans la réduction du poids corporel. D'autres études seront nécessaires pour confirmer définitivement cet effet en clinique et déterminer la dose, le moment et la durée d'administration optimales pour obtenir la réponse la plus efficace.

Des études (45) chez des rats obèses et diabétiques ont rapporté l'effet positif de la mélatonine sur le surpoids et le profil lipidique. Dans ces études, l'administration de mélatonine à long terme a pu réduire la prise de poids et les taux sériques de cholestérol total en inhibant l'absorption, la biosynthèse et en augmentant le catabolisme de celui-ci. Ces résultats furent confirmés avec d'autres modèles animaux qui montrèrent qu'en plus la mélatonine réduisait significativement les taux de triglycérides sériques et du LDL cholestérol. Les études réalisées chez l'homme soutiennent les effets d'amélioration de la mélatonine sur le profil lipidique sérique suggérant que celle-ci pourrait jouer un rôle préventif dans les maladies

cardiovasculaires mais pas chez les femmes ménopausées.

Le tissu adipeux des mammifères est composé du tissu adipeux blanc (WAT) et du tissu adipeux brun (BAT) (45). Le WAT agit comme un stockage d'énergie alors que le BAT agit comme un consommateur d'énergie. Le BAT est formé par le brunissement du WAT, il contient des mitochondries en abondance et des protéines de découplage (UCP1) qui favorisent la perte de poids et la combustion d'énergie. La mélatonine stimule le brunissement du WAT pour former du BAT. Elle améliore la fonction mitochondriale (en stimulant la croissance des mitochondries, en améliorant la qualité et l'activité des mitochondries) dans le WAT et le BAT et réduit le stress oxydatif dans ces derniers. Elle entraîne également une régulation à la hausse de l'expression de UCP1. Ces trois phénomènes contribuent à la thermogénèse et au contrôle du poids. La mélatonine pourrait induire de manière significative la lipolyse des adipocytes et réguler à la hausse l'expression des gènes et des protéines lipolytiques (comme la lipase hormono-sensible, la triglycéride lipase adipocytaire, la périlipine 1) via la stimulation de ses récepteurs MT2. Des études ont montré que la mélatonine inhibait l'adipogénèse.

#### *XI.C.6- Effets sur le métabolisme glucidique (45,46)*

Il existe une association entre la mélatonine et la régulation de l'homéostasie glucidique (46). Comme nous l'avons vu, l'horloge interne principale est un chef d'orchestre car elle coordonne la plupart des rythmes circadiens de l'organisme en imposant une rythmicité circadienne d'environ 24 heures dans la plupart des tissus et certaines fonctions de l'organisme dont le pancréas et l'homéostasie glucidique font partis. La mélatonine intervient sur le métabolisme glucidique de deux manières :

-d'une part, comme nous l'avons déjà vu, en exerçant son rétrocontrôle sur les NSC (qui génèrent le rythme de la mélatonine) par l'intermédiaire de ses récepteurs MT1 et MT2 qui y sont exprimés. Ceci apporte l'information nuit au NSC, ce qui les synchronise et renforce ainsi l'amplitude des signaux émis par les NSC relatifs à la nuit (ici en l'occurrence nous nous intéressons aux signaux émis en direction du pancréas pour influencer sur le métabolisme glucidique). Dans ce cas, l'intervention de la mélatonine sur le pancréas et le métabolisme glucidique se fait donc par un mécanisme indirect.

-d'autre part, par un mécanisme direct, par la stimulation de ses récepteurs MT1 et MT2 présents au niveau pancréatique.

La résultante de ces 2 actions est que les molécules clés du métabolisme glucidique présentent des variations circadiennes faisant par exemple que chez l'homme, la sécrétion d'insuline diminue la nuit afin de prévenir la survenue d'une hypoglycémie et que dans la journée, la sécrétion d'insuline augmente pour éviter l'excès de glucose dans le sang car c'est normalement le moment où l'individu s'alimente. Ceci suggère chez l'homme une corrélation négative entre la sécrétion d'insuline et de mélatonine puisque cette dernière présente des taux plasmatiques élevés la nuit et bas pendant la journée. En plus de cet effet direct observé sur la sécrétion d'insuline, la mélatonine peut influencer directement l'horloge pancréatique (une des nombreuses horloges périphériques soumises à l'horloge interne principale) comme l'a montré une étude sur des îlots de Langerhans du pancréas de rat où un traitement par la mélatonine a pu avancer la phase de la sécrétion d'insuline. Il a ensuite été montré, lors d'études chez la souris, qu'une perturbation des rythmes circadiens est responsable de la survenue de maladies métaboliques comme le diabète de type 2, or il y a une altération du signal mélatonine dans le phénomène de

désynchronisation des rythmes circadiens. Ceci est conforté par des études chez l'homme qui ont montré que les travailleurs postés (ici en « 3-8 ») et les travailleurs de nuit (des situations qui, comme nous l'avons vu, sont à risques d'altérations du signal mélatonine et de désynchronisation de l'horloge) ont plus de risques de développer un diabète de type 2.

Plusieurs observations faites plaident en faveur du second mécanisme, c'est-à-dire des effets directs de la mélatonine sur le pancréas par la stimulation de ses récepteurs MT1 et MT2 (45,46) mais également sur d'autres tissus intervenant dans le métabolisme glucidique (45).

Chez les rongeurs (45), il a été confirmé que la mélatonine améliore la sensibilité à l'insuline, induit la régénération des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans dans le pancréas et favorise la synthèse du glycogène hépatique. Ces phénomènes contribuent ainsi à réduire l'hyperglycémie.

Des études ont mis en évidence l'influence de la signalisation de la mélatonine dans les processus métaboliques du glucose dans les tissus périphériques exprimant des récepteurs à la mélatonine comme le foie, le pancréas et les muscles squelettiques. Dans le foie du rat, elle favorise la synthèse du glycogène et elle régule la néoglucogénèse. Dans le muscle squelettique de la souris, elle favorise l'absorption du glucose. Elle prévient la résistance à l'insuline chez le rat. Dans le pancréas, les récepteurs de la mélatonine se couplent à de nombreuses voies de signalisation parallèles pour affecter différentes fonctions de l'insuline. En ce qui concerne la sécrétion d'insuline, par l'activation des récepteurs MT1 couplés aux protéines  $G_i$  via une inhibition de la voie de l'AMPc ou par l'activation des récepteurs MT2 couplés aux protéines  $G_i$  via une inhibition de la voie du GMPc, la mélatonine entraîne une inhibition de la sécrétion d'insuline. En revanche, par l'activation des récepteurs MT1 couplés avec des protéines  $G_q$  provoquant l'élévation des concentrations d'IP3 et de calcium intracellulaires, la mélatonine entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline. La mélatonine régule la croissance et la différenciation des îlots de Langerhans en activant la voie de signalisation du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) via MT1. L'apport de mélatonine exogène pendant plusieurs semaines entraîne une baisse prononcée de l'indice de résistance à l'insuline chez les patients obèses. La mélatonine participe à l'amélioration de la résistance à l'insuline via l'activation des récepteurs MT1 et en prévenant le dysfonctionnement mitochondrial. Enfin, il a été montré (46) dans les îlots de Langerhans humains que la mélatonine pouvait stimuler la sécrétion de glucagon par les cellules  $\alpha$ .

Nous verrons cependant dans la partie 2 que chez l'homme, dans le cadre d'un polymorphisme génétique touchant le gène *MTNR1B* codant pour le récepteur MT2, la mélatonine entraîne, dans ce cas de figure, un risque accru d'hyperglycémie pouvant provoquer un diabète de type 2.

#### *XI.C.7- Effets sur le système immunitaire (2,5,13,27,29,33)*

Le rôle de la mélatonine sur le système immunitaire est complexe (5,33). Quelques exemples d'effets de la mélatonine sur ce système vont être ici présentés sans que la liste d'effets soit exhaustive.

La mélatonine peut exercer un effet stimulant sur le système immunitaire dans des conditions basales mais également d'immunosuppression (5), c'est pourquoi il peut être risqué d'utiliser la mélatonine chez les patients souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes et prenant un traitement immunosuppresseur. Elle

agit à la fois sur les réponses immunitaires à médiation cellulaire et humorale (27). Cette capacité de la mélatonine à stimuler le système immunitaire a été par exemple mise en évidence en Suisse au cours d'études chez les rongeurs. Des souris en bonne santé se sont vues injecter soit de la mélatonine soit une solution saline inactive (groupe témoin). Le lendemain, des cellules de mouton ont été administrées à ces deux groupes de souris pour que leur système immunitaire les reconnaisse comme appartenant au non-soi et déclenche une réaction immunitaire à leur rencontre. Six jours plus tard, les scientifiques ont dénombré les cellules activées de chaque animal et ont découvert que les souris traitées par la mélatonine avaient 133% de cellules immunitaires activées en plus par rapport aux souris témoins (2). Plusieurs autres rapports ont ensuite démontré que la mélatonine produite par la glande pinéale ou les cellules immunitaires peut réguler l'activation d'une réponse immunitaire (33). Il a été montré que la mélatonine produite par les lymphocytes humains activés induit la synthèse d'IL-2 et de récepteurs à l'IL-2 (33).

Selon le contexte, la mélatonine peut agir comme un régulateur pro- ou anti-inflammatoire. Elle peut stimuler la libération de cytokines pro-inflammatoires et plus spécifiquement des interleukines comme l'IL-6 (5). En revanche, dans certaines conditions, elle peut inhiber des mécanismes promoteurs de l'inflammation comme la libération de NO ou l'activation de la cyclooxygénase de type 2 (5). Elle active des réactions dans un réseau anti-inflammatoire comme la libération des cytokines anti-inflammatoires IL-4 et IL-10 ou encore un rétrocontrôle sur NFκB (5). Ce dernier est un facteur de l'inflammation et sa quantité est réduite de 23% la nuit (2). Le docteur Russel Reiter qui a conduit beaucoup d'études sur la mélatonine, a voulu déterminer si la mélatonine était à l'origine de ce déclin. Pour ce faire, il a fait une étude sur des rats et il a rapporté que, lorsqu'il a injecté de la mélatonine à des rats dans la journée (i-e lorsque la sécrétion endogène est très faible voire indétectable), il a observé une réduction de 43% de l'activité de liaison du NFκB (2).

La mélatonine via la stimulation de ses récepteurs MT2 favorise la phagocytose (33). Dans des conditions saines, en stimulant ses récepteurs MT2, elle inhibe le roulement et l'adhésion des neutrophiles à la couche de cellules endothéliales (33). Les récepteurs MT2 semblent être impliqués dans l'augmentation de la prolifération des splénocytes et de la production d'immunoglobulines de type IgG (27). Chez la souris, quelle que soit l'heure de la journée, la mélatonine provoque une augmentation de la prolifération des lymphocytes spléniques vraisemblablement par l'activation des récepteurs MT2 (29). Dans les lymphocytes humains, l'activation des récepteurs MT1 contrecarre l'effet inhibiteur de la prostaglandine E2 sur la production d'IL-2 (29).

La mélatonine stimule la production et l'activité des macrophages et des lymphocytes T (de type helper, NKT et cytotoxique) (2,27). Elle stimule également la production de cellules NK (natural killer) (2). Un tel résultat a pu par exemple être mis en évidence en Italie lors d'une étude pilote conduite par le docteur Georges Maestroni portant sur 11 personnes infectées par le VIH à qui on a administré 20 mg de mélatonine chaque soir. Après un mois de traitement, les lymphocytes Th de ces patients avaient augmenté de 35%, les cellules NK de 57% et la production de lymphocytes totaux de 76% (2).

## *XI.C.8- Effets oncostatiques (2,5,13,29,31,47)*

### **XI.C.8.1- Etablissement d'un lien entre la mélatonine et les cancers (2,13,28,31,47)**

Dès 1979, il a été suggéré qu'un fonctionnement insuffisant de la glande pinéale entraînant ainsi une réduction de la sécrétion de mélatonine pourrait induire un état d'hyperoestrogénie relative, or une exposition précoce et prolongée des tissus mammaires aux oestrogènes peut être impliquée dans l'initiation d'un cancer du sein. Par la suite, cette hypothèse a été confortée par des résultats d'études épidémiologiques qui suggéraient qu'une réduction du niveau de mélatonine, provoquée par certaines conditions de travail, augmente le risque de cancer (2). Par exemple, l'étude sur la santé des infirmières (NHS), portant sur une cohorte de 78562 infirmières, a révélé une incidence significativement accrue du cancer du sein chez celles qui travaillent selon un horaire rotatif de nuit pendant 30 ans ou plus (28). Des chercheurs de l'INSERM (institut national de la santé et de la recherche médicale) ont réalisé une étude comparant le parcours professionnel de 1200 femmes ayant développé un cancer du sein entre 2005 et 2008 à celui de 1300 autres femmes en bonne santé. Le risque de cancer du sein était augmenté d'environ 30% chez les femmes ayant travaillé de nuit par rapport aux autres. Cette augmentation du risque était particulièrement marquée chez les femmes ayant travaillé de nuit pendant plus de 4 ans ou chez celles dont le rythme de travail était de moins de 3 nuits par semaine impliquant des décalages de phases plus fréquents entre le rythme de jour et le rythme de nuit (2). Comme nous l'avons vu précédemment, le travail de nuit et le travail posté sont une cause majeure de désynchronisation des rythmes biologiques. Ils entraînent des troubles du sommeil et du rythme circadien dans lesquels la sécrétion de mélatonine est toujours altérée. Et en effet, une excrétion urinaire plus faible en 6-sulfatoxymélatonine a été constatée chez les infirmières travaillant de nuit par rapport à celles travaillant de jour (28). Comme l'excrétion urinaire en 6-sulfatoxymélatonine est le miroir de la sécrétion plasmatique de mélatonine, cette expérience prouve bien une nouvelle fois la diminution des taux plasmatiques de mélatonine chez les travailleurs de nuit mais ce n'est pas tout car cette étude a également révélé que les infirmières qui présentaient les niveaux les plus bas de mélatonine étaient les plus à risque de développer un cancer du sein. Une étude canadienne indique que les hommes travaillant la nuit auraient deux fois plus de risque d'avoir un cancer que ceux qui ne travaillent pas de nuit (2). En plus du risque majoré de cancer du sein, le travail de nuit ou posté pourrait également augmenter le risque de cancer de l'endomètre, du colon, du lymphome non hodgkinien et du cancer de la prostate (2). Il est rapporté que l'amplitude de production nocturne de mélatonine est réduite de deux tiers chez les patients souffrant d'un cancer de la prostate par rapport à celles d'hommes atteints de maladies bénignes de la prostate (2). En 2010, le CIRC (centre international de recherche contre le cancer) a classé le travail entraînant des perturbations du rythme circadien, tels le travail de nuit et le travail posté, comme probablement cancérigène (2). Forts de ces constats, les chercheurs ont mené des expériences sur les animaux. L'une d'entre elles a consisté à abolir la sécrétion nocturne endogène de mélatonine par exposition à une lumière constante ou par pinéalectomie, ce qui a augmenté considérablement l'incidence de la formation de tumeurs mammaires chez les rongeurs. La supplémentation en mélatonine exogène inverse ce processus (31). Une autre expérience a suggéré que la mélatonine plasmatique endogène nocturne

inhibe la croissance du cancer du sein par des mécanismes médiés par les récepteurs de la mélatonine. Elle a consisté en l'étude des marqueurs de signalisation du cancer dans les xénogreffes de cancer du sein humain implantées chez des rats. Ces marqueurs furent significativement augmentés par perfusion avec du sang déficient en mélatonine obtenu par échantillonnage diurne ou par exposition à la lumière la nuit chez des femmes préménopausées en bonne santé. A l'inverse, la même expérience reproduite avec perfusion de sang riche en mélatonine recueilli la nuit (chez un sujet en condition d'obscurité) a inhibé la croissance du cancer du sein humain et ce phénomène a été bloqué par un antagoniste des récepteurs à la mélatonine (31).

Il a ensuite été établi que chez l'homme, la concentration sérique nocturne de mélatonine endogène est inversement associée au risque de cancers du sein, du poumon et du col de l'utérus (31).

Il a également été établi que la mélatonine exerce des effets oncostatiques dans de nombreuses tumeurs malignes humaines, notamment celles du sein, des ovaires, de l'endomètre, de la prostate, de la peau, du foie, de l'intestin (13,47).

Les effets inhibiteurs de la mélatonine sur les cancers ont été évalués dans de nombreuses lignées de culture cellulaire et dans des modèles animaux expérimentaux visant également à déterminer les mécanismes par lesquels elle exercerait son activité oncostatique (47).

#### XI.C.8.2- Mécanismes des effets anticancéreux de la mélatonine (47)

Les effets oncostatiques de la mélatonine ont fait et font toujours l'objet de recherches intensives. Ils ont été étudiés de manière approfondie pour certains types de cancer mais beaucoup moins pour d'autres. Les mécanismes potentiels par lesquels la mélatonine agit à l'encontre des cellules cancéreuses sont variés et un panorama va en être ici dressé. La mélatonine peut médier ses effets oncostatiques par la stimulation de ses récepteurs et donc des voies de transductions cellulaires associées ou de manière indépendante de ses récepteurs.

##### XI.C.8.2.1- Régulation du métabolisme des oestrogènes

C'est dans les tumeurs hormono-dépendantes que les fonctions anticancéreuses de la mélatonine ont tout d'abord été mises en évidence, notamment dans le cancer du sein en premier lieu puis dans les cancers de la prostate et des ovaires. La mélatonine possède une fonction anti-oestrogénique qui est impliquée dans ses actions oncostatiques sur le cancer du sein hormono-dépendant. Le potentiel anti-oestrogénique de la mélatonine vient de sa capacité à :

- réduire l'expression du récepteur aux oestrogènes RE- $\alpha$ ,
- bloquer la liaison du complexe oestrogène/RE- $\alpha$  à l'élément de réponse aux oestrogènes (ERE) sur l'ADN,
- inhiber l'expression et l'activité d'enzymes importantes contribuant à la synthèse et à la transformation des oestrogènes,
- stimuler l'expression de l'oestrogène sulfotransférase, l'enzyme responsable de l'inactivation de l'oestrogène.

#### XI.C.8.2.2- Inhibition de l'activité de télomérase

Les télomères sont des segments de désoxyribonucléotides situés aux extrémités des chromosomes eucaryotes pour protéger l'information génétique. En effet, à chaque division cellulaire, ils sont raccourcis. Ainsi, si rien n'était fait, après un certain nombre de divisions cellulaires, les télomères disparaîtraient et avant que leurs chromosomes ne commencent à se dégrader, les cellules entreraient en apoptose. Heureusement pour nous, lors de la réplication de l'ADN chez les eucaryotes, la télomérase, une ADN polymérase ARN dépendante permet de conserver la longueur des chromosomes en ajoutant à chaque extrémité un télomère. Lors des périodes embryonnaire et foetale, la télomérase est très active mais son activité s'interrompt après. En effet, bien qu'elle reste très active dans les cellules germinales, la télomérase ne s'exprime que peu voire pas dans les cellules somatiques, ce qui induit chez ces dernières après un certain temps une entrée en sénescence puis l'apoptose.

L'activation de la télomérase est un facteur majeur de cancérogénèse dans la plupart des cancers humains. En effet, dans ces pathologies, l'expression de la télomérase est régulée à la hausse pour maintenir la longueur des télomères, ce qui confère à ces cellules malignes un potentiel de réplication illimité par un phénomène d'échappement à l'apoptose consécutive au raccourcissement des télomères.

La mélatonine inhibe l'activité de la télomérase dans les cellules cancéreuses in vivo.

#### XI.C.8.2.3- Propriétés antioxydantes

Les propriétés antioxydantes de la mélatonine constituent l'une de ses caractéristiques les plus importantes dans sa fonction oncostatique. Plusieurs recherches ont prouvé que la cancérogénèse pouvait être induite par des agents causant des dommages oxydatifs. La mélatonine, de par ses propriétés antioxydantes décrites ci-dessus, exerce donc des effets protecteurs sur l'organisme contre l'apparition de cancers par sa capacité à détoxifier efficacement diverses espèces réactives de l'oxygène et de l'azote notamment le radical anionique superoxyde, le radical hydroxyle, l'anion peroxydite, le peroxyde d'hydrogène et l'oxyde nitrique. De ce fait, la mélatonine a été utilisée diversement comme adjuvant dans des traitements de chimiothérapie et radiothérapie de cancers.

#### XI.C.8.2.4- Inhibition de l'angiogénèse

L'angiogénèse joue un rôle central dans le développement et la progression des cancers, ce rôle étant plus important encore dans le phénomène de dissémination métastatique. Ainsi, contrecarrer ce processus est une stratégie importante du traitement des cancers. La mélatonine présente des fonctions anti-angiogéniques directes et indirectes. De manière directe, elle exerce des actions inhibitrices sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et l'endothéline-1 (ET-1). Elle agit également de manière indirecte en supprimant certains facteurs de croissance tumorale aux fortes fonctions de stimulation de la mitose et de l'angiogénèse, ainsi que par le piégeage de certains types de RL.

#### XI.C.8.2.5- Inhibition des métastases

La mélatonine présente la capacité de réduire le caractère invasif des cancers humains. Ses effets anti-métastatiques sont variés : augmentation de l'expression des molécules d'adhésion à la surface cellulaire (E-cadhérine,  $\beta$ 1-intégrine, occludine), régulation négative des molécules d'intégrine, réduction de l'expression ou de l'activité de la métalloprotéinase matricielle, inhibition du réarrangement du cytosquelette, induction de la transition épithéliale à mésenchymateuse, suppression de l'angiogénèse. La surexpression des récepteurs MT1 peut entraîner une augmentation de la réponse anti-invasive induite par la mélatonine face aux cellules cancéreuses.

#### XI.C.8.2.6- Modulation de la réponse immunitaire anticancéreuse

La mélatonine exogène induit fortement la production de monocytes, de cellules tueuses naturelles et de leucocytes ainsi que la synthèse et la libération de cytokines avec notamment l'IL-2, l'IL-6, l'IL-12, l'IFN $\gamma$  (interféron gamma), le TNF $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale alpha). Ainsi, la mélatonine exogène, par sa capacité à stimuler la réponse immunitaire et plus particulièrement la réponse immunitaire antitumorale dans le cas présent, peut être un bon candidat dans des stratégies thérapeutiques anticancéreuses.

#### XI.C.8.2.7- Actions de la mélatonine dans la régulation du cycle cellulaire

Des chercheurs se sont intéressés à l'évaluation de l'implication de la mélatonine dans le contrôle du cycle cellulaire tumoral et dans la régulation des protéines importantes liées au cycle cellulaire. Citons quelques résultats d'études. L'effet antiprolifératif de la mélatonine dans le cancer du sein s'exerce sur la phase G1 du cycle cellulaire entraînant un retard de transition en phase S. Une étude a prouvé que le traitement à la mélatonine augmentait la durée du cycle cellulaire des lignées cellulaires de cancer du sein MCF-7 de manière significative en arrêtant le cycle cellulaire en G1/S, ce qui a retardé l'entrée de ces cellules en phase de mitose. Dans les cellules de mélanome humain SK-MEL-1, la mélatonine a provoqué l'arrêt du cycle cellulaire dans la phase G1. Une autre étude a démontré que la mélatonine retardait la prolifération cellulaire dans la lignée cellulaire ostéoblastique humaine hFOB en induisant l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 et G2/M. Une autre étude portant sur des cellules cancéreuses de la prostate DU 145 humaines indépendantes des androgènes ont rapporté que l'administration de mélatonine à des doses physiologiques supprimait significativement la prolifération de ces cellules par l'induction d'une interruption du cycle cellulaire en provoquant l'accumulation de cellules dans les phases G0 et G1. Des résultats similaires ont été rapportés par une autre étude portant sur des lignées cellulaires LNCaP du cancer de la prostate (forme androgéno-dépendante) où il a été montré que l'administration de mélatonine à des concentrations nanomolaires inhibait significativement la prolifération de ces cellules et entraînait une accumulation de cellules dans les phases G0 et G1 ainsi qu'une réduction du nombre de cellules dans la phase S. D'autres études viennent encore étayer ce phénomène.

Ainsi, la mélatonine induit un arrêt et un retard du cycle cellulaire.

#### XI.C.8.2.7.1- Suppression des kinases dépendantes des cyclines

Pour la progression à travers les différentes phases du cycle cellulaire (G0,G1,S,G2 et M), une collaboration fortement coordonnée et organisée est nécessaire entre les kinases dépendantes des cyclines (CDK), les inhibiteurs de CDK (CDI) et les cyclines. La spécificité et l'activité catalytique des CDK dépendent de sous unités protéiques distinctes appelées cyclines, lesquelles fournissent des séquences supplémentaires nécessaires à l'activité enzymatique. Quatre membres distincts de la famille des CDK sont impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, CDK4 et CDK6 (pendant la phase G1), CDK2 (pendant les phases G1 et S) et CDK1 (pendant les phases G2 et M). Ils voient leur activation et leur inactivation séquentielles assurer la continuité du cycle cellulaire. La mélatonine exerce une puissante action inhibitrice sur le cycle cellulaire principalement par la suppression de l'expression et l'inactivation des CDK. Nous allons citer quelques exemples. Dans le cancer de l'ovaire, la mélatonine a retardé la croissance des cellules cancéreuses en phase G1 via la régulation négative de l'expression du gène CDK2/4. Dans les lignées cellulaires du cancer de l'ovaire, le traitement à la mélatonine a entraîné une baisse significative de l'ARNm et des niveaux de protéines des CDK soutenant ainsi l'affirmation selon laquelle la mélatonine peut arrêter de manière irréversible la croissance des cellules cancéreuses de l'ovaire. Dans une autre étude, une découverte similaire a montré que 1 mM de mélatonine pouvait réguler à la baisse l'expression de CDK4 (liée à la phase G1) et de CDK1 (liée aux phases G2 et M) dans les niveaux de protéines et d'ARNm d'une manière dépendante du temps. Dans une autre étude, il a été constaté que la mélatonine inhibait la prolifération de la lignée cellulaire MG-63 de l'ostéosarcome de manière dose dépendante et dépendante du temps via la régulation négative de CDK4 et CDK1. D'autres études ont également rapporté que la mélatonine inhibait les niveaux d'expression de CDK4 et CDK6 dans les lignées cellulaires d'hépatocarcinome, de CDK2 dans les cellules de neuroblastome, de CDK4 dans les cellules cancéreuses du poumon non petites.

#### XI.C.8.2.7.2- Régulation négative des cyclines

Les cyclines fournissent des séquences supplémentaires nécessaires à l'activité enzymatique des CDK. Elles sont dégradées ou synthétisées au cours du cycle cellulaire. La cycline D, y compris les sous-types D1, D2 et D3 sont les premiers membres de la famille des cyclines qui détectent les signaux mitogènes et activent alors CDK4 et CDK6 dans la phase G1. Les cyclines E1 et E2 activent CDK2 qui entraîne alors la transition G1/S. Au cours de la phase S, la cycline A est dégradée et remplacée par des protéines de cycline E conduisant ainsi à la transition de la phase S à la phase G2 puis à la fin de la phase G2, CDK2 interagit avec la cycline B. Parmi les propriétés oncostatiques de la mélatonine, l'une d'entre elles est la régulation négative de certains effecteurs intracellulaires comme l'expression des gènes liés au cycle cellulaire, en particulier les cyclines. Dans plusieurs études, la mélatonine a été utilisée pour cibler les molécules de cycline afin d'inhiber la prolifération des cellules tumorales. Dans une étude, il a été démontré que la mélatonine était un agent chimiothérapeutique potentiel pour le traitement du cancer du colon en provoquant une atténuation marquée des cyclines de type A et E. Dans cette étude, à une concentration de 10  $\mu$ M, elle réduisait l'expression de la cycline A et de la cycline E sans affecter l'expression des cyclines B et D. Dans la lignée cellulaire MG-63 de l'ostéosarcome, un effet inhibiteur spectaculaire de la mélatonine sur la prolifération

cellulaire a été rapporté comme étant notamment lié à la régulation négative de la cycline D1 et de la cycline B1. Cet effet était temps et dose dépendant. Une étude a rapporté que la base moléculaire des effets oncostatiques induits par la mélatonine était l'inhibition transcriptionnelle de l'expression de la cycline D1. Une autre étude a rapporté que l'activité antiproliférative de la mélatonine dans les cellules de neuroblastome dopaminergique de rat B65 impliquait la régulation négative de la cycline D1. Des auteurs ont rapporté que dans le cancer du sein humain, la cycline D1, les récepteurs MT1 et l'oestrogène sulfotransférase étaient ciblés par l'action oncostatique de la mélatonine.

#### XI.C.8.2.7.3- Régulation positive des inhibiteurs de CDK

Les activités des CDK sont régulées par leur association avec deux familles d'inhibiteurs, notamment les protéines INK4 et les familles Cip et Kip. Les inhibiteurs de CDK de la famille INK4 suppriment l'activité de CDK4 et CDK6 en bloquant leurs associations avec les cyclines de type D. Les inhibiteurs de CDK des familles Cip et Kip suppriment l'activité de CDK2 et CDK1. Les inhibiteurs des CDK fonctionnent généralement comme des supresseurs de tumeurs en limitant l'activité incontrôlée des CDK et en créant une charge supplémentaire sur la transformation maligne. La mélatonine induit l'expression de ces supresseurs de tumeurs que sont les inhibiteurs de CDK. Par exemple, il a été démontré que dans les lignées cellulaires du cancer de l'ovaire, de l'hépatocarcinome, du cancer du sein, du cancer de la prostate, la mélatonine stimule l'expression de p27KIP1 (un inhibiteur de CDK de la famille Kip) qui participe aux effets inhibiteurs de la mélatonine sur la prolifération de ces lignées cellulaires cancéreuses.

#### XI.C.8.2.7.4- Régulation à la hausse de p53

Le gène supresseur de tumeur *p53* joue un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire par l'induction de l'arrêt en phases G0/G1. La protéine p53, codée par ce gène, augmente l'expression de la protéine p21 (un inhibiteur de CDK de la famille Cip), ce qui inhibe les CDK et conduit ainsi à une suppression de la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome et ensuite à l'arrêt du cycle cellulaire. Les effets du traitement à la mélatonine sur l'expression et la phosphorylation de p53 dans les cellules cancéreuses ont été étudiés dans de nombreuses études. Par exemple, une étude portant sur les lignées cellulaires MCF-7 de cancer du sein a rapporté que la concentration de la protéine p53 avait augmenté significativement après incubation de ces cellules en présence de 1 nM de mélatonine. L'expression de la protéine p21 dans ces cellules était également augmentée. Une autre étude a montré que la mélatonine entraînait une élévation de l'expression de p53, p21 et p27 et induisait l'apoptose dans des lignées cellulaires du cancer de la prostate. Une autre étude portant sur des cellules cancéreuses du col de l'utérus et de l'endomètre a montré qu'en présence de mélatonine à une concentration physiologique de 1 nM, la prolifération cellulaire était diminuée du fait d'un arrêt du cycle cellulaire induit par une augmentation de l'expression de p21, elle-même médiée par p53. Des auteurs ont souligné que l'activation de la voie du supresseur de tumeur p53 peut être un médiateur essentiel dans l'activité anticancéreuse de la mélatonine. Ces mêmes auteurs ont montré que la mélatonine déclenchait la phosphorylation et donc l'activation de p53 par l'activation des

récepteurs MT1 et MT2.

#### XI.C.8.2.8- Mélatonine et modulation de l'apoptose

Dans de nombreuses cellules tumorales, les effets pro-apoptotiques de la mélatonine ont été largement étudiés. La mélatonine présente des effets anticancéreux significatifs par l'induction des principales voies d'apoptose dans diverses cellules tumorales.

#### XI.C.8.3- Cas particulier de l'utilisation de la mélatonine sur les cellules cancéreuses du sein humain MCF-7 (29,31)

De faibles concentrations nanomolaires de mélatonine, comparables au taux sérique de mélatonine physiologique endogène sécrétée sur une nuit, inhibent la prolifération des cellules cancéreuses du sein humain MCF-7 exprimant les RE- $\alpha$  de l'ordre de 30 à 50%. Un agoniste des récepteurs MT1 et MT2 inhibe la prolifération des cellules cancéreuses MCF-7. L'effet antiprolifératif de la mélatonine dans ces cellules MCF-7 est bloqué par un antagoniste des récepteurs MT1 et MT2. Ces résultats démontrent que l'effet antiprolifératif de la mélatonine dans ces cellules MCF-7 est médié par les récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine.

L'expression de l'ARNm du récepteur MT1 dans les lignées cellulaires du cancer du sein et les échantillons de cancer du sein humain a été démontrée par des études moléculaires. En revanche, l'ARNm du récepteur MT2 est soit absent soit exprimé à faible densité. Le niveau d'expression de l'ARNm du récepteur MT1 varie selon les lignées cellulaires du cancer du sein et les tumeurs mammaires primaires et il est modulé par le traitement exogène à l'oestrogène et la mélatonine. La surexpression des récepteurs MT1 inhibe la prolifération des cellules MCF-7 et améliore la sensibilité de ces cellules à l'effet antiprolifératif de la mélatonine. Ainsi, dans ce type de tumeurs, l'effet oncostatique de la mélatonine est médié par la stimulation des récepteurs MT1 qui sont exprimés constitutivement dans les cellules cancéreuses du sein. Ainsi, le potentiel développement dans le futur d'agonistes des récepteurs MT1 pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique, utilisée seule ou en association avec les thérapeutiques actuellement disponibles, dans le traitement des cancers du sein.

#### XI.C.8.4- Cas particulier de l'utilisation de la mélatonine dans le cancer de la prostate humaine (31)

Des études liant la mélatonine et le cancer de la prostate montrent que la mélatonine exerce un effet antiprolifératif direct dans les lignées cellulaires de cancer de la prostate humaine. Elle ralentit également les premiers stades du développement tumoral chez les patients atteints d'un cancer de la prostate castré avec une réduction de 23% du taux de doublement de l'antigène spécifique de la prostate. L'effet antiprolifératif de la mélatonine sur les cellules cancéreuses de la prostate humaine 22Rv1 réfractaires aux hormones est bloqué par le luzindole (antagoniste non sélectif des récepteurs MT1 et MT2) mais pas par le 4P-PDOT (antagoniste sélectif des récepteurs MT2), ce qui suggère que l'effet antiprolifératif de la mélatonine dans ce type de tumeur est médié par la stimulation des récepteurs MT1.

#### XI.C.8.5- La mélatonine, un adjuvant aux traitements anticancéreux (2,5,29,47)

Les preuves montrant que la mélatonine peut être utilisée comme adjuvant dans le traitement des cancers sont solides (47). Elle est bénéfique dans le traitement du cancer. En effet, bien qu'elle ne puisse pas être adéquate comme traitement unique du cancer, elle semble être très efficace en tant que traitement adjuvant dans ces pathologies en améliorant l'efficacité des chimiothérapies auxquelles elle est associée.

Il a été rapporté que le traitement à la mélatonine améliorait l'efficacité de la chimiothérapie associée chez les patients atteints de cancers du poumon, du sein, du tractus gastro-intestinal, de la tête et du cou (29).

Il a été rapporté que la mélatonine renforçait l'effet antitumoral du sorafénib dans l'hépatocarcinome, de la gemcitabine dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique, de l'acide tout-trans rétinolique et de la somatostatine dans le cancer du sein, de la doxorubicine dans le cancer du poumon et du géfitinib dans les cellules cancéreuses du poumon non à petites cellules (47).

Dans le cancer du sein, la mélatonine présente un effet oncostatique à la fois in vitro et in vivo. L'administration concomitante de mélatonine et de tamoxifène réduit la taille des lésions et augmente les taux de survie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein résistant au tamoxifène seul (29).

En combinaison avec la somatostatine, la mélatonine exerce des effets antiprolifératifs mais favorise également l'apoptose des cellules cancéreuses du colon-38-murin (47).

La mélatonine peut augmenter l'activité antitumorale du tamoxifène dans plusieurs types de cancers métastatiques comme le carcinome hépatocellulaire, le carcinome du col de l'utérus, le cancer de l'utérus, le cancer du pancréas, le cancer du sein, le cancer de l'ovaire et le cancer du poumon non à petites cellules (47).

Des études cliniques de patients atteints d'un carcinome pulmonaire non à petites cellules ont rapporté que l'utilisation en association de la mélatonine, du cisplatine et de l'étoposide augmente le taux de survie d'environ 5 ans (47).

Une méta-analyse de 50 essais contrôlés indique que le traitement adjuvant par la mélatonine réduit d'environ 34% le risque relatif de décès à un an, quel que soit le type de cancer et la dose de mélatonine utilisée (comprise entre 10 et 40 mg par jour) (2).

La mélatonine peut diminuer les effets secondaires de la chimiothérapie à laquelle elle est associée (2,5,29,47). Ceci a été démontré dans plusieurs essais cliniques où elle réduirait notamment le risque de thrombopénie. Elle pourrait également prévenir ou réduire la cachexie, la stomatite et la neuropathie induites par la chimiothérapie associée (2). Elle pourrait réduire l'anxiété et la dépression associées à la chimiothérapie (29). Dans un essai contrôlé randomisé versus placebo avec administration quotidienne de 5 mg de mélatonine pendant 2 mois chez des patientes présentant un cancer du sein avancé, la fatigue, les paramètres du sommeil, le fonctionnement cognitif et les interactions sociales ont été favorablement modifiées (5).

## XII- Conclusion de la partie 1

La glande pinéale est une petite structure cérébrale connue depuis des millénaires et a longtemps été considérée comme un vestige calcifié de l'évolution chez les mammifères. Il y a 66 ans, il a été découvert que cette structure, de la taille d'un pois et pesant au maximum 160 mg en conditions non pathologiques, produisait une substance, la mélatonine laquelle s'est avérée être une neurohormone et un des signaux les plus primitifs apparus sur Terre, elle est présente chez tous les êtres vivants avec une structure moléculaire unique. Bien qu'il existe plusieurs sources de synthèse de cette hormone dans le corps humain, seule la production pinéale génère la synthèse de mélatonine à action endocrine en contribuant à sa présence au niveau sanguin. La mélatonine est l'hormone de l'obscurité, quelle que soit l'espèce (diurne ou nocturne), sa synthèse s'effectue la nuit et elle est sécrétée selon un rythme circadien. Elle définit la nuit biologique et renseigne ainsi l'organisme sur la position de l'alternance jour/nuit pour le mettre en phase avec l'environnement, elle détermine ainsi un calendrier interne informant l'organisme sur les rythmes journaliers et saisonniers pour que ce dernier sache en toute circonstance à quel moment de la journée et de l'année il se trouve pour pouvoir adapter au mieux les grandes fonctions physiologiques de notre corps à ce calendrier interne. Le rythme circadien du signal mélatonine est généré et contrôlé par une horloge interne principale située dans les NSC de l'hypothalamus antérieur. Cet horloge est synchronisée par des facteurs endogènes et exogènes. La composante génétique endogène crée les rythmes biologiques incluant celui de la mélatonine avec une période et une amplitude propres à chaque individu. Cependant la période étant en moyenne de 24,2 heures, l'activité rythmique de l'horloge est synchronisée sur 24 heures par des facteurs exogènes et donc environnementaux dont le plus important est l'alternance lumière/obscurité. La mélatonine est un important signal hormonal efférent de l'horloge interne principal, ce signal a une composante endogène forte et n'est uniquement influencé au niveau environnemental que par l'alternance/lumière obscurité, sa sécrétion étant régulée selon un axe rétine-NSC-glande pinéale. Ceci aboutit à l'obtention du profil plasmatique circadien de la mélatonine qui est de grande amplitude, très reproductible d'un jour sur l'autre chez un même individu mais très hétérogène d'un individu à l'autre. Le profil plasmatique de la mélatonine représente l'un des rythmes circadiens les plus robustes et constitue un marqueur majeur de la synchronisation circadienne de l'organisme. La mélatonine joue le rôle d'hormone donneuse de temps en distribuant à la fois un message circadien et un message saisonnier à une majorité des structures de l'organisme de par son caractère amphiphile et la distribution ubiquitaire de ses récepteurs, notamment les récepteurs MT1 et MT2 qui sont des récepteurs membranaires appartenant à la superfamille des RCPG. Ces récepteurs sont couplés à de multiples voies de transduction qui diffèrent selon le type cellulaire dans lequel le récepteur est exprimé. De par le grand nombre de structures sur lesquelles elle va agir, aussi bien au niveau central que périphérique, elle assure la synchronisation des différentes fonctions physiologiques et comportementales de l'organisme à l'environnement photique dans lequel il se trouve, elle constitue ainsi un synchroniseur endogène capable de renforcer les différents rythmes circadiens, de les stabiliser, de les maintenir en phase entre eux pour aboutir à une cohérence physiologique. Le sommeil est un processus physiologique indispensable à la vie et un manque de sommeil génère des effets néfastes sur la qualité de vie et la santé. La mélatonine va agir sur le sommeil et le rythme veille-sommeil par un double effet. D'une part, un

effet chronobiotique qui est essentiellement « horaire-dépendant » et dans lequel la mélatonine synthétisée de manière endogène va rétroagir sur les NSC du fait que ces derniers expriment MT1 et MT2, ce qui permet à la mélatonine de synchroniser et d'entraîner l'horloge interne principale sur 24 heures. L'administration de mélatonine exogène, en fonction de son horaire d'administration, va permettre de modifier la phase des rythmes circadiens endogènes dont celui de sa propre sécrétion en stimulant de la même manière MT1 et MT2 exprimés par les NSC. D'autre part, la mélatonine présente un effet soporifique « dose-dépendant » qui comme son nom l'indique, va induire une somnolence. Il a ainsi été démontré que l'administration de mélatonine exogène avait des effets sur le sommeil du sujet sain en diminuant la latence d'endormissement, en augmentant le temps de sommeil total et l'efficacité du sommeil, le tout sans altérer son architecture. Des causes endogènes et environnementales peuvent provoquer la désynchronisation de l'horloge interne principale, ce qui entraîne une perturbation de la rythmicité circadienne physiologique et ainsi une altération du schéma de la sécrétion de la mélatonine laquelle s'associe alors à des troubles du rythme veille-sommeil. Les résultats de l'administration de mélatonine exogène obtenus sur le sommeil de volontaires sains ne préjugent pas de l'efficacité potentielle de l'administration de mélatonine exogène chez les sujets présentant des troubles du sommeil, nous verrons dans la partie 2 des résultats d'études dans lesquelles la mélatonine exogène a été administrée à des patients présentant des troubles du rythme veille-sommeil liés à une altération de la sécrétion de mélatonine endogène telle que celle induite par les différentes causes de désynchronisation de l'horloge interne principale qui ont été citées dans cette première partie. Enfin, de par le fait du grand nombre de structures sur lesquelles la mélatonine va être capable d'agir au niveau central et au niveau périphérique, il faut bien avoir en tête que la prise de mélatonine exogène ne va pas agir uniquement sur le sommeil d'un individu mais qu'elle va avoir des répercussions sur de nombreuses autres fonctions de l'organisme, soit de manière bénéfique comme nous l'avons vu avec son activité antioxydante, la neuroprotection ou encore ses effets oncostatiques, soit potentiellement de manière néfaste en modulant voire en perturbant certaines de ces fonctions comme nous le verrons dans la partie 2.



## **Partie 2 : Médicaments et compléments alimentaires** **à base de mélatonine**

Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux différentes formes de mélatonine commercialisées en France. Actuellement, en officine, on ne dispose que de deux médicaments à base de mélatonine (Circadin et Slenyto) contre une multitude de compléments alimentaires à base de mélatonine (plusieurs centaines). Ces deux catégories de produits à base de mélatonine diffèrent sur de nombreux points dont un panorama va être décrit ci-après.

### **I- Dose pharmacologique et dose d'exonération (3,48-57)**

Il convient ici de rappeler les définitions respectives d'un complément alimentaire et d'un médicament par fonction.

La directive 2002/46/CE définit les compléments alimentaires comme étant « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis de compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ».

La directive 2004/27/CE définit le médicament par fonction comme « toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique, ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical ».

Selon le principe attribué à Paracelse « c'est la dose qui fait le poison », on peut aussi dire que « c'est la dose qui fait le médicament », ce qui nous amène à la notion de « dose pivot » ou de dose pharmacologique qui représentera la plus petite dose à partir de laquelle une substance exercera une action pharmacologique, immunologique, ou métabolique permettant de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques ce qui conférera le statut de médicament au produit qui la contient. Dans le cas de la mélatonine, la dose pharmacologique est de 2 mg.

En juin 2007, un laboratoire pharmaceutique a obtenu une AMM (autorisation de mise sur le marché) de la commission européenne à la suite d'une procédure centralisée. La spécialité pharmaceutique a été commercialisée sous le nom de Circadin, elle est dosée à 2 mg. Elle a été soumise à prescription médicale obligatoire mais n'a pas été inscrite sur la liste des spécialités remboursables.

Plusieurs fabricants ont voulu mettre sur le marché français de la mélatonine sous le statut de complément alimentaire car il est moins contraignant que celui du médicament.

En 2009, pour éviter les effets d'une qualification juridique au cas par cas, le ministère de la santé a opté pour une mesure assez radicale avec l'arrêté du 26 mars 2009, inscrivant la mélatonine sur la liste I des substances vénéneuses. Des

fabricants de compléments alimentaires trouvant la mesure trop restrictive ont saisi le conseil d'état qui a alors annulé l'arrêté du 26 mars 2009 pour erreur manifeste d'appréciation.

Un nouvel arrêté ministériel du 23 septembre 2011 portant classement sur les listes des substances vénéneuses a conduit à la radiation de la mélatonine de la liste I de ce classement et à son inscription sur la liste II. Ainsi, en France, la mélatonine est inscrite depuis 2011 sur la liste II des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. Le classement en liste II s'est fait sans considération de dose. Le conseil d'état a indiqué qu'il fallait respecter les exigences du principe de proportionnalité et que cela implique pour l'autorité ministérielle de mettre en place des dispositions exonératoires prévues par le code de la santé publique dans son article R. 5132-2 CSP lequel permet au ministre chargé de la santé, sur proposition du directeur de l'ANSM et après avis de l'académie nationale de pharmacie, d'exonérer les médicaments à usage humain du classement des listes I et II des substances vénéneuses lorsque la dose ou la concentration des substances classées sont très faibles ou lorsqu'ils sont utilisés pendant une durée de traitement très brève. En application de l'article R. 5132-44-1 CSP, ce dispositif d'exonération s'applique aux préparations ou aux substances n'ayant pas la qualité de médicament. Ainsi, aux doses inférieures à 2 mg, la mélatonine n'étant pas considérée comme un médicament mais comme un aliment pouvant revendiquer des allégations relatives aux troubles du sommeil (comme nous le verrons après), il appartient au ministre de prendre un arrêté portant exonération de la mélatonine à la réglementation des substances vénéneuses, la dispensant ainsi d'une prescription médicale obligatoire et l'excluant de la vente exclusive en pharmacie.

Ainsi, un troisième arrêté ministériel du 8 septembre 2015 a exonéré la dose de 1 mg par unité de prise de mélatonine de la réglementation des substances vénéneuses. Ceci a entraîné une insatisfaction d'industriels souhaitant commercialiser la mélatonine sous le statut de complément alimentaire à un dosage non médicamenteux (plaidant donc pour une dose d'exonération fixée à 2 mg). Ainsi, trois fabricants (société Vitamins, société Noria, société Vit'All+) ont saisi le conseil d'état. Saisi pour la troisième fois, le conseil d'état a annulé cet arrêté du 8 septembre 2015 par la décision n°397644 du 31 mars 2017 au motif qu'il n'avait pas été notifié à la commission européenne. L'arrêté du 8 septembre 2015 se trouvant par conséquent entaché d'illégalité, le conseil d'état précisant d'ailleurs « en tant qu'il n'a pas fixé le seuil d'exonération de la dose de mélatonine à 2 mg ».

Cette solution permet alors de superposer la dose pharmacologique et la dose d'exonération à 2 mg.

Ainsi, par décision administrative de la DGCCRF (voir tableau en annexe 1 page 240), les produits contenant moins de 2 mg de mélatonine par dose journalière sont autorisés et sont exonérés de la liste II des substances vénéneuses. Ils sont commercialisés sous le statut de compléments alimentaires et préconisés pour les troubles du sommeil. Ils sont nombreux et en vente libre. Ils sont disponibles en pharmacie mais également dans d'autres circuits de distribution (parapharmacie, petite/moyenne/grande distribution, internet, etc). A partir de 2 mg et au delà de ce dosage, il s'agit de médicaments pour lesquels sont requises une AMM, une prescription médicale, et une vente en pharmacie.

La mélatonine a des statuts réglementaires variables selon les états comme le montrent des informations recueillies en 2017 auprès des points focaux européens de l'EFSA (European food safety authority) :

-en Lettonie, elle est autorisée dans les compléments alimentaires en dessous de 2

mg par prise et par jour,

-à Chypre, en Croatie, Espagne, Grèce, Italie, Pologne, elle est autorisée dans les compléments alimentaires jusqu'à 1 mg par prise et par jour,

-en Belgique, les produits contenant plus de 0,3 mg de mélatonine par prise et par jour sont considérés comme médicaments par fonction,

-en Allemagne, les produits contenant 0,28 mg ou plus de mélatonine par prise et par jour sont considérés comme médicaments par fonction,

-la mélatonine n'est pas autorisée dans les compléments alimentaires au Danemark, en République Tchèque, au Royaume Uni, en Slovénie et en Suisse,

-enfin, outre atlantique, au Canada, la mélatonine est homologuée comme ingrédient de produit de santé naturel. Et aux Etats-Unis, quel que soit son dosage, elle est considérée comme un ingrédient de complément alimentaire.

## II- Différences d'indications et des posologies s'y afférant

Ici, nous allons voir que les médicaments à base de mélatonine visent des populations bien ciblées avec des indications d'AMM et de CPC (cadre de prescription compassionnel, nouvelle appellation des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) depuis juillet 2021) bien particulières et restreignant drastiquement le panel de patients pouvant bénéficier de leur prescription contrairement aux compléments alimentaires à base de mélatonine en libre accès utilisés pour favoriser l'endormissement pour des populations beaucoup beaucoup plus larges. Les posologies s'y afférant sont différentes, ainsi que les formes galéniques utilisées.

### II.A- Circadin (3,49,54,58-65)

En 2007 (et plus précisément le 29 juin 2007), la spécialité pharmaceutique Circadin a obtenu une AMM dans plusieurs pays européens dont la France. Ce médicament est une formulation à libération prolongée contenant 2 mg de mélatonine de synthèse. Circadin a été conçu pour avoir un profil de libération plus proche de celui de la mélatonine endogène afin d'améliorer la qualité du sommeil et faciliter l'endormissement tout en améliorant la vigilance matinale et la qualité de vie de patients de 55 ans ou plus souffrant d'insomnie. Circadin a été inscrit sur la liste II.

Dans le cadre de son AMM, 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.

Dans cette indication, la posologie recommandée est de 2 mg une fois par jour, 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas. Cette posologie peut être poursuivie pendant une période allant jusqu'à 13 semaines.

Une RTU a été octroyée à Circadin le 8 juillet 2015, elle a été débutée à partir du 1 octobre 2015 pour une durée de trois ans, elle a été renouvelée à partir du 1 octobre 2018 et a pris fin le 1 octobre 2021. Aujourd'hui, la seule indication restante à Circadin est celle de son AMM. Lorsque cette RTU fut octroyée en juillet 2015, la population cible était de 18000 à 28000 patients en France. Les critères de prise en charge étaient l'absence d'alternative thérapeutique appropriée et que l'utilisation de la spécialité était indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour

éviter sa dégradation.

Dans le cadre de son RTU, Circadin était indiqué chez les enfants âgés de 6 à 18 ans présentant 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.

Dans cette indication, la posologie recommandée était de 4 à 6 mg par jour une heure avant le coucher et après le repas. Pour atteindre la posologie recommandée, une phase de titration progressive était nécessaire en initiation de traitement en fonction de l'efficacité et de la tolérance : 2 mg par jour pendant une semaine, puis 4 mg par jour pendant une semaine, puis 6 mg par jour.

Il est à noter que dans son RTU, Circadin relevait de la liste I et que sa prescription initiale était réservée aux pédiatres, aux neurologues et aux psychiatres alors que les renouvellements de prescription pouvaient être effectués par tout médecin.

## II.B- Slenyto (54,65-69)

Slenyto est une formulation à libération prolongée contenant 1 ou 5 mg de mélatonine appropriée pour les patients pédiatriques. Cette formulation a été approuvée par la commission européenne en septembre 2018 (et plus précisément le 20 septembre 2018) dans le cadre de son AMM (voir paragraphe ci-dessous). Slenyto a été conçu pour avoir un profil de libération proche de celui de la mélatonine endogène afin d'améliorer la durée du sommeil, le maintien du sommeil et de faciliter l'endormissement de patients souffrant d'insomnie et par conséquent, d'améliorer le comportement de l'enfant pendant la journée et la qualité de vie des parents. Slenyto a été inscrit sur la liste I.

Dans le cadre de son AMM, Slenyto 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, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

Dans cette indication, la dose initiale recommandée est de 2 mg de Slenyto. Si une réponse inadéquate a été observée, la dose doit être augmentée à 5 mg, avec une dose maximale de 10 mg. Il doit être pris une fois par jour, 30 minutes à 1 heure avant le coucher, pendant ou après le repas.

Une RTU a été octroyée à Slenyto le 26 mars 2021, elle a été débutée à partir du 27 octobre 2021 pour une durée de trois ans. Entre temps et comme nous l'avons vu plus haut, la RTU est devenue un CPC en juillet 2021. Actuellement le CPC de Slenyto est toujours en cours puisque la RTU avait été octroyée pour trois en démarrant au 27 octobre 2021.

Dans le cadre de son CPC, Slenyto est indiqué dans le traitement des enfants âgés de 2 à 18 ans présentant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome d'Angelman ou la sclérose tubéreuse lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.

Dans son CPC, la posologie recommandée de Slenyto est identique à celle de son AMM (voir paragraphe ci-dessus).

Il est à noter que dans son CPC, la prescription initiale annuelle de Slenyto est réservée aux pédiatres, aux neurologues et aux psychiatres, les renouvellements de

prescription pouvant être effectués par tout médecin.

Au-delà des indications de l'AMM ou du CPC de Slenyto, il existe un usage hors AMM de la mélatonine chez les enfants souffrant de troubles du sommeil en lien avec d'autres causes, en particulier chez les enfants présentant un TDAH (trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité) avec ou sans traitement par méthylphénidate. Cet usage hors AMM s'est particulièrement développé aux Etats-Unis depuis quelques années et commence à devenir plus courant en France.

## II.C- Voquily (70)

Voquily est une nouvelle formulation médicamenteuse de mélatonine en solution buvable dosée à 1 mg/mL. Elle vient d'obtenir récemment, le 21 septembre 2022, une AMM mais n'est pas encore commercialisée en France à la date de rédaction de ce document. Voquily est inscrit en liste I.

Dans le cadre de son AMM, Voquily est indiqué pour :

-le traitement à court terme des effets du syndrome du décalage horaire chez les adultes.

Dans cette indication, la dose recommandée est de 3 mg soit 3 mL par jour pendant un maximum de 5 jours. La dose peut être augmentée jusqu'à 5 mg par jour pendant un maximum de 5 jours si la dose recommandée ne soulage pas les symptômes de manière appropriée. La période de traitement doit être la plus courte possible. La première dose doit être prise à l'arrivée à destination à l'heure locale habituelle du coucher. Voquily ne doit pas être pris avant 20 heures ou après 4 heures à destination.

Voquily peut être pris pendant un maximum de 16 périodes de traitement par an.

Il est recommandé de ne pas consommer d'alcool lors de la prise de Voquily du fait que l'alcool peut nuire au sommeil et potentiellement aggraver certains symptômes du décalage horaire comme les maux de tête, la fatigue matinale, la difficulté de concentration.

-l'insomnie d'endormissement chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène de sommeil ont été insuffisantes.

Dans cette indication, la dose initiale recommandée est de 1 à 2 mg soit 1 à 2 mL, 30 à 60 minutes avant l'heure du coucher. La dose peut être ajustée au cas par cas à un maximum de 5 mg par jour quel que soit l'âge de l'enfant. La dose minimale efficace doit être prise sur la période la plus courte.

Le médecin doit évaluer l'effet du traitement par Voquily après au moins 3 mois de traitement par celui-ci et envisager l'arrêt du traitement s'il ne donne lieu à aucun effet cliniquement pertinent. Afin de vérifier que Voquily est toujours le traitement le plus approprié, les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers (au moins tous les 6 mois).

Pendant le traitement, en particulier si l'effet de celui-ci est insuffisant, des tentatives d'arrêt du traitement doivent être régulièrement faites, au moins une fois par an.

Voquily s'administre par voie orale uniquement en étant pris avec un verre d'eau. Il est recommandé d'administrer Voquily à jeun et de ne pas consommer de nourriture

1 heure avant et 1 heure après sa prise car la nourriture peut favoriser l'augmentation de la concentration plasmatique en mélatonine.

#### II.D- Les compléments alimentaires à base de mélatonine (2,3,48,52,54)

En 2012, les autorités de santé européennes (l'EFSA et la commission européenne) se sont prononcées sur certaines allégations de santé des compléments alimentaires contenant de la mélatonine (règlement N°432/2012 de la commission européenne). Elles ont estimé, après examen des données scientifiques, que ces produits pouvaient prétendre :

- soulager les effets subjectifs du décalage horaire, à condition de délivrer 0,5 mg de mélatonine par portion et d'être pris avant le coucher, le jour du départ et les jours suivant l'arrivée à destination,
- réduire le temps nécessaire à l'endormissement, à condition de délivrer 1 mg de mélatonine par portion et d'être pris avant le coucher.

En revanche, les compléments alimentaires contenant de la mélatonine ne peuvent pas prétendre :

- améliorer la qualité du sommeil,
- aider à réguler les rythmes circadiens.

Ces revendications ont dès lors été interdites pour les compléments alimentaires contenant de la mélatonine.

#### III- Différence de composition et de présentation (58,66,71-78)

Comme nous venons de le voir, les deux formes médicamenteuses contiennent uniquement de la mélatonine en principe actif et se présentent toutes deux sous formes de comprimés à libération prolongée, avec pour mémoire :

- Circadin comprimé à libération prolongée dosé à 2 mg de mélatonine,
- Slenyto comprimé à libération prolongée dosé à 1 mg ou à 5 mg de mélatonine.

A l'inverse, les compléments alimentaires à base de mélatonine sont quasiment systématiquement associées à d'autres produits notamment des plantes neuro-sédatives ou agissant sur le sommeil et/ou des vitamines et oligo-éléments. De plus, ils sont commercialisés sous une multitude de formes galéniques différentes. Pour étayer ceci, nous allons voir ici quelques exemples de compositions et de présentations de compléments alimentaires à base de mélatonine.

### III.A- La gamme Herbesan des laboratoires SUPER DIET (71)

#### Herbesan Noctaphyt 3 tricouche sommeil

Composition	Pour un comprimé
Mélatonine	1,8 mg
Passiflore	900 mg en plante sèche
Valériane	600 mg en plante sèche
Aubépine	210 mg en plante sèche
Myrtille	171 mg en plante sèche
Mélicse	75 mg en plante sèche
Eschscholtzia	30 mg en plante sèche

Selon le fabricant, ce complément alimentaire à base de 6 plantes et de mélatonine présenté sous forme d'un comprimé tricouche permet d'agir sur les 3 grandes phases naturelles du sommeil grâce à une action triphasique :

-Phase 1 : endormissement traité par la couche 1 grâce à la mélatonine dosée à 1,8 mg qui contribue à réduire le temps d'endormissement. La Valériane aide à l'endormissement et contribue au bien-être physique et mental.

-Phase 2 : sommeil de qualité traité par la couche 2 grâce à l'eschscholtzia qui contribue au maintien de la qualité du sommeil et la passiflore qui contribue à un sommeil serein. Cette couche contient un complexe d'origine naturelle, la technologie brevetée SEPISMART SR, dosé à 9 mg.

-Phase 3 : relaxation, bonne humeur traitées par la couche 3 grâce à la passiflore qui contribue à la relaxation, à l'aubépine qui contribue à réduire la nervosité, et à la mélicse qui contribue à la bonne humeur. Cette couche contient 70 mg de SEPISMART SR.

Conseils d'utilisation :

Prendre un comprimé par jour le soir avant le coucher avec un verre d'eau.

### III.B- La gamme Alvityl des laboratoires URGO HealthCare (72)

#### Alvityl Méla-Sommeil

Composition	Pour une gélule
Mélatonine	1,85 mg
Passiflore	1500 mg d'extrait sec de plante
Mélicse	80 mg d'extrait sec de plante
Camomille-matricaire	80 mg d'extrait sec de plante
Vitamine B6	1,4 mg (100% des VNR)

Selon le fabricant, cette formulation exerce une action chrononuit de 7h. Elle agit à la fois sur l'endormissement, la relaxation et la qualité du sommeil soit une triple action

sur le sommeil grâce à sa formule associant de la mélatonine et 3 plantes.

Conseils d'utilisation :

Prendre une gélule par soir à avaler avec un grand verre d'eau 30 minutes avant le coucher.

#### Alvityl Méla-Sommeil LIB

Composition	Pour un comprimé
Couche 1 : première libération (libération immédiate)	
Mélatonine	1 mg
Valériane	600 mg d'extrait sec de plante
Vitamine B6	1,4 mg (100% des VNR)
Couche 2 : deuxième libération (libération intermédiaire)	
Mélatonine	0,85 mg
Passiflore	800 mg d'extrait sec de plante
Eschscholtzia	30 mg d'extrait sec de plante
Couche 3 : troisième libération (libération retardée)	
Aubépine	210 mg d'extrait sec de plante
Mélicse	600 mg d'extrait sec de plante

Selon le fabricant, cette formulation est un comprimé tricouche à libération prolongée de plantes et de mélatonine qui permet de libérer progressivement et durablement ses composants actifs dans le respect de notre chronobiologie pour garantir un sommeil de qualité et un réveil serein. Chaque couche est libérée successivement ce qui permet la mise en place d'une action spécifique de chaque couche selon les cycles du sommeil.

Conseils d'utilisation :

Prendre un comprimé par soir avec un grand verre d'eau 30 minutes avant le coucher.

#### Alvityl Méla-Sommeil Flash

Composition	Pour deux pulvérisations
Mélatonine	1,85 mg

Selon le fabricant, ce spray sublingual permet une meilleure biodisponibilité de la mélatonine et une action rapide.

Les allégations qu'il présente sont : limiter les réveils nocturnes, réduire le temps d'endormissement ou l'effet du décalage horaire.

Conseils d'utilisation :

2 pulvérisations dans la bouche, sous la langue pour une action rapide. Ne pas

dépasser 2 pulvérisations par 24 heures. Bien agiter avant emploi.  
 En cas de problème d'endormissement : à prendre 30 minutes avant le coucher.  
 En cas de réveil nocturne : à prendre pendant la nuit dès le réveil.  
 En cas de décalage horaire : à prendre avant le coucher le premier jour du voyage et quelques jours suivant le jour d'arrivée à destination.

### III.C- La gamme ZzzQuil Sommeil des laboratoires Procter & Gamble (73)

Composition	ZzzQuil Sommeil	ZzzQuil Fort-Sommeil
	Pour une gomme	Pour une gomme
Mélatonine	1 mg	1,7 mg
Vitamine B6	1,4 mg (100% des VNR)	2,8 mg (200% des VNR)
Extrait de Valériane	30 mg	30 mg
Extrait de Camomille	10 mg	10 mg
Extrait de Lavande	10 mg	10 mg

Selon le fabricant, ces deux formulations, qui se présentent sous la forme de gommes à mâcher, aideront les patients à s'endormir plus rapidement.

Conseils d'utilisation :

Prendre une gomme à mâcher par jour, 30 minutes avant le coucher et prévoir au moins 6 heures de sommeil pour éviter la somnolence au réveil.

Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

### III.D- La gamme EuphytoseNuit des laboratoires Bayer (74)

Composition	EuphytoseNuit sachet	EuphytoseNuit comprimé	EuphytoseNuit LP 1,9 mg*
	Pour un sachet	Par comprimé	Par comprimé
Mélatonine	1 mg	1 mg	1,9 mg
Feuille d'oranger amer	490 mg	-	-
Tilleul	490 mg	-	-
Camomille	140 mg	-	-
Menthe poivrée	140 mg	-	-
Sauge	140 mg	-	-
Extrait de Passiflore	-	500 mg	-
Eschscholtzia	-	-	?
Valériane	-	-	300 mg (dont 90 mg en libération immédiate et 210

Selon le fabricant, EuphytoseNuit LP 1,9 mg est un comprimé bicouche qui délivre :  
 -en libération rapide, une dose adaptée de 1 mg de mélatonine (libérée pendant la première heure suivant la prise) pour contribuer à réduire le temps d'endormissement ainsi que de l'eschscholtzia et de la valériane pour aider à une relaxation optimale.  
 -en libération prolongée, pendant 8 heures, une dose de 0,9 mg de mélatonine et de la valériane pour maintenir un sommeil de qualité.

Conseils d'utilisation :

Pour EuphytoseNuit sachet, il conviendra de prendre un sachet infusé pendant 3 à 5 minutes dans 200 mL d'eau chaude.

Pour EuphytoseNuit comprimé, il conviendra de prendre un comprimé 30 minutes à une heure avant le coucher à avaler avec de l'eau ou une boisson chaude.

Pour EuphytoseNuit LP 1,9 mg, il conviendra de prendre un comprimé par jour avant le coucher.

### III.E- La gamme Chronobiane du laboratoire PiLeJe (75)

Cette gamme est développée à partir de la mélatonine avec des formulations permettant trois types de libérations différentes de celle-ci : libération immédiate, différée, ou prolongée.

Les galéniques à libération immédiate

Il s'agit des formulations Chronobiane Mélatonine 1 mg (comprimé sécable) et Chronobiane Immédiat (flacon spray sublingual). Elles sont destinées aux personnes présentant des difficultés d'endormissement ou des rythmes de sommeil désynchronisés, notamment en cas de retard de phase ou de décalage horaire.

La formulation Chronobiane Mélatonine 1 mg en comprimé sécable permet une libération rapide de mélatonine dans les 30 minutes à 1 heure suivant la prise. La formulation Chronobiane Immédiat en spray sublingual rend la mélatonine davantage biodisponible : son action est plus rapide que celle d'un comprimé sécable.

Composition	Chronobiane Mélatonine 1 mg	Chronobiane Immédiat	
	Par comprimé	Pour une pulvérisation	Pour deux pulvérisations
Mélatonine	1 mg	0,5 mg	1 mg
Extrait d'aubépine	-	4,9 mg	9,8 mg

Conseils d'utilisation :

Le fabricant signale qu'une « resynchronisation » (chez les sujets ayant des difficultés d'endormissement ou un décalage des moments de sommeil) peut être obtenue en renforçant ses apports en mélatonine.

Pour Chronobiane Mélatonine 1 mg, il conviendra :

-en cas de difficultés d'endormissement, de prendre un comprimé par jour avant le

coucher avec un verre d'eau.

-en cas de décalage horaire, de prendre un demi à un comprimé par jour avant le coucher le premier jour du voyage et les jours suivants l'arrivée à destination (4 à 8 jours).

Pour Chronobiane Immédiat : il faudra bien agiter le flacon avant emploi. Il conviendra ensuite :

-en cas de difficultés d'endormissement, de faire 2 pulvérisations sous la langue juste avant le coucher.

-en cas de décalage horaire, de faire 1 à 2 pulvérisations sous la langue juste avant le coucher le premier jour du voyage et les jours suivants l'arrivée à destination (4 à 8 jours).

#### La galénique à libérations immédiate et prolongée

Il s'agit des formulations Chronobiane LP 1 mg et Chronobiane LP 1,9 mg présentées sous la forme d'un comprimé bi-couche à double action. La première couche libère une partie de la mélatonine rapidement après la prise du comprimé, c'est la libération immédiate. La seconde couche libère l'autre partie de la mélatonine tout au long de la nuit, c'est la libération prolongée. Ces formulations sont destinées aux personnes qui présentent un ou des réveil(s) nocturne(s) ou des difficultés à s'endormir.

Composition	Chronobiane LP 1 mg	Chronobiane LP 1,9 mg
	Par comprimé	Par comprimé
Mélatonine	1 mg	1,9 mg
Vitamine D3	10 µg (200% des VNR)	-
Vitamine E	1,8 mg (15% des VNR)	-
Magnésium marin	150 mg (40% des VNR)	-

#### Conseils d'utilisation :

Le fabricant signale qu'une « resynchronisation » (chez les sujets ayant des difficultés d'endormissement ou un décalage des moments de sommeil) peut être obtenue en renforçant ses apports en mélatonine grâce à la prise d'un comprimé de Chronobiane LP une heure avant le coucher par jour avec un verre d'eau.

#### La galénique à libérations immédiate et différée

Il s'agit de la formulation Chronobiane Protect LD 1,9 mg présentée sous la forme d'un comprimé bi-couche à double action. Ce comprimé libère de façon immédiate de l'extrait de mélisse et du zinc. Grâce à une technologie exclusive, il libère la mélatonine de façon différée. Le pic de mélatonine est ainsi retardé dans le temps, environ 5 heures après la prise du comprimé juste avant le coucher. Cette formulation est destinée aux personnes ayant un réveil précoce ou des difficultés à se rendormir en fin de nuit.

Composition	Par comprimé
Mélatonine	1,9 mg
Extrait PL-MEL-01 mélisse	200 mg
Zinc	10 mg (100% des VNR)

Conseils d'utilisation :

Un comprimé par jour avant le coucher à avaler avec un verre d'eau.

### III.F- La gamme Valdispert de la COOPER (76)

La gamme endormissement

Selon le fabricant, les compléments alimentaires de la gamme endormissement sont des produits spécialement conçus pour favoriser un endormissement plus rapide d'une part du fait de la présence de mélatonine qui contribue à réduire le temps d'endormissement et d'autre part par les formes galéniques proposées : spray qui libère instantanément sa formule dans la muqueuse buccale, comprimé orodispersible qui libère la mélatonine qu'il contient en une minute, gomme qui libère 68% de la mélatonine qu'elle contient en 5 minutes et 95% de la mélatonine qu'elle contient en 15 minutes; ces trois présentations favorisant une action rapide dans l'organisme.

Composition	Valdispert spray sommeil flash	Valdispert sommeil rapide 1 mg	Valdispert sommeil rapide 1,9 mg	Valdispert gommes sommeil rapide 1,9 mg
	Pour 3 pulvérisations	Par comprimé	Par comprimé	Par gomme
Mélatonine	1,5 mg	1 mg	1,9 mg	1,9 mg
Extrait de Mélisse	120 mg	-	-	80 mg

Conseils d'utilisation :

Pour Valdispert spray sommeil flash, il faudra bien agiter le flacon avant emploi puis effectuer trois pulvérisations dans la bouche 15 minutes avant le coucher.

Pour Valdispert sommeil rapide 1 mg et 1,9 mg, il conviendra de prendre un comprimé à laisser fondre sur la langue, sans eau, 15 minutes avant le coucher.

Pour Valdispert gommes sommeil rapide 1,9 mg, il conviendra de prendre une gomme à mâcher 30 minutes avant le coucher.

La gamme endormissement et maintien du sommeil

Selon le fabricant, les formulations Valdispert sommeil 4 actions 1 mg et 1,9 mg se présentent sous la forme d'une capsule liquide avec un concentré d'actifs. Elles engendreront un effet 4 actions permettant un sommeil profond : relaxation, endormissement plus rapide, diminution des réveils nocturnes, sommeil réparateur.

Selon le fabricant, la formulation Valdispert sommeil intégral se présente sous la

forme d'un comprimé bi-couche à double libération. La première couche libère en 15 minutes 1,9 mg de mélatonine pour aider à réduire le temps d'endormissement, c'est la libération rapide. La seconde couche libère pendant 8 heures un mélange de plantes (Valériane, Aubépine, Pavot de Californie, Passiflore) pour aider à ne pas se réveiller en pleine nuit et donc pour maintenir le sommeil, c'est la libération prolongée.

Composition	Valdispert sommeil 4 actions 1 mg	Valdispert sommeil 4 actions 1,9 mg	Valdispert sommeil intégral
	Par capsule	Par capsule	Par comprimé
Mélatonine	1 mg	1,9 mg	1,9 mg
Huile essentielle de lavande	50 mg	50 mg	-
Pavot de Californie	50 mg	50 mg	-
Mélange de Valériane, Aubépine, Pavot de Californie, Passiflore	-	-	oui

Conseils d'utilisation :

Pour Valdispert sommeil 4 actions 1 mg et 1,9 mg, il conviendra de prendre une capsule avec un verre d'eau 30 minutes avant le coucher.

Pour Valdispert sommeil intégral, il conviendra de prendre 1 comprimé bi-couche avec un verre d'eau 30 minutes avant le coucher.

### III.G- La gamme Mag 2 de la COOPER (77)

Elle comporte un représentant : Mag 2 sommeil. Ce produit se compose de deux types de comprimés : le comprimé 2 qui renferme trois extraits de plantes et le comprimé 1 qui renferme de la mélatonine, du magnésium marin et de la vitamine B6. Selon le fabricant, le comprimé 1 est un comprimé bicouche. La couche 1, à libération immédiate, va libérer de la vitamine B6, une dose renforcée de mélatonine (1,9 mg) et la moitié de la dose totale de magnésium marin contenue dans le comprimé 1 (soit 150 mg). La couche 2, à libération prolongée, va libérer la seconde moitié de la dose totale de magnésium marin contenue dans le comprimé 1 (soit 150 mg). Ce système permettrait une meilleure assimilation du magnésium marin par l'organisme.

Composition	Comprimé 1	Comprimé 2
	Pour un comprimé	Pour un comprimé
Mélatonine	1,9 mg	-
Magnésium marin	300 mg	-
Vitamine B6	2 mg	-
Extrait de Mélisse	-	250 mg
Extrait de Valériane	-	150 mg

Extrait de Pavot de Californie	-	34 mg
--------------------------------	---	-------

Conseils d'utilisation :

Pour les adultes et adolescents, il conviendra de prendre 2 comprimés (1 comprimé 1 + 1 comprimé 2) à avaler avec un verre d'eau 30 minutes à 1 heure avant le coucher.

### III.H- La gamme 3C Pharma du laboratoire les trois chênes (78)

Composition	Somnplex
	Pour 2 comprimés
Cyracos : extrait de Mélisse	600 mg
Extrait de Griffonia Simplicifolia Equivalent plante Soit en L-5-HTP	220 mg 660 mg 44 mg
Extrait de Pavot de Californie Equivalent plante	140 mg 700 mg
Magnésium	94 mg (25% des VNR)
Vitamine B3	16 mg (100% des VNR)
Vitamine B6	1,4 mg (100% des VNR)
Mélatonine	1,8 mg

Composition	Somnispray	
	Pour 2 pulvérisations	Pour 5 pulvérisations
Hydrolat de fleur d'oranger	42 mg	105 mg
Extrait de Mélisse	2,8 mg	7 mg
Vitamine B6	0,56 mg (40% des VNR)	4 mg (100% des VNR)
Vitamine B1	0,44 mg (40% des VNR)	1 mg (100% des VNR)
L-tryptophane	0,4 mg	1 mg
Mélatonine	0,72 mg	1,8 mg

Conseils d'utilisation :

Pour Somnplex, il conviendra de prendre 2 comprimés par jour le soir avant le coucher.

Pour Somnispray, il conviendra de prendre :

-deux pulvérisations buccales dans la limite de deux fois dans la nuit en cas de réveil nocturne.

-cinq pulvérisations buccales avant le coucher dans le cadre de l'endormissement sans dépasser cinq pulvérisations par nuit.

### III.I- Commentaires

Les 8 gammes présentées ont toutes des formulations différentes mais sont toutes en accord avec les allégations de santé prononcées en 2012 par les autorités de santé européennes concernant les compléments alimentaires contenant de la mélatonine.

Cette harmonisation d'allégations concernant l'usage de mélatonine est manifestée par le fait que chaque gamme rappelle ces allégations sur son emballage avec les mentions suivantes :

- « la mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement. Son effet bénéfique est obtenu par la consommation de 1 mg de mélatonine avant le coucher ».
- « la mélatonine contribue à atténuer les effets du décalage horaire. Son effet bénéfique est obtenu par la consommation d'au moins 0,5 mg de mélatonine juste avant le coucher le premier jour du voyage et les jours suivant l'arrivée à destination ». Attention, cette seconde allégation n'est pas revendiquée par tous les compléments alimentaires à base de mélatonine mais uniquement par quelques uns. En effet, toutes les gammes n'utilisent pas cette allégation. Parmi les 8 gammes prises en exemple, qui au global rassemblent 24 références, il n'y a que 3 de ces références qui revendiquent cette allégation : Alvityl Méla-Sommeil Flash, Chronobiane mélatonine 1 mg, Chronobiane Immédiat.

Cependant, ces allégations ne permettent que de mettre en avant une action de la mélatonine sur l'endormissement. Les fabricants ont donc adjoint dans la formulation de leurs compléments des plantes neurosédatives permettant d'étoffer les allégations de leur produit. Nous allons voir une brève description des effets de ces plantes sur le sommeil.

L'Aubépine est traditionnellement utilisée pour soulager les troubles du sommeil légers (Vidal) et la nervosité (Vidal, Herbesan, Alvityl). Elle aide à réduire l'agitation (Valdispert), le stress (Vidal) pour favoriser un meilleur sommeil (Vidal, Valdispert). Elle permet une relaxation et une bonne humeur (Herbesan).

L'Eschscholtzia favorise une relaxation optimale au moment de l'endormissement (EuphytoseNuit, Mag 2) ainsi que le bien être mental et physique (Mag 2). Il favorise un sommeil naturel (Valdispert, Mag 2) et de qualité (Valdispert, Mag 2, Alvityl, Herbesan), notamment en diminuant les réveils nocturnes (Valdispert).

L'huile essentielle de Lavande favorise une relaxation optimale et aide à maintenir un sommeil sain (Valdispert).

La Mélisse permettrait de combattre la nervosité et l'anxiété de part ses propriétés sédative et calmante (Vidal). La relaxation ainsi procurée aide à l'endormissement (Vidal, Herbesan, Valdispert). Elle contribue à maintenir une humeur normale et équilibrée (Alvityl, Herbesan). Elle améliore la qualité du sommeil (Chronobiane, Valdispert) en diminuant les réveils nocturnes et l'agitation entraînant ainsi un sommeil plus réparateur.

La feuille d'oranger amer est connue pour ses propriétés apaisantes et relaxantes. Elle contribue à un sommeil naturel et de qualité (EuphytoseNuit).

La Passiflore est traditionnellement utilisée pour soulager les troubles légers du

sommeil, en particulier ceux liés à l'anxiété de part ses propriétés sédative et calmante (Vidal). Elle est aussi efficace sur la nervosité, l'irritabilité et l'agitation (Vidal). Elle apporte ainsi une relaxation optimale (Herbesan, Alvityl, EuphytoseNuit) et contribue à un sommeil de qualité (Alvityl, EuphytoseNuit, Herbesan), serein (Herbesan) et réparateur (EuphytoseNuit). Elle favoriserait également une bonne humeur (Herbesan).

La Valériane est traditionnellement utilisée pour soulager les troubles légers du sommeil, en particulier ceux liés à l'anxiété ou à la nervosité grâce à ses propriétés sédative et calmante (Vidal). Elle facilite l'endormissement (Vidal, Herbesan) grâce à la relaxation optimale qu'elle procure à ce moment là (EuphytoseNuit). Elle aide à maintenir un sommeil naturel (Valdispert, Mag 2) et de qualité (Mag 2, Vidal). Elle contribue au bien être physique et mental (Herbesan).

C'est donc grâce à l'association de la mélatonine avec ces plantes que les fabricants multiplient les allégations de leurs produits. Citons quelques exemples :

-Herbesan Noctaphyt 3 tricouche sommeil :

Action triphase :

Phase 1 endormissement : mélatonine 1,8 mg et Valériane

Phase 2 sommeil de qualité : eschscholtzia et passiflore

Phase 3 relaxation, bonne humeur : passiflore, aubépine, mélisse

-Alvityl Méla-Sommeil :

Action chrononuit 7h, triple action : endormissement, sommeil de qualité, relaxation

-Alvityl Méla-Sommeil LIB :

Comprimé tricouche avec la couche 1 à libération immédiate pour favoriser l'endormissement (mélatonine, valériane), la couche 2 à libération intermédiaire pour favoriser un sommeil de qualité (eschscholtzia, passiflore), la couche 3 à libération retardée pour réduire la nervosité (aubépine) et contribuer à maintenir une humeur normale et équilibrée (mélisse).

-EuphytoseNuit comprimé est un complément alimentaire à base de mélatonine pour un endormissement plus rapide et de passiflore pour retrouver un sommeil réparateur chez l'adulte.

-La gamme endormissement et maintien du sommeil de la gamme Valdispert avec : Valdispert Sommeil 4 actions 1 mg et 1,9 mg : un effet 4 actions permettant un sommeil profond : relaxation (huile essentielle de lavande), endormissement plus rapide (mélatonine), diminution des réveils nocturnes (huile essentielle de lavande, pavot de Californie), sommeil réparateur (pavot de Californie).

Valdispert Sommeil Intégral : comprimé à double libération permettant une libération rapide de mélatonine pour un endormissement plus rapide et une libération prolongée des plantes (Valériane, Aubépine, Pavot de Californie, Passiflore) pendant 8 heures pour un maintien du sommeil.

-Somniplex, complément alimentaire sous forme de comprimés, permettrait un endormissement plus rapide (mélatonine), un sommeil réparateur (mélisse) et une diminution des réveils nocturnes (mélisse).

Certains laboratoires paraissent laisser entendre que la mélatonine pourrait avoir d'autres allégations que les deux allégations officielles qui lui sont reconnues par les autorités de santé européennes. Là encore, nous allons voir quelques exemples :

-Alvityl Méla-Sommeil LIB est un comprimé tricouche à libération prolongée à base de plantes et de mélatonine comme nous l'avons vu plus haut. Il libère 1 mg de mélatonine dans sa couche 1 à libération immédiate pour contribuer à réduire le temps d'endormissement comme le précise le fabricant. Mais il libère également 0,85 mg de mélatonine dans sa couche 2 à libération intermédiaire. Le fabricant informe que la passiflore et l'eschscholtzia présentes dans cette même couche 2 favorisent un sommeil de qualité mais il ne revendique aucune action pour la mélatonine contenue dans cette couche 2. Celle-ci n'est pas là pour favoriser l'endormissement puisque c'est la mélatonine de la couche 1 qui assure cette fonction. Pourrait-on en conclure qu'elle soit présente afin d'améliorer la qualité du sommeil et/ou la durée totale de sommeil ? Impossible de l'affirmer puisque le fabricant n'explicite pas les effets engendrés par sa présence dans la couche 2.

-Le laboratoire Bayer avec sa référence EuphytoseNuit LP 1,9 mg, lui se montre clair. En effet, EuphytoseNuit LP 1,9 mg est un comprimé bicouche qui, selon les dires du fabricant, délivre en libération immédiate une dose adaptée de mélatonine de 1 mg pour contribuer à réduire le temps d'endormissement (ce qui est conforme à l'une de ses deux allégations de santé reconnues par les autorités de santé européennes). Mais c'est la suite qui est intéressante car le comprimé délivre en libération prolongée pendant 8 heures une dose de 0,9 mg de mélatonine et de valériane pour maintenir un sommeil de qualité, or nous avons vu plus haut que les compléments alimentaires contenant de la mélatonine ne peuvent pas prétendre à améliorer la qualité du sommeil. Ainsi donc, dans ce cas, le fabricant revendique une action de la mélatonine qui non seulement n'est pas reconnue mais pire, qui est interdite.

-Le laboratoire PiLeJe avec la gamme Chronobiane dit qu'une « resynchronisation » chez certains individus ayant des difficultés d'endormissement ou un décalage des moments de sommeil peut être obtenue en renforçant ses apports en mélatonine. Or les autorités de santé européennes avaient décidé que les compléments alimentaires à base de mélatonine ne peuvent pas prétendre aider à réguler les rythmes circadiens comme le laisse sous entendre le terme « resynchronisation ».

-Les comprimés bi-couche Chronobiane LP 1,9 mg et Chronobiane LP 1 mg sont composés de deux couches : la première couche libère en libération immédiate une partie de la mélatonine contenue par le comprimé, la seconde couche libère en libération prolongée l'autre partie de la mélatonine contenue par le comprimé tout au long de la nuit.

Chronobiane LP 1 mg est destiné aux personnes qui présentent des difficultés à s'endormir ou un réveil nocturne.

Chronobiane LP 1,9 mg est destiné aux personnes qui peuvent être sujets à des réveils fréquents et multiples.

Le laboratoire annonce pour ces deux produits que Chronobiane LP 1 mg et Chronobiane LP 1,9 mg sont composés de mélatonine à libération prolongée qui contribue à réduire le temps d'endormissement : c'est en effet une des deux allégations de santé reconnues. Mais le fait que Chronobiane LP 1 mg soit destiné aux personnes présentant un réveil nocturne et que Chronobiane LP 1,9 mg soit

destiné aux personnes qui peuvent être sujets à des réveils fréquents et multiples laissent à penser, même si le fabricant ne le mentionne pas explicitement, que la prise de ces deux références puissent éviter les réveils nocturnes et ainsi améliorer la qualité du sommeil, ce à quoi, en théorie, les compléments alimentaires contenant de la mélatonine ne peuvent prétendre.

-De la même manière, pour son produit Chronobiane Protect LD 1,9 mg, le fabricant indique l'une des deux allégations de santé reconnues par les autorités de santé européennes, à savoir la mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement. Or le fabricant indique également que son produit est un comprimé bi-couche qui permet de libérer la mélatonine de façon différée avec l'obtention d'un pic de mélatonine retardé dans le temps, environ 5 heures après la prise du comprimé. Il indique par ailleurs que son produit est destiné aux personnes ayant un réveil précoce ou des difficultés à se rendormir en fin de nuit. Ainsi, dans ce cas, et même si ce n'est pas dit explicitement par le fabricant, ce n'est plus un problème relatif à l'endormissement qui est traité mais bien une façon d'éviter les réveils prématurés et donc un moyen de prolonger la durée de sommeil pour en améliorer sa qualité, ce qui comme nous venons de le voir constitue une allégation à laquelle les compléments alimentaires contenant de la mélatonine ne peuvent pas prétendre au sens des autorités de santé européennes.

#### IV- Données en terme de volumes écoulés (54)

En 2018, l'ANSES estimait qu'environ 1,4 million de boîtes de comprimés de mélatonine (médicaments et compléments alimentaires confondus) étaient vendues en France chaque année.

#### V- Insuffisance rénale et insuffisance hépatique (58,66,70)

Les monographies Vidal de Circadin et Slenyto nous apprennent que :

-l'effet d'une insuffisance rénale, quel que soit son degré, sur la pharmacocinétique de la mélatonine n'a pas été étudié et que de ce fait, la prudence s'impose lors de l'administration de la mélatonine chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. La monographie de Circadin indique cependant que des données indiquent l'absence de phénomène d'accumulation après des doses répétées de mélatonine administrées chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. En effet, les concentrations plasmatiques mesurées chez des patients atteints de cette pathologie à 23 heures (2 heures après l'administration) après 1 à 3 semaines d'administration quotidienne étaient similaires à celles retrouvées chez des volontaires sains après une administration unique de 2 mg de Circadin. La monographie de Slenyto indique qu'aucune donnée n'est actuellement disponible quant à l'utilisation de mélatonine chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale mais qu'étant donné que la mélatonine est principalement épurée par voie hépatique et que le métabolite majeur généré, la 6-sulfatoxymélatonine, est inactif, l'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'influence sur la clairance de la mélatonine. Cependant le RCP de Voquily ajoute que la grande majorité des métabolites de la mélatonine (et notamment la 6-sulfatoxymélatonine) sont excrétés dans les urines et qu'une

augmentation des taux plasmatiques de ces derniers est probable chez les patients atteints d'une insuffisance rénale avancée faisant ainsi que Voquily n'est pas recommandé pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

-aucune donnée n'est actuellement disponible quant à l'utilisation de la mélatonine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, comme nous l'avons vu dans la partie 1, le foie assure plus de 90% de l'épuration de la mélatonine circulante. Ainsi, en cas d'insuffisance hépatique (et notamment chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie), le métabolisme de la mélatonine va être réduit avec pour conséquence des concentrations plasmatiques en mélatonine endogène plus élevées notamment durant les heures diurnes et une excrétion totale de 6-sulfatoxymélatonine réduite en comparaison avec des sujets témoins non insuffisants hépatiques. Le RCP de Voquily rapporte qu'une étude a montré que la demi-vie sérique pour la mélatonine exogène chez les patients atteints de cirrhose était le double de celle des patients du groupe contrôle. De ce fait, l'administration de mélatonine exogène est déconseillée chez les insuffisants hépatiques.

## VI- Contre-indication (58,66)

Que cela soit pour les médicaments (Circadin, Slenyto) ou pour les compléments alimentaires à base de mélatonine, la seule contre-indication est l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients entrant dans sa composition.

## VII- Mises en garde et précautions d'emploi (3,49)

D'après son avis du 23 février 2018 relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine (3) et qu'elle a rendu public le 11 avril 2018, l'ANSES a émis des recommandations quant à l'utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine :

Sur la base des données disponibles de nutrivigilance, elle recommande de ne pas utiliser les compléments alimentaires contenant de la mélatonine chez les sujets suivants :

- personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes,
- femmes enceintes ou allaitantes,
- enfants et adolescents,
- personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue et pouvant poser un problème de sécurité en cas de somnolence.

Selon l'ANSES, l'utilisation de la mélatonine doit être soumise à avis médical chez :

- les personnes épileptiques,
- les personnes asthmatiques,
- les personnes souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité,
- et les personnes suivant un traitement médicamenteux.

D'une manière générale, l'ANSES recommande :

- de limiter la prise des compléments alimentaires de mélatonine à un usage

ponctuel,

- de toujours prendre conseil auprès d'un professionnel de santé avant de consommer des compléments alimentaires,
- de signaler au médecin la prise de compléments alimentaires.

### En pratique :

Nous allons reprendre ici l'exemple des 8 gammes présentées dans la partie différence de composition et de présentation et voir pour chacune d'entre elles les mises en garde et précautions d'emploi indiquées par leur fabricant quant à leur usage.

#### La gamme Herbesan des laboratoires SUPER DIET (71)

- Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes. Ne pas utiliser au cours du première trimestre de grossesse.
- Déconseillé en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et en cas de maladie du système immunitaire.
- En cas d'hypertension, de problème cardiovasculaire ou de trouble de la glycémie, consultez votre médecin.
- Déconseillé en cas de prise simultanée de médicaments notamment ceux à effet sédatif et antidépresseurs.
- Il est fortement recommandé de consulter votre médecin en cas de prise simultanée de médicament (notamment antalgiques, anticoagulants, immunosuppresseurs, antiépileptiques et traitements hormonaux) en raison de possibles interactions.
- Ne pas conduire de véhicule ou utiliser de machine pendant les heures qui suivent la prise du produit.
- Déconseillé en usage prolongé. Durée maximale de 4 semaines consécutives.
- Réservé à l'adulte. Déconseillé aux enfants de moins de 12 ans.
- Veiller à avoir une alimentation variée, équilibrée et un mode de vie sain.
- Respecter les doses conseillées.
- Tenir hors de la portée des jeunes enfants.
- La consommation d'alcool est déconseillée lors de la prise de ce complément alimentaire.
- Déconseillé en cas d'allergie aux plantes de la famille des passifloracées et lamiacées.

#### La gamme Alvityl des laboratoires URGO HealthCare (72)

- Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes.
- Les personnes sous contrôle médical doivent demander conseil à leur médecin avant de prendre ce complément.
- Complément alimentaire réservé aux adultes à partir de 18 ans.
- Ne peut remplacer une alimentation variée, équilibrée et un mode de vie sain.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Tenir hors de portée des enfants.

### La gamme ZzzQuil Sommeil des laboratoires Procter & Gamble (73)

- Les personnes sous contrôle médical, les femmes enceintes ou allaitantes doivent demander conseil à leur médecin avant de prendre ce complément alimentaire.
- Prévoir au moins 6 heures de sommeil pour éviter la somnolence au réveil.
- Consultez un professionnel de santé si vous présentez des troubles du sommeil sur une période prolongée.
- Avant utilisation, demander conseil à son pharmacien.
- A utiliser au besoin.
- Complément alimentaire réservé à l'adulte.
- A prendre dans le cadre d'une alimentation variée, équilibrée et d'un mode de vie sain.
- Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.
- Tenir hors de portée des enfants.

### La gamme EuphytoseNuit des laboratoires Bayer (74)

- Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes, aux personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes, sous anti-hypertenseurs ou déconseillé avant une activité pouvant poser un problème de sécurité en cas de somnolence.
- Un avis médical est nécessaire pour les personnes sous contrôle médical (notamment épileptiques, asthmatiques, souffrant d'un trouble de l'humeur, du comportement ou de la personnalité), ou sous traitement médicamenteux (notamment sédatif).
- Si vous êtes sous traitement médicamenteux, demandez l'avis d'un professionnel de santé avant de prendre EuphytoseNuit.
- En usage ponctuel.
- Compléments alimentaires réservés à l'adulte à partir de 18 ans.
- A utiliser en complément d'une alimentation variée, équilibrée et d'un mode de vie sain.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Tenir hors de portée des jeunes enfants.
- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à l'un des ingrédients.

### La gamme Chronobiane du laboratoire PiLeJe (75)

- Déconseillé aux enfants de moins de 12 ans. Pour les personnes de moins de 18 ans, demander un avis médical.
- Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes, aux personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes, aux épileptiques, aux asthmatiques et aux personnes souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité.
- Risque de somnolence.
- En cas d'association avec un traitement médicamenteux, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.
- Pour une utilisation continue sur plusieurs mois, un avis médical est conseillé.
- Compléments alimentaires ne pouvant se substituer à une alimentation variée, équilibrée et à un mode de vie sain.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

-A tenir hors de portée des enfants.

#### La gamme Valdispert de la COOPER (76)

-L'utilisation des produits à base de mélatonine est déconseillée aux personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes, les femmes enceintes ou allaitantes, aux personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue et pouvant poser un problème de sécurité en cas de somnolence.

-La consommation de mélatonine sous forme de compléments alimentaires doit être soumise à un avis médical pour les personnes épileptiques, les personnes asthmatiques, les personnes souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité et les personnes suivant un traitement médicamenteux.

-En l'absence de données suffisantes sur les effets à long terme, il est recommandé de limiter la prise à un usage ponctuel.

-Compléments alimentaires réservés à l'adulte.

-Ne remplace pas une alimentation variée, équilibrée ni un mode de vie sain.

-Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

-Tenir hors de portée des enfants.

#### La gamme Mag 2 de la COOPER (77)

-Ne pas prendre Mag 2 sommeil en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'allergie à l'un des composants contenus dans Mag 2 sommeil.

-Ne remplace pas une alimentation variée, équilibrée ni un mode de vie sain.

-Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

-Garder hors de portée des jeunes enfants.

#### La gamme 3C Pharma du laboratoire les trois chênes (78)

-Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes et aux personnes sous antidépresseur (Griffonia) pour la forme Somniplex comprimés.

-Déconseillé aux enfants, femmes enceintes ou allaitantes et en cas de traitement antihypertenseur (fleur d'oranger) pour la forme Somnipray.

-A utiliser dans le cadre d'une alimentation diversifiée et d'un mode de vie sain.

-Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

-Tenir hors de portée des jeunes enfants.

#### Commentaires :

Dans un premier temps, certaines mentions doivent obligatoirement figurer sur les emballages de compléments alimentaires.

En effet, la loi impose que l'étiquetage des compléments alimentaires comportent en outre : un avertissement contre le dépassement de la dose journalière indiquée, un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de portée des enfants, une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié mais au contraire porter une mention indiquant l'importance d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode

de vie sain. Les 8 gammes présentées respectent cette obligation avec, par exemple, les mentions suivantes : « Ne pas dépasser la dose journalière recommandée », « Tenir hors de portée des (jeunes) enfants », « A utiliser en complément d'une alimentation variée, équilibrée et d'un mode de vie sain », « ne remplace pas une alimentation variée, équilibrée, ni un mode de vie sain ».

Dans un second temps, nous allons nous intéresser aux mentions de mises en garde/précautions d'emploi présentées par nos 8 gammes en relation avec les recommandations émises par l'ANSES quant à l'utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine d'après son avis du 23 février 2018 relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine.

En ce qui concerne la recommandation de non utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine chez les femmes enceintes ou allaitantes, 6 gammes sur les 8 présentées affichent la mention « déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes ». La gamme ZzzQuil Sommeil indique, elle, que les femmes enceintes ou allaitantes doivent demander conseil à leur médecin avant de prendre ce type de complément alimentaire. Seule la gamme Mag 2 avec son produit Mag 2 Sommeil ne mentionne pas de recommandation vis-à-vis des femmes enceintes ou allaitantes. La gamme Herbesan précise en plus de ne pas utiliser son produit au cours du premier trimestre de grossesse.

En ce qui concerne la recommandation de non utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine chez les enfants et adolescents, 5 gammes sur les 8 indiquent la mention « réservé à l'adulte » (Herbesan, Alvityl, ZzzQuil Sommeil, EuphytoseNuit, Valdispert). Deux d'entre elles complètent cette mention avec « à partir de 18 ans » (Alvityl et EuphytoseNuit). La gamme Herbesan complète, elle, cette mention avec « déconseillé aux enfants de moins de 12 ans ». La gamme 3C Pharma indique uniquement déconseillé aux enfants. La gamme Chronobiane indique qu'il faut demander un avis médical pour les personnes de moins de 18 ans et que ses compléments alimentaires sont déconseillés aux enfants de moins de 12 ans. Enfin, la gamme Mag 2 pour son produit Mag 2 Sommeil n'indique pas de mise en garde/précaution d'emploi quant à l'âge mais indique dans ses conseils d'utilisation que son complément alimentaire peut être pris par les adultes et adolescents. Ainsi, ne serait ce que pour cette catégorie de recommandation faisant référence à l'âge, on distingue une nette hétérogénéité d'affichage suivant les différentes gammes présentées.

En ce qui concerne la recommandation de non utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine chez les personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue et pouvant poser un problème de sécurité en cas de somnolence, 3 gammes sur 8 énoncent cette recommandation en des termes quasi similaires (Herbesan, EuphytoseNuit, Valdispert). Ensuite, 2 gammes informent du risque de somnolence sans toutefois déconseiller certaines activités avec les mentions « prévoir au moins 6 heures de sommeil pour éviter la somnolence au réveil » (ZzzQuil Sommeil), « risque de somnolence » (Chronobiane). Enfin, 3 gammes ne font aucune allusion à cette recommandation.

En ce qui concerne la recommandation de non utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine chez les personnes souffrant de maladies

inflammatoires ou auto-immunes, 3 gammes sur les 8 indiquent la mention « déconseillé aux personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes » (EuphytoseNuit, Chronobiane, Valdispert). La gamme Herbesan indique, elle, la mention « déconseillé en cas de maladie du système immunitaire ». Les 4 autres gammes ne font pas référence à ces types de pathologies.

En ce qui concerne la recommandation selon laquelle l'utilisation de mélatonine doit être soumise à avis médical chez les personnes épileptiques, les personnes asthmatiques, les personnes souffrant de trouble de l'humeur, du comportement ou de la personnalité, 2 gammes sur les 8 indiquent que la consommation de leurs compléments alimentaires à base de mélatonine doit être soumise à un avis médical pour les personnes épileptiques, les personnes asthmatiques, et les personnes souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité (EuphytoseNuit, Valdispert). La gamme Chronobiane indique, elle, la mention « déconseillé aux épileptiques, aux asthmatiques, et aux personnes souffrant de trouble de l'humeur, du comportement ou de la personnalité ». Les 5 autres gammes ne font pas référence à ces types de pathologies.

En ce qui concerne la recommandation selon laquelle l'utilisation de mélatonine doit être soumise à avis médical chez les personnes suivant un traitement médicamenteux, 4 gammes sur les 8 y font référence (Herbesan, EuphytoseNuit, Chronobiane, Valdispert). Ce n'est pas le cas des 4 autres gammes.

Il est à noter que 3 gammes précisent : « les personnes sous contrôle médical doivent demander conseil à leur médecin avant de prendre ce complément alimentaire » (Alvityl, ZzzQuil Sommeil, EuphytoseNuit). Mais cette mention reste vague puisqu'elle ne mentionne pas précisément les pathologies faisant l'objet des recommandations ni la notion des personnes qui sont déjà sous traitement médicamenteux préalablement à la prise du complément alimentaire. Seule la gamme EuphytoseNuit apporte en supplément ces précisions, ce que ne font pas les deux autres gammes.

En ce qui concerne la recommandation de limiter la prise des compléments alimentaires de mélatonine à un usage ponctuel, 5 gammes sur 8 y font référence avec diverses mentions comme « déconseillé en usage prolongé, durée maximale de 4 semaines consécutives » (Herbesan), « à utiliser au besoin » (ZzzQuil Sommeil), « pour une utilisation continue sur plusieurs mois, un avis médical est conseillé » (Chronobiane), « en usage ponctuel » (EuphytoseNuit, Valdispert). Les 3 autres gammes n'y font pas référence (Alvityl, Mag 2, 3C Pharma).

Le tableau présenté en page 123 synthétise cette partie de commentaires. Il permet de voir les mentions de mises en garde/précautions d'emploi indiquées sur leurs emballages par les 8 gammes de compléments alimentaires à base de mélatonine prises en exemple en relation avec les recommandations émises par l'ANSES quant à l'utilisation de compléments alimentaires à base de mélatonine d'après son avis du 23 février 2018 relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Il permet de s'apercevoir en un coup d'oeil qu'il existe une très forte hétérogénéité d'affichage entre les différentes gammes vis-à-vis de ces recommandations.

On peut alors distinguer 3 groupes :

-le groupe 1 constitué par les gammes qui présentent toutes les recommandations

émises par l'ANSES. Elles sont au nombre de 3, il s'agit des gammes EuphytoseNuit, Chronobiane et Valdispert.

-le groupe 2 constitué par les gammes qui présentent un nombre intermédiaire des recommandations (entre 3 et 6) émises par l'ANSES. Elles sont au nombre de 2, il s'agit des gammes Herbesan et ZzzQuil Sommeil.

-le groupe 3 constitué par les gammes qui présentent moins de 3 des recommandations émises par l'ANSES. Elles sont au nombre de 3, il s'agit des gammes Alvityl, Mag 2 et 3C Pharma.

Dans un communiqué de presse datant du 15 novembre 2022 de la DGCCRF portant sur les compléments alimentaires à base de mélatonine (79) (Annexe 2, page 241 et 242), celle-ci annonce qu'elle a réalisé en 2021 une enquête sur l'appropriation des recommandations de l'ANSES publiées le 11 avril 2018 par les professionnels notamment en matière d'étiquetage des produits. Elle fournit les conclusions suivantes :

- « Dans son enquête, la DGCCRF a constaté de la part des opérateurs une intégration très hétérogène des recommandations à l'intention des populations sensibles. Certaines mentions sont même contradictoires avec les recommandations de l'ANSES. C'est le cas, par exemple, des compléments alimentaires dont l'étiquette indique qu'ils peuvent être consommés par les enfants. »

- « Les anomalies constatées relatives aux exigences réglementaires en matière d'information des consommateurs (étiquetage) notamment, ont donné lieu à 9 mesures de police administrative et à la rédaction de 26 avertissements. »

Et de ce fait, de conclure ce communiqué avec les mises en garde suivantes :

- « Les résultats de cette enquête conduisent à rappeler à l'attention des populations sensibles les recommandations ou restrictions d'emploi des compléments alimentaires à base de mélatonine formulées par l'ANSES. »

- « Les consommateurs ne doivent pas hésiter à demander l'avis d'un professionnel de santé avant d'utiliser ce type de complément alimentaire et lire attentivement les informations présentées sur le produit. »

Ainsi donc, ce problème d'hétérogénéité d'affichage des recommandations de l'ANSES par les fabricants avait déjà été signalé fin 2022 donnant lieu à des mesures administratives sensées corriger le problème. Or, en 2023, et plus précisément en décembre 2023 (période à laquelle ont été consultés les descriptifs des références des 8 gammes prises en exemple), le problème persiste toujours.

Les conclusions du communiqué de presse de la DGCCRF s'adressent aux consommateurs afin de les sensibiliser au fait que les compléments alimentaires contenant de la mélatonine doivent être évités ou pris sous surveillance médicale par certaines catégories de la population. Mais soyons réalistes, ce n'est pas au consommateur qui n'a pas fait d'études médicales qu'incombe la responsabilité de déterminer si un complément alimentaire est bon pour lui ou pas. D'ailleurs, il faut reconnaître que beaucoup de consommateurs ne vont pas lire l'étiquetage d'un complément alimentaire contenant de la mélatonine. Si à cela s'ajoute le fait que certains fabricants mentionnent des recommandations d'utilisation et d'autres pas, on ne serait pas à l'abri de voir un consommateur se servir sur un présentoir avec un complément alimentaire précisant l'ensemble des recommandations (par exemple, les références de la gamme Valdispert), de le reposer en ayant vu ces recommandations qui pourraient lui « faire peur » et prendre alors le produit concurrent posé à côté, qui lui ne mentionnerait pas ces recommandations (par exemple, la référence Mag 2 Sommeil), ce qui donnerait alors au consommateur un

sentiment de fausse sécurité puisqu'il pense alors le danger écarté alors qu'il n'en est rien puis que les deux compléments sont tous deux à base de mélatonine.

Une seule conclusion s'impose alors : le pharmacien est le seul rempart, le seul garant d'une délivrance avec un maximum de sécurité. Il doit bien sur être en connaissance des recommandations émises par l'ANSES dans son avis du 23 février 2018, et vérifier qu'aucune de ces recommandations ne soit en contradiction avec l'état physiopathologique du patient demandeur ou du destinataire éventuel auquel s'adresserait la prise du complément alimentaire à base de mélatonine demandé.

On peut également ajouter qu'il serait bon de solutionner ce problème d'hétérogénéité dont nous venons de parler, en premier lieu dans un soucis de protection de la santé du consommateur, et secondairement dans un soucis d'équité entre fabricants pour avoir une concurrence loyale entre eux quant à la vente et à l'impact de leurs produits sur la population.

Recommandations	Gammes							
	Herbesan	Alvityl	Zzz Quil	Euphytose Nuit	Chrono biane	Valdis pert	Mag 2	3C Ph
Personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes	+/-	-	-	+	+	+	-	-
Femmes enceintes ou allaitantes	+	+	+/-	+	+	+	-	+
Enfants et adolescents	+	+	+	+	+/-	+	-	+/-
Personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue et pouvant poser un problème de sécurité en cas de somnolence	+	-	+/-	+	+/-	+	-	-
Personnes épileptiques	-	-	-	+	+	+	-	-
Personnes asthmatiques	-	-	-	+	+	+	-	-
Personnes souffrant de trouble de l'humeur, du comportement ou de la personnalité	-	-	-	+	+	+	-	-
Personnes suivant un traitement médicamenteux	+	-	-	+	+	+	-	-
Limiter la prise des compléments alimentaires de mélatonine à un usage ponctuel	+	-	+	+	+/-	+	-	-

- + : la gamme de complément alimentaire contenant de la mélatonine reprend à l'exact la recommandation de l'ANSES.
- +/- : la gamme de complément alimentaire contenant de la mélatonine ne reprend que partiellement la recommandation de l'ANSES.
- : la gamme de complément alimentaire contenant de la mélatonine ne mentionne pas la recommandation de l'ANSES.

### VII.A- Données bibliographiques reliant la mélatonine aux recommandations émises par l'ANSES concernant son emploi

Ici, il va être question de parcourir la littérature scientifique pour trouver des informations permettant d'étayer les recommandations émises par l'ANSES en terme de mises en garde et de précautions d'emploi concernant l'utilisation de la mélatonine.

#### *VII.A.1- Mélatonine et asthme (80-87)*

Ici vont être rapportées des données permettant d'expliquer pourquoi selon l'ANSES, « l'utilisation de mélatonine doit être soumise à avis médical chez les personnes asthmatiques ».

L'asthme est un syndrome clinique caractérisé par une inflammation chronique des voies respiratoires, une réactivité des voies respiratoires et une limitation du débit d'air expiratoire. Les symptômes nocturnes et la diminution de la fonction pulmonaire sont des aspects courants du syndrome clinique de l'asthme. Les symptômes nocturnes semblent également être associés à la mortalité liée à l'asthme (82). L'asthme nocturne est un phénotype d'asthme dans lequel l'inflammation des voies respiratoires est augmentée pendant les heures de sommeil. L'augmentation nocturne de l'inflammation des voies respiratoires est associée à une hyperréactivité accrue des voies respiratoires et une aggravation de la limitation du débit d'air expiratoire qui se combinent pour provoquer une aggravation physiologique la nuit et des symptômes nocturnes perturbateurs tels que la toux et la dyspnée. Ces symptômes nocturnes sont considérés comme un marqueur clinique de la gravité de l'asthme et constituent un facteur important dans la détermination d'un traitement médicamenteux approprié pour l'asthme (81).

Comme nous l'avons vu précédemment, la mélatonine exerce des effets sur le système immunitaire. Elle est immunomodulatrice et peut, selon le contexte, favoriser un effet pro-inflammatoire ou un effet anti-inflammatoire. Elle peut induire les lymphocytes et les monocytes humains à synthétiser des cytokines, notamment l'IL-2, l'IL-6 et l'IL-12. Dans des modèles animaux (81), il a été démontré que la mélatonine augmente l'inflammation allergique des voies respiratoires et le tonus des muscles lisses des voies respiratoires faisant que dans ces modèles, la mélatonine endogène peut affecter la gravité l'asthme.

Bien que les recommandations de l'ANSES quant à l'utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine aient été émises dans son avis du 23 février 2018 (3), la relation entre mélatonine et asthme était déjà étudiée depuis plus de 15 ans. En effet, en 2002, Sutherland et al (80) avaient observé que les patients souffrant d'asthme nocturne présentaient des variations circadiennes de l'inflammation des voies respiratoires. Ils émirent alors l'hypothèse que la mélatonine pouvait moduler les variations inflammatoires circadiennes de l'asthme du fait de son rôle de

synchroniseur endogène des rythmes circadiens. Chez des sujets témoins normaux, des patients souffrant d'asthme nocturne et des patients souffrant d'asthme non nocturne, ils ont évalué l'effet de la stimulation de la mélatonine sur la production de cytokines des cellules mononuclées du sang périphérique à 16 heures l'après midi et 4 heures le matin. Ils mirent en évidence que la mélatonine était pro-inflammatoire en provoquant une augmentation significative de la production d'IL-1, d'IL-6 et de TNF $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale alpha) à 16 heures et à 4 heures dans les trois groupes de sujets. Ils observèrent que les augmentations de la production de cytokines ne changeaient pas entre 16 heures et 4 heures du matin chez les sujets témoins ou chez les patients souffrant d'asthme nocturne. Cependant, ils observèrent également qu'à 16 heures, la réponse cytokinique à la mélatonine des patients souffrant d'asthme nocturne était supérieure à celle des deux autres groupes (sujets témoins et patients souffrant d'asthme non nocturne) et qu'à 4 heures du matin, cette réponse ne changeait pas de manière significative chez les patients souffrant d'asthme nocturne. La réponse cytokinique des patients souffrant d'asthme non nocturne, quant à elle, était inférieure à 16 heures à celle des patients souffrant d'asthme nocturne mais a augmenté de manière significative à 4 heures du matin. Ils démontrèrent ainsi que la mélatonine était pro-inflammatoire à la fois chez les sujets sains et les sujets asthmatiques et que les patients souffrant d'asthme nocturne présentaient la plus grande réponse cytokinique diurne parmi les trois groupes mais ne pouvaient pas être stimulés davantage à 4 heures du matin, suggérant ainsi une surstimulation chronique in vivo. Ils conclurent que la mélatonine pouvait exercer des effets immunomodulateurs différentiels en fonction du phénotype clinique de l'asthme et qu'un traitement par de la mélatonine exogène peut aggraver l'état d'inflammation dans l'asthme.

Un an plus tard, en 2003 (81), les mêmes auteurs ont réalisé une étude observationnelle de la physiologie pulmonaire et des taux de mélatonine sériques chez les patients souffrant d'asthme nocturne (7 sujets), d'asthme non nocturne (13 sujets) et des sujets témoins sains (11 sujets) après 7 jours de soumission à un rythme veille-sommeil identique mais cette fois-ci pour s'intéresser à l'impact de la mélatonine endogène sur l'asthme. Les résultats furent les suivants. Premièrement, chez les sujets souffrant d'asthme nocturne, les taux maximaux de mélatonine (valeur au pic) étaient significativement plus élevés que chez les sujets témoins sains : 67,6 +/- 5,0 pg/mL contre 53,5 +/- 4,0 pg/mL respectivement. Deuxièmement, le pic nocturne de mélatonine a été retardé chez les patients souffrant d'asthme nocturne (2 heures 54 du matin) par rapport aux patients souffrant d'asthme non nocturne (2 heures 15 du matin) et aux sujets témoins sains (1 heure 58 du matin). Troisièmement, chez les sujets souffrant d'asthme nocturne, l'augmentation des taux de mélatonine était significativement et inversement corrélée à la variation nocturne du VEMS, relation qui n'a pas été observée chez les sujets témoins sains et chez les patients à asthme non nocturne. Ces résultats suggèrent que les niveaux élevés de mélatonine observés dans l'asthme nocturne pourraient affecter la gravité de l'inflammation des voies respiratoires dans ce groupe d'individus et ainsi contribuer à la pathogénèse de l'asthme nocturne. Or, les auteurs rappellent que des millions d'américains utilisent des compléments alimentaires de mélatonine exogène en vente libre comme somnifère et que dans cette population environ 6% des individus sont susceptibles d'être asthmatiques. Ceci les a alors amené à conclure que compte tenu des effets pro-inflammatoires de la mélatonine dans l'asthme lesquels peuvent avoir une pertinence clinique et que des niveaux plus élevés sont associés à une déficience physiologique plus grave dans l'asthme nocturne, l'utilisation de mélatonine exogène pourrait être délétère pour les patients asthmatiques, ce qui

pourrait justifier son évitement chez cette catégorie de personnes en attendant que des recherches complémentaires développent plus précisément l'effet clinique de la mélatonine dans l'asthme. L'étude de 2002 (80) avait montré que la mélatonine était un immunomodulateur in vitro dans l'asthme humain, l'étude de 2003 (81) a suggéré que cet effet immunomodulateur s'exerçait bien in vivo chez l'homme.

En 2012, Karasu-Minareci et al (82) rapportent que de plus en plus de preuves suggèrent que la mélatonine est aussi impliquée dans la régulation du tonus des muscles lisses. Ils ont alors réalisé une étude visant à évaluer les réponses de contraction et de relaxation dans les anneaux musculaires lisses trachéaux provenant de rats. Dans des expériences in vitro de bain d'organes, ils ont montré que le traitement à la mélatonine a renforcé les réponses de contraction dans des préparations trachéales de rat exposées à des agents contractiles (acétylcholine et sérotonine) mais n'a pas affecté les réponses de relaxation dans des préparations trachéales de rat exposées à des agents relaxants (théophylline et papavérine). Les auteurs pensèrent alors que la mélatonine pourrait jouer un rôle dans la pathogénèse de l'asthme nocturne et que par conséquent, les cliniciens doivent être conscients de l'importance du rôle de la mélatonine dans l'exacerbation nocturne des symptômes de l'asthme et mettre en garde les patients asthmatiques utilisant une supplémentation exogène de mélatonine des potentiels effets négatifs de celle-ci sur leur pathologie.

En 2014, Marseglia et al (83) reprennent un concept déjà proposé selon lequel un déséquilibre entre le stress oxydatif et la capacité antioxydante peut jouer un rôle important dans le développement et la progression de l'asthme. Les patients asthmatiques sont exposés à un stress oxydatif endogène supplémentaire faisant que leur système antioxydant peut se retrouver submergé par rapport à celui des sujets sains. Ils rapportent qu'une carence en antioxydants (par production réduite ou absorption insuffisante) peut contribuer à la pathogénèse de l'asthme. Ils citent entre autres comme sources exogènes d'oxydants la fumée de cigarette et les gaz toxiques et comme source principale d'oxydants endogènes les cellules inflammatoires. Ces deux catégories d'agents toxiques provoquent une oxydation directe des tissus, la libération d'oxydants endogènes supplémentaires et l'inactivation des mécanismes de défense antioxydants. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) générées provoquent des lésions du tissu bronchique, une constriction des muscles lisses, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une bronchoconstriction, l'ensemble de ces phénomènes jouant un rôle crucial dans la pathogénèse des exacerbations de l'asthme. Il a en effet été observé que les épisodes d'exacerbation d'asthme sont associés à des niveaux élevés de stress oxydatif. Il a été alors proposé qu'un traitement par antioxydants comme la mélatonine puisse constituer une approche pour réduire l'incidence ou la morbidité de l'asthme. Cependant, les auteurs rappellent le caractère pro-inflammatoire de la mélatonine en rappelant les conclusions de l'étude de 2002 de Sutherland et al (80). Il est même rapporté par d'autres études que le développement d'inhibiteurs spécifiques de la mélatonine pourrait bénéficier aux patients asthmatiques et que les récepteurs à la mélatonine ont été isolés dans le tissu pulmonaire et qu'il a été démontré que la mélatonine augmente le tonus des muscles lisses des voies respiratoires, avec un possible effet négatif sur la gravité de l'asthme. Ils rappellent également l'un des résultats de l'étude de 2003 de Sutherland et al (81) à savoir que les niveaux de mélatonine endogènes se sont avérés être plus élevés chez les patients souffrant d'asthme nocturne que chez les patients souffrant d'asthme non nocturne et les sujets témoins sains suggérant la possibilité que l'exacerbation nocturne de l'asthme puisse être due à des changements dans le niveau de

mélatonine circulante. En revanche, ils rapportent que plusieurs études ont mis en évidence une action favorable de la mélatonine dans l'asthme. Une étude, contrairement à celle de Sutherland et al en 2003 (81), a trouvé que les taux sériques de mélatonine chez les patients asthmatiques se sont avérés être significativement inférieurs à ceux des sujets témoins sains. Une autre étude révèle que la mélatonine n'est pas seulement un puissant piègeur de RL mais qu'elle régule également la transcription de gènes impliqués dans la production de mucus. En effet, chez des animaux asthmatiques, il a été rapporté qu'elle inhibait de manière significative la production de mucus en supprimant l'expression de gènes, suggérant ainsi qu'elle pourrait représenter une thérapeutique efficace pour la gestion des maladies inflammatoires chroniques comme l'asthme. Ils rapportent que des auteurs ont observé que le stress oxydatif est augmenté lors d'une période d'exacerbation d'asthme et qu'à l'inverse les valeurs de mélatonine et des enzymes antioxydantes sont réduites. L'éosinophile peroxydase (EPO, une des enzymes qui catalysent la formation d'oxydants) est impliquée dans la pathogénèse de l'asthme et la mélatonine pourrait jouer un rôle important dans l'inhibition de l'activité de cette enzyme dans divers tissus pendant l'inflammation. Les auteurs rappellent également que le facteur nucléaire NFκB, qui est un facteur de transcription important dans l'asthme, conduit à une augmentation de l'expression de nombreux gènes responsables de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines et de molécules d'adhésion. Or, il a été démontré que la mélatonine provoque une inhibition partielle de l'expression de NFκB et qu'elle régule à la baisse l'isoforme inductible de l'activité de l'oxyde nitrique synthase (productrice de NO qui est un oxydant) dans le tissu pulmonaire dans un modèle expérimental de l'asthme. Enfin, ils rapportent également que certains sujets asthmatiques ont une inflammation des voies respiratoires principalement neutrophile et que la présence de neutrophiles des voies respiratoires est corrélée à un résultat pire et une plus faible réponse aux corticoïdes inhalés. La mélatonine, en inhibant le roulement et l'infiltration des neutrophiles et en raison de ses propriétés antioxydantes, pourrait contrecarrer la production de superoxyde par les neutrophiles liée à la pathogénèse des exacerbations nocturnes de l'asthme. Au final, cette étude de 2014 de Marseglia et al (83) a rapporté des rôles négatifs et des rôles positifs de l'utilisation de la mélatonine chez les sujets asthmatiques faisant que son utilisation chez cette catégorie d'individus, à cette époque, soit controversée. Ceci les a donc conduit à conclure qu'à cette époque, l'utilisation de mélatonine exogène comme agent promoteur du sommeil n'était pas recommandée chez les patients asthmatiques et que d'autres études s'avéraient nécessaires pour que la mélatonine puisse être systématiquement recommandée ou déconseillée chez ces sujets.

Dans une étude de 2021, Mazzoccoli et al (84) rapportent également que les taux sanguins de mélatonine sont significativement plus faibles chez les patients asthmatiques. L'hypothèse évoquée étant que la présence d'une activité immuno-inflammatoire continue et de cytokines pro-inflammatoires accrues peuvent supprimer la production de mélatonine pinéale. Ils rappellent que tout comme les neutrophiles, les éosinophiles sont des cellules effectrices importantes dans l'inflammation des voies respiratoires asthmatiques et qu'ils s'accumulent dans ces dernières. La mélatonine orale agit pour atténuer l'activité inflammatoire pulmonaire induite, notamment en diminuant les niveaux et l'activité des éosinophiles. Cependant, les auteurs rapportent également que la pinéalectomie diminue le nombre total de cellules inflammatoires dans les poumons de rats asthmatiques, un phénomène qui peut être inversé par l'application de mélatonine exogène, ce qui peut apparaître contradictoire. Cependant, ils rapportent aussi qu'une inflammation

des voies respiratoires principalement due aux neutrophiles se produit chez les patients asthmatiques, ce qui est en corrélation avec la gravité des symptômes. La mélatonine inhibe l'infiltration des neutrophiles et la production d'oxydants qui sous-tendent la pathogénèse des symptômes nocturnes de l'asthme. Cette étude rapporte également que des travaux récents ont mis en évidence l'utilité de la mélatonine dans le traitement de l'asthme en atténuant considérablement l'hyperréactivité des voies respiratoires et le remodelage des cellules musculaires lisses des voies respiratoires. Des données montrent que les allergènes entraînent l'inhibition de la voie mélatonergique, ce qui diminue la production locale de mélatonine, pouvant ainsi être susceptible d'avoir des impacts plus larges sur la fonction des cellules pulmonaires étant donné le rôle de la mélatonine locale dans l'optimisation de la fonction mitochondriale et de la régulation antioxydante endogène. Ces données suggèrent donc un rôle significatif de la diminution de la production locale de mélatonine dans l'étiologie et la physiopathologie de l'asthme. Les auteurs rapportent qu'une étude évoquerait l'hypothèse que dans l'asthme, la HIOMT puisse être supprimée ou la mélatonine rétroconvertie en N-acétylsérotinine, laquelle activerait alors une autre voie de signalisation cellulaire qui contribue de manière significative à la physiopathologie de l'asthme en induisant une hyperréactivité des voies respiratoires. Dans ce modèle nécessitant des recherches plus approfondies, il y aurait donc une baisse de la mélatonine couplée à une augmentation de la N-acétylsérotinine.

Ainsi donc, aux vues de ces 5 études, il existe tout un faisceau d'arguments indiquant soit des effets positifs soit des effets négatifs de la mélatonine sur l'asthme. Cependant, les études citées viennent de Pubmed, un site spécialisé à l'attention des professionnels de la santé et qui va donc naturellement toucher une faible partie de la population et même une très faible, c'est-à-dire les professionnels de santé qui s'intéressent aux études scientifiques s'intéressant aux relations entre asthme et mélatonine. Mais lors de recherches préliminaires, j'ai pu constater que sur google en tapant dans la barre de recherche « mélatonine et risque », un magazine destiné au grand public (85) (santé magazine) faisait état d'un rôle néfaste de la mélatonine dans l'asthme. Cette source est susceptible de toucher une grande partie de la population qui s'interroge sur la mélatonine, ses bienfaits et ses risques avant d'éventuellement consommer des compléments alimentaires en contenant. Cette source dit même « autre contre-indication : la mélatonine pourrait exacerber l'asthme ». Elle rapporte qu'il y a peut être une explication au fait que les asthmatiques voient souvent leur état s'aggraver la nuit, outre le fait d'être en position couchée. La mélatonine augmenterait la contraction des bronches, ce qui aggraverait l'asthme. L'article a été rédigé par deux docteurs en pharmacie et ces derniers citent l'étude (86) qui les a amenés à rédiger leur article.

Dans cette étude (86), les auteurs rappellent tout d'abord que selon des estimations, l'asthme touche plus de 330 millions de personnes dans le monde, que les patients asthmatiques présentent souvent une aggravation nocturne de la fonction pulmonaire et des symptômes asthmatiques, ce qui pourrait nuire à la qualité de leur sommeil. Ces symptômes asthmatiques nocturnes sont considérés comme un trait caractéristique de la détérioration du contrôle de l'asthme et il est estimé qu'environ 53% des décès dus à l'asthme surviennent la nuit, indiquant ainsi que l'apparition de symptômes d'asthme nocturnes est un facteur de risque élevé de décès par asthme. Au cours de cette étude, les auteurs ont démontré l'expression des récepteurs MT2 dans les muscles lisses des voies respiratoires humaines alors que les récepteurs MT1 n'y sont pas exprimés. La stimulation des récepteurs MT2 couplés à une protéine Gi inhibe l'activité de l'AC, ce qui entraîne une diminution de la production

d'AMPc dans les cellules des muscles lisses des voies respiratoires humaines, ce qui entraîne une contraction des muscles lisses des voies respiratoires. Toujours dans les cellules des muscles lisses des voies respiratoires humaines, la stimulation des récepteurs MT2 couplés à une protéine Gq induit la formation d'IP3 qui va aller se lier à ses récepteurs spécifiques sur le réticulum endoplasmique pour libérer du calcium dans le cytosol, ce qui entraîne une contraction des muscles lisses des voies respiratoires. De plus, les protéines Gi activées par stimulation des récepteurs MT2 contribuent également à la contraction des muscles lisses des voies respiratoires en renforçant l'activation de la PLC produisant l'IP3. Cependant les auteurs ont remarqué que ce phénomène de stimulation de la contraction des muscles lisses des voies respiratoires par la mélatonine était indirect et qu'en fait, la mélatonine potentialise, de manière dose dépendante, l'élévation de la concentration de calcium intracellulaire induite par l'acétylcholine dans les cellules des muscles lisses des voies respiratoires humaines. La réorganisation de l'actine est un processus nécessaire à la contraction des muscles lisses. La mélatonine n'induit pas en elle-même la réorganisation de l'actine mais elle potentialise la réorganisation de l'actine induite par l'acétylcholine dans les cellules musculaires lisses des voies respiratoires humaines. La mélatonine n'induit pas de manière significative la prolifération cellulaire dans les cellules musculaires lisses des voies respiratoires humaines, ni par elle seule ni par potentialisation de l'action de l'acétylcholine dans ce processus. Les auteurs rappellent que la mélatonine a été identifiée dans l'épithélium des voies respiratoires et qu'à ce niveau, elle inhibe la production de MUC5AC et de cytokines pro-inflammatoires. Dans cette étude, les auteurs ont montré que lorsque la mélatonine était ajoutée avant la contraction induite par l'acétylcholine, l'effet relaxant de l'isoprotérénol (un agoniste des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques qui induit une bronchodilatation) a été considérablement atténué, indiquant ainsi que la mélatonine entrave la relaxation des voies respiratoires. Ce résultat suggère que la mélatonine pourrait être un facteur qui atténue les réponses bronchodilatatrices suite à l'administration d'agonistes des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques dans l'asthme. Les auteurs rappellent que la concentration plasmatique maximale de mélatonine endogène sécrétée se situe entre 50 et 100 pg/mL au moment de son pic entre 3 heures et 4 heures du matin et qu'au cours de leurs expériences, leurs résultats ont révélé qu'à des concentrations plus faibles, la mélatonine n'induisait aucun effet sur les cellules des muscles lisses des voies respiratoires humaines. Ils rapportent également que l'épithélium des voies respiratoires est également une source de mélatonine non pinéale et que par conséquent, il est possible que les concentrations locales de mélatonine dans les voies respiratoires puissent atteindre des niveaux beaucoup plus élevés que les concentrations plasmatiques de mélatonine endogène. De la même manière, le dosage des compléments alimentaires à base de mélatonine en France conduit systématiquement à l'obtention de concentrations sanguines supraphysiologiques en mélatonine. Sur ce point de la concentration de mélatonine, les auteurs indiquent que leurs résultats suggèrent que les concentrations pharmacologiques de mélatonine contribueraient à la contraction des muscles lisses des voies respiratoires par stimulation des récepteurs MT2 exprimés à ce niveau, ce qui pourrait entraîner une aggravation des symptômes de l'asthme. Il est donc intéressant de penser que vue la faible différence de dosage entre le médicament (2 mg) et le complément alimentaire (certains délivrant 1,9 mg de mélatonine), cet effet potentiel d'aggravation de l'asthme par contraction des muscles des voies respiratoires puisse être retrouvé avec l'utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine. Les auteurs rappellent qu'une des limites de leur étude est que les résultats obtenus le sont à partir d'expériences in vitro (plus

précisément sur des bains d'organes de trachées) et qu'il serait intéressant d'examiner si la stimulation des récepteurs MT2 par la mélatonine induit bien la contraction des muscles lisses des voies respiratoires in vivo. Les auteurs concluent que bien qu'il ait été rapporté que la mélatonine possède des effets anti-inflammatoires dans les voies respiratoires, il n'est pas clair à l'heure actuelle de savoir si les effets thérapeutiques de la mélatonine sur l'inflammation des voies respiratoires peuvent l'emporter sur les effets néfastes de la mélatonine sur ces mêmes voies notamment sur le tonus des muscles lisses des voies respiratoires, vu que par cette étude, ils ont démontré que la mélatonine favorise la bronchoconstriction par potentialisation de la contraction préexistante des muscles lisses des voies respiratoires, ce qui pourrait aggraver les symptômes de l'asthme.

Dans un communiqué (87), Kentaro Mizuta, coauteur de l'étude, a déclaré : « Bien que la concentration sérique de la mélatonine n'ait pas induit de manière significative la constriction des voies respiratoires, des doses plus élevées de mélatonine, substance qui est cliniquement utilisée pour traiter l'insomnie, le décalage horaire ou le cancer, ont aggravé les symptômes de l'asthme et altéré l'effet thérapeutique des bronchodilatateurs ». Le premier auteur de l'étude, Haruka Sasaki, a quant à lui suggéré que : « La thérapie pharmacologique consistant à bloquer le récepteur de la mélatonine MT2 pourrait inhiber les effets néfastes de la mélatonine sur les voies respiratoires ».

On comprend alors aisément aux vues des 7 références présentées dans cette partie sur la mélatonine et l'asthme que les résultats d'études sont controversés quant aux effets de la mélatonine sur cette pathologie. Néanmoins, l'étude évoquée en référence 86, par sa réalisation, ses résultats, et sa communication ont un impact conséquent. A la vue de ces résultats et au nom du principe de précaution, en l'état actuel des choses, il pourrait être judicieux d'éviter la prise de mélatonine sous forme de complément alimentaire chez les sujets asthmatiques purement et simplement ou tout du moins pas sans avis médical.

Enfin, pour conclure sur cette partie, du fait du caractère pro-inflammatoire rapporté par plusieurs sources, du caractère anti-inflammatoire rapporté lui aussi par plusieurs sources, du caractère bronchoconstricteur démontré de la mélatonine sur les muscles lisses des voies respiratoires humaines, ne serait-il pas également judicieux d'émettre des recommandations d'utilisation concernant les compléments alimentaires à base de mélatonine à l'encontre d'autres pathologies respiratoires caractérisées par une inflammation et une bronchoconstriction comme par exemple la bronchopneumopathie chronique obstructive ?

#### *VII.A.2- Mélatonine et épilepsie (88-103)*

Ici vont être rapportées des données permettant d'expliquer pourquoi selon l'ANSES, « l'utilisation de mélatonine doit être soumise à avis médical chez les personnes épileptiques ».

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique et grave avec des crises récurrentes. Elle est le résultat de la génération importante, non provoquée, incontrôlable et répétitive de décharges électriques anormales et excessives dans les neurones (98), ce qui génère diverses manifestations cliniques, les plus connues étant les convulsions. Cette activité anormale d'une population de neurones est due à divers mécanismes dont les plus fréquents sont le stress oxydatif, l'excitotoxicité du glutamate, la neuroinflammation et le dysfonctionnement mitochondrial (95,97,98).

L'excitotoxicité du glutamate contribue également significativement à la production d'espèces azotées réactives qui provoquent un stress nitrosatif. Le dysfonctionnement mitochondrial aboutit à une diminution de la synthèse d'ATP et à une formation accrue de RL (95). Ainsi, l'épilepsie entraîne souvent un stress oxydatif important et des lésions cérébrales, le cerveau étant très sensible au stress oxydatif (102). Elle est répandue puisqu'elle touche environ 50 millions (101) à 70 millions (98) de personnes dans le monde, avec une fréquence comprise entre 0,5% et 1% de la population (101). Le traitement principal de l'épilepsie consiste à contrôler les crises à l'aide de médicaments anticonvulsivants. Ce traitement implique généralement un seul médicament anticonvulsivant. La carbamazépine, la lamotrigine et le lévétiracétam semblent être les meilleures options pour le traitement des patients présentant des convulsions focales alors que le valproate de sodium, la lamotrigine et le lévétiracétam sont préférés pour les crises tonico-cloniques généralisées (102). Quand la monothérapie ne permet pas de contrôler les crises, une polythérapie est envisageable mais cela pose le problème d'addition des effets secondaires ou le développement de comorbidités indésirables (100) comme des troubles neuropsychiatriques, des troubles de l'humeur, des problèmes de comportement, des déficits de l'attention, des psychoses, des troubles cognitifs ou encore des troubles du sommeil. Cependant, environ un tiers des patients atteints d'épilepsie n'obtiennent pas un contrôle efficace avec les médicaments actuels (98,101,102), d'où la nécessité de rechercher des approches thérapeutiques plus innovantes.

Au cours des 30 à 40 dernières années, le lien possible entre la mélatonine et l'épilepsie a été recherché et étudié. Cette étude s'est d'abord faite dans des modèles animaux d'épilepsie. Une grande partie de la littérature disponible sur le sujet suggère un effet anticonvulsivant de la mélatonine, seuls quelques travaux font état d'un rôle proconvulsivant de la mélatonine dans l'épilepsie animale expérimentale (91). Le lien entre mélatonine et épilepsie a alors été étudié dans l'espèce humaine à travers les effets déclenchés par la mélatonine dans des études cliniques. Dans les premières décennies de recherches, ils existaient des preuves contradictoires ou peu claires des effets de la mélatonine sur l'épilepsie (93,94). Pour certains auteurs, la mélatonine présentait des propriétés proconvulsivantes alors que pour d'autres, elles présentaient des propriétés anticonvulsivantes si bien que ses propriétés sur l'épilepsie apparaissaient controversées. Quelques études rapportant cette dualité activité proconvulsive versus activité anticonvulsive vont être présentées.

Dans une communication de 1992, Sandyk et al (88) rapportent que des publications précédentes ont montré que la glande pinéale et la mélatonine exercent une influence majeure dans le contrôle de l'activité électrique du cerveau et se sont avérées impliquées dans les mécanismes de crises d'épilepsie et de sommeil. Comme des expériences de pinéalectomie chez des animaux de laboratoire ont été signalées pour entraîner des convulsions chez ces derniers et que les animaux pinéalectomisés traités à la mélatonine subissaient moins de crises que les animaux pinéalectomisés n'ayant pas reçu de mélatonine, il a été supposé que la mélatonine possédait des propriétés anticonvulsivantes. Des études limitées chez l'homme atteint d'épilepsie du lobe temporal ont également indiqué que la mélatonine atténue l'activité convulsive. Mais les auteurs, dans cette communication, sur la base de mesures cérébrales, rapportent que la mélatonine peut également exercer une activité proconvulsive chez l'homme, ce qui pourrait alors expliquer plusieurs

phénomènes associés à l'épilepsie comme l'augmentation de la survenue des crises la nuit lorsque les taux plasmatiques de mélatonine sont entre 5 et 8 fois plus élevés que pendant la journée, l'exacerbation observée des crises avant les règles et pendant la grossesse, ainsi que l'atténuation des crises à la ménopause. Leurs résultats suggèrent aussi que les anticonvulsivants qui diminuent la sécrétion de mélatonine, comme les benzodiazépines, peuvent exercer leur effet antiépileptique en atténuant justement la sécrétion nocturne de mélatonine. Ils vont même jusqu'à proposer que les patientes atteintes d'épilepsie nocturne ou celles qui présentent une exacerbation des crises prémenstruelles puissent bénéficier de l'administration d'agents bloquant la sécrétion ou l'action de la mélatonine.

Dans une étude de 1998 (89) portant sur des enfants présentant de multiples déficits neurologiques, Sheldon a rapporté une activité proconvulsivante de la mélatonine. En effet, cette population souffre souvent de troubles du sommeil et dans cette étude, la mélatonine a été utilisée pour corriger une variété de troubles du sommeil et de l'éveil avec peu d'effets secondaires. Pour cette étude, 6 enfants âgés de 9 mois à 18 ans, présentant de multiples déficits neurologiques et des troubles chroniques sévères du sommeil, ont été recrutés consécutivement. Le traitement a consisté en l'administration de 5 mg de mélatonine synthétique par voie orale ou par sonde de gastrostomie à l'heure habituelle du coucher du patient. Pendant le traitement à la mélatonine, une amélioration considérable s'est produite dans le temps de sommeil total, la continuité du sommeil et la latence d'endormissement chez 5 des 6 patients. Chez 1 patient, il y a eu une résolution complète des symptômes liés au sommeil mais chez ce même patient, une augmentation de la fréquence des crises a été notée 13 jours après le début de la prise de mélatonine. L'activité convulsive est immédiatement revenue à la ligne de base après l'arrêt du traitement. Trois autres patients ayant eu une réponse initiale à la mélatonine ont présenté une activité convulsive accrue ou nouvelle. Toutes les crises sont revenues aux niveaux d'avant le traitement après l'arrêt de la mélatonine. La mélatonine a été réadministrée à dose plus faible (1 mg) chez 3 de ces sujets. Leur activité épileptique clinique observée a augmenté et est revenue à la ligne de base après l'arrêt du traitement. L'étude a alors été suspendue en raison de cette augmentation de l'activité convulsive. L'auteur a donc conclu de son étude que bien que la mélatonine ait eu un effet positif sur les troubles du sommeil des patients, 4 des 6 enfants atteints de troubles neurologiques invalidants graves et de convulsions ont eu une activité convulsive accrue pendant le traitement et que la fréquence des crises est ensuite revenue à la ligne de base après l'arrêt du traitement par la mélatonine et qu'une nouvelle introduction a entraîné une récurrence. L'auteur rappelle cependant que dans des études antérieures, il a été démontré que la suppression de l'activité convulsive se produit après l'administration de mélatonine, ce qui va à l'encontre de ses résultats. Il rappelle également que des études ont aussi démontré que les animaux ayant subi une pinéalectomie et traités à la mélatonine présentent moins de crises que les animaux pinéalectomisés ne recevant pas de mélatonine. Il rappelle également, tout comme Sandyk et al (88), que des études humaines limitées sur l'épilepsie du lobe temporal indiquaient que la mélatonine pouvait atténuer l'activité convulsive. Il conclut enfin que cette relation mélatonine-épilepsie devait faire l'objet d'études plus approfondies.

D'autres études ne rapportent aucune aggravation ou amélioration occasionnelle de la mélatonine sur l'épilepsie (93).

En 1997, dans l'étude du cas d'une jeune enfant épileptique qui ne présentait pas de réponse aux anticonvulsivants conventionnels, Molina-Carballo et al (90) ont eu recours à la mélatonine. La fillette avait commencé à avoir des crises convulsives à l'âge de 1,5 mois et avait été diagnostiquée comme ayant une épilepsie myoclonique sévère et a été traitée sans succès par différentes combinaisons d'anticonvulsivants comprenant l'acide valproïque, le phénobarbital, le clonazépam, la vigabatrine, la lamotrigine et le clobazam. Cette absence de réponse aux traitements s'est traduite par une détérioration neurologique et psychomotrice sévère combinée à une augmentation de l'activité convulsive. Il a alors été ajouté de la mélatonine au traitement alors que la patiente était âgée de 29 mois et était dans un stade pré-comateux. Après un mois de traitement à la mélatonine (50 mg par nuit) et au phénobarbital, puis pendant un an par la suite, les crises de l'enfant étaient sous contrôle. Mais, en réduisant la dose de mélatonine après cette période, les convulsions ont repris et l'état de la patiente a été stabilisé après restauration du traitement par la mélatonine. Les auteurs ont conclu que dans ce cas d'une patiente unique atteinte d'épilepsie myoclonique infantile sévère, la mélatonine s'est avérée utile comme traitement d'appoint dans le contrôle clinique de cette patiente. A la vue de ces résultats, les auteurs ont suggéré que l'utilisation de la mélatonine pourrait être utile dans d'autres cas d'épilepsie incurable, notamment via ses mécanismes de neuroprotection. Ils ajoutent, déjà à l'époque, que d'autres études utilisant plus de patients et contrôlées par placebo seraient bénéfiques pour comprendre l'utilisation potentielle de la mélatonine comme co-thérapie dans certains cas de convulsions. Les auteurs, dans le cas du traitement de cette fillette, ont utilisé la mélatonine car il avait déjà été démontré que celle-ci prévenait les crises d'épilepsie dans plusieurs modèles animaux et qu'elle diminuait les manifestations épileptiques chez l'homme.

En 2001, une étude menée par Peled and al (103) visait à élargir l'expérience clinique de la mélatonine en tant que médicament antiépileptique chez l'homme. Pour cela, 6 enfants, âgés de 2 à 15 ans et présentant des convulsions sévères et réfractaires principalement tonico-cloniques (principalement nocturnes et associées à une excitation), ont été traités avec 3 mg de mélatonine par voie orale 30 minutes avant le coucher, en plus de leur traitement antiépileptique pendant 3 mois. Les résultats ont indiqué qu'à l'exception des parents d'un enfant, tous ont signalé une amélioration clinique significative de l'activité convulsive pendant le traitement, en particulier pendant la nuit. Un journal de l'activité clinique des crises (heure d'apparition dans la journée, type, durée) a en effet été tenu par les parents pendant un mois avant le traitement et pendant le traitement. Trois parents ont décrit une diminution spectaculaire de la fréquence des épisodes nocturnes qui est passée de 3 par nuit à presque 0 et chez un autre enfant, la mélatonine a été signalée comme entraînant un raccourcissement des événements. Les événements diurnes ont diminué de façon spectaculaire chez 4 patients. Le taux moyen de crises a diminué pendant le traitement. Les études sur le sommeil ont montré une diminution de l'activité épileptique chez 2 des 3 patients suivis pendant le traitement et une amélioration de l'efficacité du sommeil. Bien que non mesurée objectivement, une amélioration du comportement diurne et des capacités de communication a été signalée par les parents. Il a également été rapporté qu'après l'arrêt du traitement à la mélatonine, l'activité convulsive est revenue au niveau d'avant le traitement chez tous les patients. Enfin, tous les parents ont demandé la poursuite du traitement par la mélatonine après la fin de l'étude. Les auteurs ont conclu que ces observations cliniques s'ajoutent aux autres données croissantes montrant l'effet antiépileptique de la mélatonine. Cependant, ils rapportent que les études bien contrôlées sont rares et

que par conséquent, l'utilisation de la mélatonine en tant que médicament antiépileptique devrait être limitée à ce type spécifique de patients présentant des crises intractables. Les auteurs rappellent que des rapports préliminaires ont indiqué que la mélatonine pourrait posséder une activité antiépileptique attribuée à ses puissantes propriétés de piégeage des radicaux libres liées à son activité antioxydante. Celles-ci ont été étayées par des résultats selon lesquels une injection intraventriculaire d'anticorps antimélatonine provoquait une activité épileptique. Ils rappellent aussi que bien que l'effet antiépileptique de la mélatonine soit bien établi dans l'expérimentation animale, à l'époque, l'utilisation de la mélatonine comme antiépileptique chez l'homme était limitée à quelques essais cliniques uniquement. Ils rappellent alors 3 données antérieures. Premièrement, la mélatonine à la dose de 100 mg 2 fois par jour a été signalée comme le seul médicament qui a stabilisé une fillette de 1 an atteinte d'épilepsie myoclonique réfractaire sur une période de 2 ans, le taux des crises étant passé de 15 à 20 par jour à 0. L'arrêt de la mélatonine a ramené les crises à leur ancien taux. Deuxièmement, l'effet antiépileptique de la mélatonine est une découverte fortuite, cet effet a été rapporté alors que la mélatonine était utilisée pour traiter des problèmes de sommeil et d'éveil. Troisièmement, les auteurs concèdent que certaines études rapportent l'effet inverse, c'est-à-dire que la mélatonine pourrait augmenter l'activité épileptique humaine. Les auteurs soulignent enfin une des limites de leur étude : absence du contrôle du traitement par placebo, ils recommandent alors la réalisation d'études en double aveugle. Ils considèrent leur étude comme une observation clinique préliminaire et que la généralisation de tels types de résultats à l'ensemble de la population pédiatrique épileptique ne pourra se faire qu'à travers plusieurs essais bien contrôlés.

Des rapports pharmacologiques de 2011 (91) synthétisent cette dualité effet proconvulsif versus effet anticonvulsif de la mélatonine en citant diverses études se rapportant à ces deux effets. Ils concluaient qu'à l'époque que même si davantage d'études présentaient la mélatonine comme ayant un effet antiépileptique, notamment par le fait que ces études aient indiqué que l'administration adjuvante de mélatonine chez l'humain pouvait permettre de réduire l'incidence des convulsions, le nombre d'études était faible et les études réalisées à petite échelle. L'ambiguïté n'était donc pas encore levée à cette époque. Ces rapports pharmacologiques concluaient également que des études en double aveugle, plus fiables et contrôlées par placebo étaient nécessaires pour reconnaître la mélatonine comme un candidat médicament potentiel pour un traitement d'appoint chez les patients épileptiques. Tout ceci est donc bien en faveur de la recommandation de l'ANSES formulée en 2018. Cependant, ultérieurement, une exploration plus approfondie sur le sujet a été effectuée. Certains résultats vont être présentés ci-dessous et pourraient bien dans le futur avoir un impact sur cette recommandation de l'ANSES concernant le lien mélatonine épilepsie.

Un point concernant les taux de mélatonine sérique chez les patients épileptiques. Plusieurs études ont rapporté que chez les patients atteints d'épilepsie et/ou de convulsions fébriles, les taux de mélatonine basale sont inférieurs à ceux des sujets témoins sains (91,93,94). Pour cette raison, il a été pensé qu'une supplémentation en mélatonine améliorerait le sommeil des patients épileptiques puisque, nous le verrons, ces derniers souffrent plus fréquemment de troubles du sommeil que les sujets sains. Plusieurs études ont aussi rapporté que le taux de mélatonine augmente nettement après les crises. Certains auteurs ont même supposé qu'un

manque de concentrations suffisantes de mélatonine chez les personnes épileptiques pourrait faciliter les crises et que l'augmentation du taux de mélatonine après les crises pourrait protéger contre les crises répétitives.

Une étude de 2020, menée par Tarcin et al (96) chez 91 enfants souffrant de crises d'épilepsie, a étudié la relation entre taux de mélatonine et épilepsie en fonction des caractéristiques des crises et de l'épilepsie (diagnostic, sémiologie, étiologie, durée, résultats des EEG, réponse au traitement). Elle a révélé que les taux de mélatonine basale de ces enfants se sont en effet avérés plus faibles que dans le groupe témoin sauf dans 3 sous groupes : épilepsie par étiologie symptomatique à distance, épilepsie avec résultats d'EEG sévères et l'épilepsie réfractaire au traitement. Il convient de noter que ces 3 sous groupes concernent les patients atteints de types d'épilepsie plus sévères. Dans cette étude, aucune différence significative n'a été observée entre les taux basaux de mélatonine, les taux pendant la crise et les taux après la crise. D'autres études ont également rapporté ce même dernier résultat.

L'activité anticonvulsivante de la mélatonine est liée à différentes voies dont certaines sont impliquées dans la pathogénèse même de l'épilepsie. Ainsi, par ses propriétés antioxydantes, elle offre une neuroprotection contre le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial observés dans l'épilepsie. De plus, la mélatonine présente des propriétés antiexcitotoxiques (94,98,101). En effet, elle régule l'activité électrique des neurones et renforce l'action inhibitrice des neurotransmetteurs GABA (acide gamma-aminobutyrique), ce qui inhibe l'excitabilité cérébrale, ce qui antagonise l'excitotoxicité du glutamate observée dans l'épilepsie.

Les convulsions sont associées à divers facteurs et le sommeil joue un rôle important. Il est notamment bien connu que la privation de sommeil est un facteur déclencheur des crises d'épilepsie (96,102). Chez les personnes épileptiques, on observe une prévalence plus élevée des troubles du sommeil dont les plus courants chez cette population sont : la somnolence diurne excessive, l'insomnie, les troubles respiratoires du sommeil et une altération de la structure et de la qualité du sommeil par les crises diurnes et nocturnes. Ainsi, compte tenu des propriétés anticonvulsives présumées de la mélatonine et de son effet bénéfique dans la régulation du rythme veille-sommeil, son utilisation clinique potentielle dans le traitement des crises et des troubles du sommeil liés à l'épilepsie a justifié une exploration plus approfondie des effets thérapeutiques possibles de la neurohormone dans ce domaine. Ainsi, récemment, plusieurs ECR (essais contrôlés randomisés prospectifs) ont été réalisés et ont rapporté des résultats bénéfiques de la mélatonine comme traitement d'appoint chez les patients atteints d'épilepsie. Pour étayer ce propos, les résultats et les conclusions de trois de ces essais et d'une méta-analyse vont maintenant être présentés.

Dans une étude pilote de 2012, Goldberg-Stern et al (92) ont examiné l'effet de la mélatonine sur les crises, la qualité de sommeil et le comportement chez 10 patients âgés de 9 à 32 ans atteints d'épilepsie réfractaire. Les patients ont été randomisés pour recevoir de la mélatonine (10 mg par jour au coucher) suivie d'un placebo ou d'un placebo suivi de mélatonine pendant 3 semaines chacun avec une période de sevrage d'une semaine entre les deux. Les résultats obtenus ont montré que les crises diurnes ont diminué de manière significative avec la mélatonine par rapport au placebo. En revanche, le nombre maximal de crises, la durée des crises, l'efficacité ou la latence de sommeil et les paramètres comportementaux sont restés inchangés. Ils n'ont observé aucun effet secondaire majeur et il n'y a pas eu d'aggravation des

crises. Ils en ont conclu que la mélatonine pourrait être efficace et sûre pour diminuer la fréquence des crises diurnes chez les patients atteints d'épilepsie réfractaire.

Publié en 2021, un essai clinique randomisé, en double aveugle, d'appoint contrôlé par placebo (99,100) a été mené par Verma et al pour évaluer l'effet de la mélatonine en traitement d'appoint dans l'épilepsie généralisée avec crise motrice généralisée chez l'adulte. Il a porté sur 104 patients randomisés répartis en 2 groupes. Le groupe témoin (n=52) a reçu un placebo d'appoint associé avec du valproate dosé à 20 mg/kg/j fractionné en 2 prises. Le groupe test (n=52) a reçu un supplément de mélatonine de 3 mg/j associé à la même dose de valproate que le groupe témoin. L'essai a été terminé par 88 patients. Grâce à différents outils, les auteurs ont évalué cliniquement la fréquence des crises, leur gravité, la qualité du sommeil, la qualité de vie dans l'épilepsie, la somnolence, l'estimation biochimique de l'énolase spécifique des neurones sériques et de la glutathion réductase au début de l'étude et les ont comparés au suivi à 8 semaines. Le taux de réponse et le taux d'absence de crises dans le groupe test étaient significativement plus élevés que dans le groupe témoin. Il y avait une réduction significativement plus élevée de la fréquence des crises et de leur gravité dans le groupe test par rapport au groupe témoin. Ils observèrent également une amélioration significative de la qualité de sommeil dans le groupe test par rapport au groupe témoin. En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la somnolence et la qualité de vie. La diminution de l'énolase spécifique des neurones sériques était significativement plus élevée dans le groupe test par rapport au groupe témoin. Enfin, la mélatonine d'appoint a augmenté la glutathion réductase sérique mais il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Les auteurs ont conclu que l'ajout de mélatonine au valproate pour le traitement de l'épilepsie généralisée avec crises motrices généralisées chez les adultes peut obtenir un résultat clinique significativement meilleur en réduisant la fréquence et la gravité des crises et en atteignant un meilleur taux sans crise par rapport au groupe témoin.

Publié en 2023, un essai clinique transversal, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo (101) a été réalisé par Maghbooli et al pour déterminer l'efficacité de la mélatonine en traitement d'appoint sur les résultats des crises et la qualité du sommeil dans l'épilepsie avec crises tonico-cloniques généralisées idiopathiques seules chez les patients adultes. Elle a porté sur 60 patients traités par de l'acide valproïque, dont 30 ont été traités au hasard avec de la mélatonine (3 mg par jour) et les 30 autres avec un placebo pendant 8 semaines. Ensuite, pour tous les patients, une période de sevrage de 2 semaines a été envisagée en ne conservant que le traitement par le valproate en monothérapie, puis les patients précédemment traités avec de la mélatonine ont été traités avec un placebo et inversement pendant une durée d'à nouveau 8 semaines. Les résultats se sont intéressés aux variations des anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG), de la qualité du sommeil, de la fréquence des crises d'épilepsie et de leur gravité. Les auteurs ont constaté qu'en ajoutant de la mélatonine, il y avait une diminution du score de sévérité moyen de l'épilepsie (selon le questionnaire de Chalfont), en revanche il n'y avait aucune efficacité thérapeutique dans le traitement par la mélatonine par rapport au placebo en ce qui concerne le nombre de crises et les résultats de l'EEG. Enfin, les sujets ayant reçu de la mélatonine ont vu leur qualité de sommeil s'améliorer. Les auteurs ont donc conclu que la mélatonine puisse être utile comme traitement d'appoint chez les patients souffrant d'épilepsie avec crises tonico-cloniques généralisées idiopathiques étant donné que l'ajout de mélatonine au

traitement anticonvulsivant conventionnel a été efficace pour réduire la gravité de l'épilepsie et améliorer la qualité du sommeil.

Réalisée en 2023 par Liu et al puis publiée en 2024, une revue systématique (102) visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la mélatonine en tant que traitement d'appoint de l'épilepsie. Elle a récupéré 264 publications sur lesquelles ont été effectuées une analyse complète et systématique de la qualité de sommeil (en terme de latence du sommeil, de durée totale de sommeil, de qualité de l'éveil après le sommeil), des crises (en terme de fréquence et de gravité), de la qualité de vie et de l'innocuité de la mélatonine. Parmi ces 264 publications, 254 ont été exclues car elles ne répondaient pas aux critères d'inclusion. Les 10 études restantes étaient des ECR (essais contrôlés randomisés prospectifs) qui ont alors été inclus dans une méta-analyse. L'analyse finale a porté sur un total de 301 patients. D'après les résultats qu'ils ont obtenus, les auteurs ont tiré les conclusions suivantes : le traitement d'appoint à la mélatonine a amélioré significativement la latence du sommeil et la gravité des crises chez les patients atteints d'épilepsie par rapport au placebo. La mélatonine est relativement sûre dans le traitement des patients atteints d'épilepsie (1 seul ECR a rapporté des effets indésirables mineurs à la mélatonine portant sur 4 patients). Cependant tous les ECR se déroulaient à court terme et donc l'innocuité de la mélatonine n'a pas pu être démontrée sur le long terme. D'autres ECR avec des périodes de suivi prolongées sont nécessaires pour confirmer définitivement l'efficacité et l'innocuité de la mélatonine en tant que traitement d'appoint de l'épilepsie.

Ainsi donc, ces 3 ECR récents (2012, 2021, 2023) ainsi que la méta-analyse (2023) démontrent que dans des conditions d'essais randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, et portant sur de plus grandes populations que les études antérieures, la mélatonine présente des profils d'efficacité et d'innocuité favorables dans le traitement d'appoint de l'épilepsie même si d'autres ECR avec des périodes de suivis prolongées doivent encore être menés pour le confirmer définitivement. Ces 4 références ne mentionnent que des effets anticonvulsivants de la mélatonine, un quelconque effet proconvulsivant n'apparaît pas, ce qui à terme pourrait potentiellement bien amener à reconsidérer la recommandation de l'ANSES sur le lien mélatonine-épilepsie.

### VII.A.3- Mélatonine et maladies inflammatoires ou auto-immunes

Ici vont être rapportées des données permettant d'expliquer pourquoi l'ANSES recommande de « ne pas utiliser les compléments alimentaires contenant de la mélatonine chez les personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes ».

Les maladies auto-immunes (MAI) sont une catégorie de maladies complexes, caractérisées par la rupture de la tolérance et l'activation inappropriée du système immunitaire (SI) à l'encontre des auto-antigènes exprimés par les tissus normaux, conduisant à un déplacement du SI vers un état pro-inflammatoire, la production d'auto-anticorps et la destruction de tissus (104,108). Ces maladies touchent environ 5% de la population dans les pays occidentaux (108). Dans ces pathologies, il existe un déséquilibre entre les sous-types de lymphocytes T (LcT). En effet, les LcT auxiliaires CD4+ (Th) peuvent se différencier en 7 sous-types différents comme nous

le verrons par la suite. Parmi ces 7 sous-types, on distingue les cellules Th1, Th2, Th17 et les Treg. Dans les MAI, les réponses Th1 et Th17 sont exacerbées, elles sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IFN- $\gamma$  (interféron gamma) et l'IL-17 (interleukine 17) respectivement. Les cellules Th17 peuvent également recruter d'autres types de cellules inflammatoires, en particulier des neutrophiles, pour médier l'effet pathologique dans les tissus cibles. Les Treg (LcT régulateurs) favorisent la tolérance immunitaire et peuvent supprimer les cellules effectrices et atténuer un large spectre de réponses immunitaires mais dans les MAI, le déséquilibre entre les différents sous-types de LcTh (notamment avec les Th1 et les Th17) n'est pas à leur avantage, si bien qu'elles ne permettent pas de juguler l'état inflammatoire et les lésions tissulaires. Enfin, les MAI impliquent également l'intervention des LcT CD8+ et des LcB (lymphocytes B).

Des études ont rapporté la synthèse de mélatonine dans le thymus et la moelle osseuse de l'homme. La présence d'enzymes impliquées dans la synthèse de mélatonine ou de mélatonine elle-même dans les tissus immunitaires suggère un rôle de cette hormone dans le SI (108). En effet, comme nous l'avons vu dans la partie 1, la mélatonine est un modulateur du SI. Elle peut réguler les réponses immunitaires cellulaires et humorales, ainsi que la prolifération cellulaire et les médiateurs immunitaires. Selon le contexte, elle présente des propriétés pro ou anti-inflammatoires. Le SI fait la distinction entre différents degrés de gravité de l'inflammation aiguë. Son comportement diffère également entre l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique (105). Pour la mélatonine, modulatrice de l'immunité, c'est la même chose, les réponses, qu'elle engendrera, varieront selon le grade inflammatoire, la chronicisation, les causes, la progression pathologique de l'inflammation.

La mélatonine peut être classée comme un agent immunostimulant. Il est documenté que la mélatonine peut exercer une action pro-inflammatoire. Par exemple, à un stade précoce de l'inflammation, elle peut activer des médiateurs pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$ . En revanche, en cas d'inflammation chronique, elle peut réguler à la baisse les médiateurs pro-inflammatoires (104). Plusieurs études ont signalé que chez l'homme, plusieurs cytokines pro-inflammatoires, comme l'IFN- $\gamma$ , le TNF- $\alpha$ , l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6, l'IL-7 et l'IL-12, atteignent un pic la nuit. Un pic nocturne a aussi été décrit pour le récepteur soluble de l'IL-6. Les humains exposés à l'endotoxine de *Salmonella abortus* ont présenté des augmentations plus fortes du TNF- $\alpha$  et de l'IL-6 la nuit que le jour (105). De nombreuses études, sur des cellules isolées ou des lignées cellulaires dérivées de leucocytes, ont documenté les actions pro-inflammatoires de la mélatonine, lesquelles peuvent être supposées améliorer la résistance aux agents pathogènes (par exemple, les bactéries et les virus) mais pourraient être préjudiciables dans les MAI (105,113). La libération de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-2, l'IL-6, l'IL-12, le TNF- $\alpha$  et l'IFN- $\gamma$  en réponse à la mélatonine a été observée à plusieurs reprises dans les monocytes, les cellules dérivées de monocytes et les cellules Th1. Egalement en réponse à la mélatonine, il a été observé la libération d'IL-17 dans les cellules Th17 et de l'IL-1 $\beta$ , du TNF- $\alpha$ , de l'IFN- $\gamma$  dans les splénocytes (105). Via la stimulation de ses récepteurs MT1, la mélatonine peut réguler à la hausse la synthèse de l'IL-2 mais également l'expression du récepteur à l'IL-2 (105). Il s'avère que la mélatonine est capable de contrecarrer l'inhibition de la production d'IL-2 par la prostaglandine de type E2 (PGE2). Il a été montré que l'IL-2 pouvait induire la sécrétion d'IL-10 par les LcTh. Cette action d'une cytokine pro-inflammatoire sur la sécrétion d'une cytokine anti-inflammatoire indique un amortissement de l'inflammation et souligne la complexité

du SI qui généralement n'agit pas de manière unidirectionnelle (105). Dans les LcTh en culture primaire, la mélatonine a été capable d'induire une diminution de la production d'IL-10, ce qui peut être interprété comme un glissement vers le côté pro-inflammatoire mais il n'a pas été défini dans quelle mesure ces résultats obtenus in vitro favorisent réellement l'inflammation in vivo. Les effets pro-inflammatoires de la mélatonine sont un fait et doivent être pris en compte chez l'homme, en particulier dans des conditions de MAI, même si ces effets de régulation directe à la hausse des cytokines pro-inflammatoires par la mélatonine ont été obtenus in vitro dans des cellules immunitaires isolées ou des lignées cellulaires dérivées de leucocytes, ce qui ne justifie pas nécessairement la pertinence de ces effets in vivo. En effet le SI est complexe et présente de nombreuses connexions régulatrices qui peuvent se répercuter positivement ou négativement sur lui et dont les cellules isolées ou les lignées cellulaires in vitro ont été coupées, d'où une nécessité de valider définitivement ces effets par des mesures in vivo (105).

Il a été prouvé que la mélatonine exerce une action anti-inflammatoire dans diverses conditions d'inflammation de haut ou moyen grade (105). Elle réduit généralement les sécrétions des cytokines pro-inflammatoires dans divers modèles d'inflammation de haut grade. Par exemple, l'infection par le virus de la maladie hémorragique du lapin a provoqué une hépatotoxicité fulminante et une augmentation de l'IL-1 $\beta$ , de l'IL-6, du TNF- $\alpha$  et de la CRP (protéine C-réactive, marqueur de l'inflammation), et ces modifications ont été réduites par la mélatonine (105). Des actions anti-inflammatoires de la mélatonine ont aussi été observées dans des inflammations de haut grade comme la septicémie, l'ischémie/reperfusion et les lésions cérébrales (105).

Dans le cas des MAI, et nous le verrons plus en aval dans cette partie avec un paragraphe dédié, plusieurs études ont rapporté des effets bénéfiques anti-inflammatoires médiés par l'administration de mélatonine pour un certain nombre de ces pathologies bien que dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde (PR), les résultats soient controversés (104,105). Cependant, plusieurs études ont rapporté que la mélatonine a contribué au développement et à la pathogénèse de MAI (104).

Au cours de la sénescence (ou vieillissement), une inflammation de bas grade se développe. En effet, au cours du vieillissement humain, une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires a été soulignée dans le contexte d'une réduction des niveaux de mélatonine (105). Dans ce contexte gérontologique, des actions principalement anti-inflammatoires de la mélatonine ont été documentées dans plusieurs organes (105). Par exemple, dans le gyrus denté de l'hippocampe de rats femelles âgées et ovariectomées, le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6 ont été régulés à la baisse par l'administration de mélatonine. Dans le foie de ce même modèle animal, les taux des cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et surtout IL-6 ont été réduits et le taux d'IL-10, anti-inflammatoire, a été particulièrement augmenté par l'administration de mélatonine (105). Chez les rats vieillissants, il a été démontré que le TNF- $\alpha$ , l'IFN- $\gamma$ , l'IL-6 et l'IL-8 étaient augmentés. Ces effets ont été atténués par l'administration de mélatonine (105). D'autres phénomènes d'augmentations des cytokines pro-inflammatoires ont été observés chez des rats âgés soumis à une lumière constante (traitement supprimant la sécrétion endogène de mélatonine) et ont été antagonisés par l'administration de mélatonine (105).

Des actions anti-inflammatoires de la mélatonine ont aussi été documentées dans des états d'inflammation de bas grade comme c'est le cas dans les maladies neurodégénératives (105).

Cependant, malgré tout ce qui vient d'être présenté, il faut toujours rester prudent quant on parle de mélatonine et d'immunité. En effet, l'arthrite est une maladie

inflammatoire dont la prévalence touche en grande partie la population âgée et cependant, dans ce cas, des actions pro-inflammatoires de la mélatonine, qui aggravent la maladie, ont été mises en évidence suggérant que l'arthrite pourrait être classée comme une contre-indication au traitement par la mélatonine (105). Il faut garder à l'esprit que la prudence est de mise en ce qui concerne l'utilisation de mélatonine dans le cadre de MAI et notamment dans le cadre de la consommation de compléments alimentaires à base de mélatonine qui peuvent échapper à toute supervision médicale.

Cette dualité d'effets de la mélatonine est donc à manier avec précaution car les conditions dans lesquelles ces réponses opposées s'exercent ne sont que partiellement connues et nécessitent encore des investigations supplémentaires (105). Ces effets opposés ne doivent pas être perçus comme contradictoires ou controversés mais plutôt comme une réponse adaptative de l'organisme exposé à des conditions données.

La mélatonine a un effet pléiotrope dans la régulation du SI. Il a été démontré que la mélatonine joue un rôle essentiel à la fois dans l'immunité non spécifique et l'immunité spécifique (104).

#### VII.A.3.1- Mélatonine et immunité non spécifique (104)

Dans l'immunité non spécifique, la mélatonine pourrait inhiber considérablement la fonction des neutrophiles à la fois sur la réponse immunitaire et sur le processus de migration cellulaire. La mélatonine pourrait aussi inhiber l'adhésion intercellulaire des granulocytes médiée par l'intégrine. Enfin, avec une supplémentation alimentaire en mélatonine, les niveaux de cellules NK et de monocytes ont été significativement augmentés dans la moelle osseuse et la rate.

#### VII.A.3.2- Mélatonine et immunité spécifique (104-106)

##### Mélatonine et lymphocytes T (104,106)

La mélatonine influence de manière significative les réponses immunitaires médiées par les LcT qui sont cruciales pour protéger les mammifères contre les infections et les cancers mais qui sont associées à la pathogénèse de nombreuses MAI (106). Les LcT expriment à la fois les récepteurs membranaires et des sites de liaison nucléaires de la mélatonine. De plus, ils possèdent les 4 enzymes nécessaires à la synthèse de la mélatonine et produisent ainsi des niveaux élevés de cette hormone.

##### Mélatonine et activation des lymphocytes T (106)

La mélatonine favorise l'activation des LcT. En effet, de manière constante, elle augmente significativement l'expression de CD28 et p21 (responsables de l'activation des LcT) dans les LcT CD4 dérivés de splénocytes et les LcT CD4 naïfs contribuant ainsi significativement à l'activation des LcT (106).

La mélatonine contribue activement à la prolifération des LcT en augmentant la quantité de Ki67 et de Bcl2 (fabricants de protéines pour la prolifération) dans les LcT spécifiques de l'antigène (106). Une étude utilisant des poulets de chair en a fourni

les preuves in vivo en montrant que la prolifération des LcT dans le thymus est corrélée positivement aux concentrations de mélatonine dans le plasma et qu'à l'inverse, la pinéalectomie ou l'utilisation d'antagonistes des récepteurs MT1 diminue la prolifération des LcT. Il a également été montré que la mélatonine exogène favorise la prolifération des LcT.

## Mélatonine et différenciation des lymphocytes T (106)

En fonction de l'environnement cytokinique, les LcT CD4 activés peuvent se différencier en 7 sous-types distincts : Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Treg et Tfh.

Les cellules Th1 sont caractérisées par la production de leurs cytokines signatures : l'IL-2 et l'IFN- $\gamma$ . Elles produisent également d'autres cytokines, notamment le TNF- $\alpha$ . La différenciation en Th1 se fait sous l'influence de l'IL-12 et d'autres facteurs. De part leur production d'IFN- $\gamma$ , les Th1 sont considérés comme importants pour l'immunité contre les agents pathogènes intracellulaires.

Les cellules Th2 produisent de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-10 et de l'IL-13. La différenciation en Th2 se fait sous l'influence de l'IL-4 et d'autres facteurs. L'IL-4 est donc un facteur autocrine pour la différenciation en Th2 et elle peut favoriser la différenciation des lymphocytes B (LcB) en plasmocytes et induire le passage de la classe d'anticorps IgG1 et IgE tout en améliorant la différenciation des cellules dendritiques. L'IL-5 est essentielle à l'éosinophilopoièse et à l'activation des éosinophiles ainsi qu'à la production d'anticorps par les LcB activés. L'IL-13 facilite l'activation et la maturation des LcB et favorise la production de mucus. Enfin, celle dont nous allons davantage parler par la suite, l'IL-10 qui est une cytokine immunorégulatrice importante connue pour ses actions anti-inflammatoires. Les Th2 jouent un rôle important dans la défense de l'hôte contre les parasites multicellulaires et dans la pathogénèse des allergies.

Les cellules Th17 produisent leur cytokine signature : l'IL-17 mais elles sécrètent également de l'IL-17F, de l'IL-21 et de l'IL-22. La différenciation en Th17 se fait sous l'influence du TGF- $\beta$ , de l'IL-6, de l'IL-1 $\beta$  et de l'IL-23. Les Th17 offrent une protection contre les infections virales et sont associées au développement des MAI en raison du recrutement de cellules dans la lignée des granulocytes, en particulier les neutrophiles.

Les cellules T régulatrices (Treg) comprennent les Treg dérivés du thymus ou naturels (nTreg) et les Treg induits par la maturation post-thymique (iTreg). Les Treg expriment le facteur de transcription Foxp3 qui est essentiel pour leur développement, leur engagement dans la lignée et leurs fonctions régulatrices. Les Treg produisent 2 cytokines principales : l'IL-10 et le TGF- $\beta$ . Le TGF- $\beta$  est nécessaire au développement des Treg. Les Treg sont des immunorégulateurs importants dans de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes car ils modulent la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires et l'expression des récepteurs des cytokines.

Les résultats d'études in vivo montrent que la mélatonine inhibe les réponses Th1 et Th17 dans diverses maladies inflammatoires (106).

En ce qui concerne les cellules Treg, la mélatonine réduit leur nombre et l'expression de Foxp3 dans le tissu tumoral des souris inoculées avec la lignée cellulaire du carcinome prégastrique murin. La mélatonine provoque une réduction significative du nombre de cellules Treg chez les patients atteints de tumeurs solides métastatiques incurables (106). La mélatonine n'influence pas la fréquence des

cellules Foxp3 dans les cellules mononucléées du sang périphérique chez les individus sains mais augmente le nombre de cellules CD4 CD3 Foxp3 chez les individus atteints de LED (lupus érythémateux disséminé) (106). L'expression des ARNm de l'HIOMT et de Foxp3 dans les cellules mononucléées de sang périphérique de patients atteints de LED sont corrélées positivement (106). La mélatonine augmente la fréquence des cellules Treg Foxp3 CD4 CD25 dans le SNC chez les souris EAE (encéphalomyélite auto-immune, le modèle murin de la SEP (sclérose en plaques)) (106). L'ensemble de ces résultats indique que la mélatonine a peu d'effets sur les cellules Treg dans des situations normales (individus sains), qu'elle réduit le nombre de cellules Treg dans les situations immunosuppressives, qu'elle augmente le nombre de ces cellules dans les maladies inflammatoires.

La mélatonine module les réponses des cellules Th1, Th2, Th17, Treg (104,106). Elle exerce ses effets immunomodulateurs en stimulant le SI dans des conditions immunosuppressives et au contraire inhibe les réponses immunitaires exacerbées telles qu'on peut les voir dans les maladies inflammatoires ou auto-immunes pour tendre vers un état d'équilibre. Ainsi, dans les situations immunosuppressives, la mélatonine favorise les fonctions des cellules T effectrices et à l'inverse, dans les situations où les réponses immunitaires sont exacerbées, elle inhibe les réponses des cellules Th1 et/ou Th17 et améliore les réponses des cellules Treg (106). Ainsi, grâce à la modulation de ces réponses lymphocytaires T, la mélatonine exercerait des effets bénéfiques dans diverses maladies inflammatoires.

Il a été montré que la mélatonine peut inhiber les réponses Th1 mais promouvoir les réponses Th2. De cette manière, l'équilibre des cellules Th1/Th2 peut être rompu par la mélatonine (104).

#### Mélatonine et mémoire T (104)

La mélatonine peut réduire le nombre de cellules T mémoire effectrices (avec expression de CD44) et leur réponse pro-inflammatoire.

Enfin, dans l'immunité spécifique, la mélatonine peut également réguler les réponses des LcB (104).

#### VII.A.3.3- Mélatonine et NFκB (104-108)

Le facteur de transcription nucléaire kappa B (NFκB) peut réguler de nombreux gènes liés à la fonction immunitaire et à l'inflammation, et jouer un rôle important dans la physiologie et la pathologie. Il est impliqué dans de nombreux processus complexes de notre corps comme la réponse immunitaire, le développement du thymus, l'embryogénèse, l'inflammation, la réponse aiguë et la prolifération cellulaire. Dans le cadre de l'inflammation, l'activation de la voie de signalisation NFκB initie l'expression de gènes impliqués dans les réponses inflammatoires tels que ceux codant pour les cytokines pro-inflammatoires, les iNOS (oxyde nitrique synthase inducible), la COX-2 (cyclo-oxygénase de type 2) et les molécules d'adhésion. La mélatonine peut réprimer l'inflammation liée à NFκB en agissant sur ce dernier de plusieurs manières : elle peut diminuer le niveau d'expression de NFκB, elle pourrait perturber sa translocation nucléaire, elle pourrait bloquer son activité de liaison à l'ADN, elle pourrait augmenter le niveau cytosolique de IκB (un inhibiteur endogène

de NFκB). Il est rapporté que la mélatonine est capable d'inhiber la voie de signalisation NFκB à des concentrations pharmacologiques mais pas à des concentrations physiologiques.

#### VII.A.3.4- Mélatonine et autres voies liées à l'inflammation (104,105)

L'activation du TLR4 (récepteur toll de type 4), qui peut être induite par l'IFN-γ, stimule une autre voie pro-inflammatoire. Il a été démontré que la mélatonine peut inhiber TLR4 et ainsi inhiber l'expression des cytokines pro-inflammatoires TNF-α, IL-1β, IL-6 et IL-8 (105).

Le facteur Nrf2 (facteur nucléaire érythroïde 2) est un médiateur important des fonctions antioxydantes. Il a été démontré que la mélatonine régule son expression à la hausse dans le contexte d'actions anti-inflammatoires (104,105).

Comme nous l'avons vu en partie 1, la mélatonine est capable d'inhiber la COX-2 aboutissant ainsi à une diminution de la synthèse de médiateurs de l'inflammation (105).

Comme il l'a été également cité en partie 1, la mélatonine est capable d'inhiber la synthèse d'oxyde nitrique (NO) qui est un médiateur inflammatoire et oxydatif. Les cellules inflammatoires activées peuvent synthétiser du NO par l'iNOS et par des espèces réactives de l'oxygène. La mélatonine peut inhiber l'iNOS et piéger les espèces réactives de l'oxygène aboutissant ainsi à une diminution de la synthèse de NO (104,105).

#### VII.A.3.5- Effets modulateurs de la mélatonine observés dans le cadre des MAI

Le traitement à la mélatonine a été étudié dans plusieurs modèles animaux de MAI où un effet bénéfique a été observé dans un certain nombre de modèles. Il a ensuite été évalué dans des MAI cliniques (108). Des résultats d'études concernant l'utilisation de la mélatonine dans certaines de ces pathologies vont être présentés.

##### VII.A.3.5.1- Mécanismes sous-jacents à l'effet de la mélatonine sur les MAI

La mélatonine est capable d'agir sur plusieurs voies contribuant à la pathogénèse des MAI (104,106). Elle génère ses effets grâce à ses récepteurs membranaires MT1 et ses sites de liaison nucléaires ROR.

La mélatonine stimule la différenciation des LcT CD4<sup>+</sup> activés en cellules Tr1 (cellules lymphocytaires T régulatrices de type 1) via la voie de la kinase régulée par le signal extracellulaire, ERK ½ (kinase activée par phosphorylation suite à la stimulation des récepteurs membranaires MT1 par la mélatonine) et via le récepteur α orphelin lié à l'acide rétinoïque, ROR-α. Elle augmente la production d'IL-10 par ces LcT CD4<sup>+</sup> humains activés dans des conditions de polarisation Tr1. En effet, elle stimule le recrutement de son site de liaison nucléaire ROR-α vers le promoteur du gène codant pour l'IL-10, favorisant ainsi la transcription de ce gène et donc la synthèse d'IL-10.

La mélatonine inhibe la différenciation en cellules Th17 via l'inhibition de l'expression de ROR-γt et ROR-α induite par l'activation de la voie de signalisation d'ERK ½ et de C/EBPα. Concrètement, les facteurs ROR-γt et ROR-α favorisent la différenciation

des LcT CD4+ activés en Th17. D'une part, la mélatonine, en mobilisant directement ROR- $\alpha$ , rend ce dernier indisponible pour la différenciation en Th17 et d'autre part, la liaison de la mélatonine à son récepteur membranaire MT1 va provoquer la phosphorylation d'ERK  $\frac{1}{2}$  qui est alors activée et qui active à son tour C/EBP $\alpha$  (protéine CAAT/enhancer-binding protein  $\alpha$ ) laquelle va alors inhiber l'expression de REV-ERB $\alpha$ , qui normalement inhibe alors l'expression de NFIL3, un facteur de transcription qui supprime l'expression de ROR- $\alpha$  et ROR- $\gamma$ t. L'expression de NFIL3 n'étant plus inhibée, celui-ci supprime l'expression de ROR- $\alpha$  et ROR- $\gamma$ t, ce qui inhibe la différenciation en cellules Th17. L'inhibition de la différenciation en Th17 ainsi obtenue aboutit à une réduction de la production d'IL-17. De plus, la mélatonine réduit aussi la production d'IL-17 par les LcT CD4+ humains activés qui sont déjà dans des conditions de polarisation Th17.

La mélatonine régule à la hausse le nombre de cellules Treg.

La mélatonine régule à la baisse l'expression de l'ARNm des facteurs d'activation des LcB de la famille des TNF (BAFF) dans les cellules mononucléées de sang périphérique et régule ainsi à la baisse l'activation des LcB.

La mélatonine inhibe la voie de signalisation de NF $\kappa$ B, ce qui entraîne une diminution du TNF- $\alpha$  et de l'IL-1 $\beta$ .

La mélatonine favorise l'expression du gène *Nrf2* et de ses protéines Nrf2 (facteur nucléaire érythroïde 2) pour réduire les états oxydatifs et inflammatoires.

La mélatonine réduit le phénomène d'apoptose des cellules.

Ainsi, par ces mécanismes, la mélatonine atténuerait le développement de MAI et pourrait servir comme nouvelle thérapeutique potentielle dans le futur pour le traitement de ces maladies.

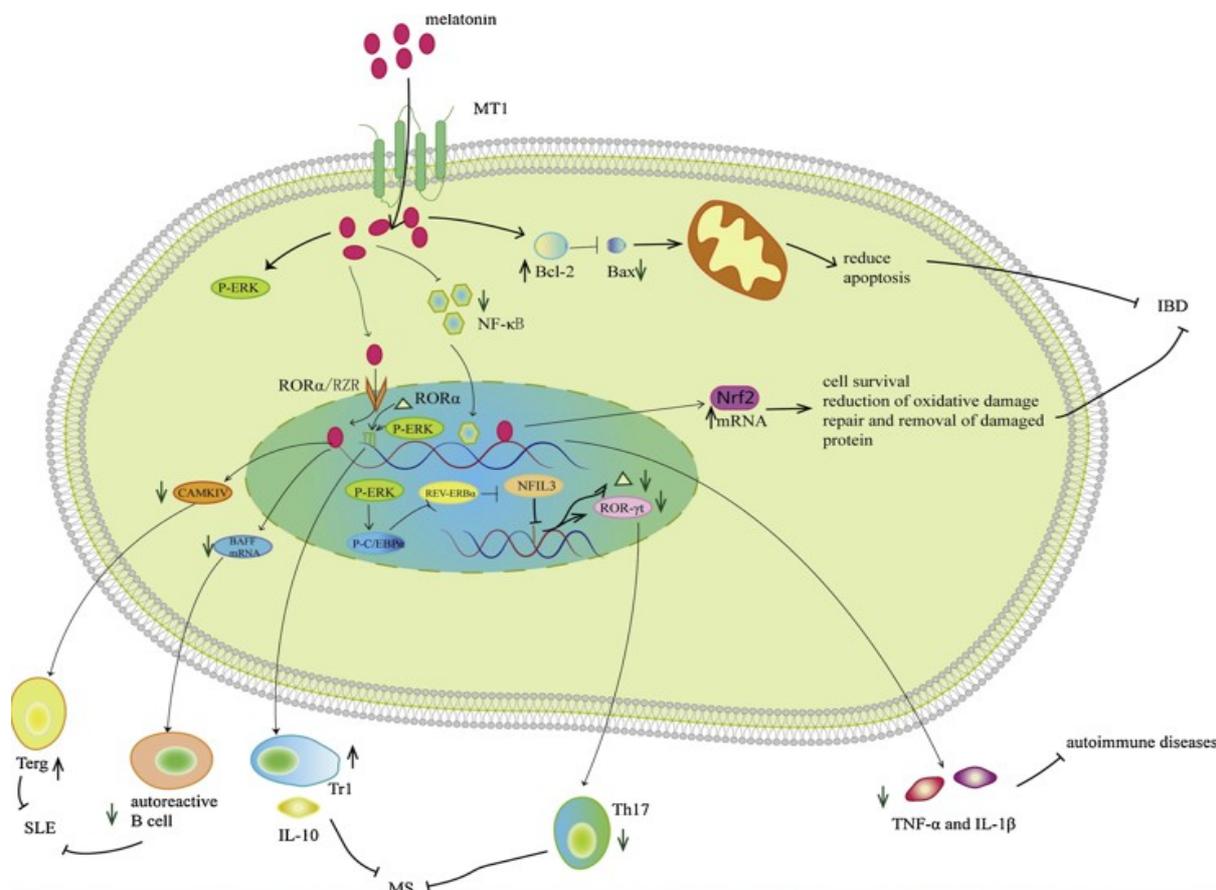


Figure 11 : Schéma des mécanismes d'action de la mélatonine dans les MAI (104)

### VII.A.3.5.2- Sclérose en plaques (SEP)

#### Pathogénèse de la SEP (104,106,108,116-119)

La SEP est une MAI. C'est une maladie chronique à médiation immunitaire du SNC caractérisée par la destruction de la gaine de myéline par les LcT autoréactifs et la dégénérescence axonale, ce qui entraîne une neuroinflammation et une neurodégénérescence. C'est la maladie inflammatoire démyélinisante du SNC la plus répandue chez les adultes humains.

La SEP est une maladie qui provoque des déficits moteurs, sensoriels et cognitifs. Les symptômes peuvent être très variés et les plus courants sont : déficience visuelle, fatigue extrême, spasmes, dysfonctionnement vésical, paresthésie, dysesthésie, diplopie, ataxie, vertige, névralgie du trijumeau et névrite optique. Des comorbidités peuvent être associées à cette pathologie comme l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil. Ainsi, la SEP altère le fonctionnement physique, cognitif, émotionnel et social.

Les caractéristiques physiopathologiques de la SEP sont les suivantes : inflammation qui se produit dans les zones de substance blanche du SNC, démyélinisation et cicatrisation gliale qui se produit de manière focale ou diffuse dans toute la matière cérébrale grise et blanche et la moelle épinière. La démyélinisation se propage par le SNC et peut varier en termes de répartition, de modèle et de taille. Ces lésions sont liées à un dérèglement immuno-médié de la BHE facilitant l'entrée des cellules inflammatoires activées dans le cerveau et la colonne vertébrale comme nous le verrons par la suite.

Il existe 4 types de SEP mais une forme principale de la maladie prédomine, il s'agit de la SEP rémittente récurrente (SEP-RR) qui touche 85% des patients atteints de SEP. Dans les 4 types de SEP, il y a une neurodégénérescence et une inflammation, la SEP-RR se caractérise par une poussée neuroinflammatoire entraînant l'apparition de symptômes alternant avec une période de rémission clinique associée à une récupération partielle ou totale des déficits neurologiques.

La SEP se manifeste généralement entre 20 et 40 ans. Elle est la cause la plus fréquente d'invalidité non traumatique chez les jeunes adultes âgés de 20 à 30 ans.

Cette maladie touche 2,5 millions de personnes dans le monde, avec une proportion plus élevée de femmes atteintes que d'hommes puisqu'en 2020, il a été estimé que le ratio était de 3 femmes atteintes pour 1 homme. Cette statistique a longtemps laissé penser que les hormones sexuelles pourraient intervenir dans la pathogénèse de la SEP mais aujourd'hui il y a une controverse sur le rôle joué par les oestrogènes dans l'activité clinique de la SEP chez les femmes. La prévalence féminine de la SEP pourrait être expliquée par le fait que les femmes ont un SI plus robuste que celui des hommes. La SEP apparaît plus tôt chez les femmes que chez les hommes bien que le sexe masculin donne un résultat clinique moins bon et une plus grande accumulation d'incapacités. La prévalence varie de 60 à 200 cas pour 100000 habitants en Europe du Nord et en Amérique du Nord à 6 à 20 cas pour 100000 habitants dans les zones à faible risque.

La génétique est le facteur principal lié au développement de la SEP. Le locus génétique du principal complexe d'histocompatibilité se trouve sur le chromosome 6 et semble être un bon candidat pour déterminer la susceptibilité à développer la SEP. L'allèle HLA-DRB1\*15:01 présente le risque le plus élevé de développer la SEP, il est associé à un risque 6 fois plus élevé de contracter la maladie chez les porteurs homozygotes.

Les profils géographiques de prévalence de la maladie font ressortir qu'un facteur environnemental géographique joue un rôle important, il s'agit de la latitude de résidence. En effet, une prévalence plus élevée est observée dans les pays à latitude élevée. Ce critère constitue donc un facteur de risque pour le développement et la progression de la SEP.

Un autre facteur de risque de souffrir de SEP est la contraction de certaines infections virales. Ainsi, l'infection par le virus d'Epstein-Barr est l'un des facteurs de risque les plus importants de développer la maladie. D'autres infections virales comme l'infection par le virus de l'herpès humain 6 et par certains membres de la famille des coronavirus jouent également un rôle favorisant.

L'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) est le modèle animal le plus fréquemment utilisé de la SEP en raison de ses similitudes cliniques et histopathologiques avec la SEP.

En ce qui concerne les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la SEP,

- la présence définitive d'un stress oxydatif a été démontrée. Celui-ci joue un rôle majeur dans la pathogénèse de la SEP et de l'EAE. Il agit comme médiateur de la démyélinisation, des lésions axonales et de la neurodégénérescence. Les patients atteints de SEP présentent à la fois des niveaux élevés de biomarqueurs de stress oxydatif (protéines carbonylées, produits de peroxydation lipidique, oxyde nitrique, malondialdéhyde) et une altération de l'homeostasie du glutathion aboutissant à une carence globale en antioxydants et notamment le glutathion réduit qui est le principal antioxydant cérébral et qui joue un rôle clé dans la détoxification des espèces réactives. Cette altération de l'homéostasie du glutathion se traduit par une augmentation du glutathion total et du glutathion oxydé versus une baisse de la glutathion peroxydase, une baisse du glutathion réduit et une baisse du rapport glutathion réduit/glutathion oxydé. Enfin, le stress oxydatif provoque un dysfonctionnement mitochondrial entraînant une inefficacité de la phosphorylation oxydative et une inhibition de SIRT 3.

- les cellules immunitaires innées et adaptatives sont associées à la pathogénèse de la SEP. Les LcT médient des processus inflammatoires conduisant également à la démyélinisation et à des lésions axonales. En effet, des lymphocytes T effecteurs autoréactifs Th1 et Th17 jouent un rôle essentiel dans l'initiation du processus auto-immun. Leur réaction est dirigée à l'encontre de protéines présentes dans les membranes myélinisées du SNC. La pathogénèse de la SEP est déclenchée par l'infiltration de ces LcT autoréactifs dans le SNC. A ce niveau, ils reconnaissent l'auto-antigène dont ils sont spécifiques et produisent des cytokines pro-inflammatoires : IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-22, ce qui entraîne une réaction inflammatoire qui attaque les gaines de myéline. Après la réaction inflammatoire, la perméabilité de la BHE est augmentée par l'action de la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9) et d'autres cellules immunitaires sont alors recrutées comme les macrophages, les monocytes et les LcB, ce qui va encore majorer la réaction inflammatoire. Par exemple, les macrophages produisent des cytokines inflammatoires sous la stimulation des Th1 et Th17. L'augmentation importante des cytokines pro-inflammatoires induit une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote (RNS), lesquels sont également produits directement par les macrophages. Les ROS et les RNS, extrêmement instables et ayant une grande capacité oxydative, sont des médiateurs de la démyélinisation et des lésions axonales.

- de plus, les ROS activent NF $\kappa$ B dans plusieurs types de cellules du SNC. Ce

facteur activé entraîne la régulation positive de l'expression des facteurs impliqués dans la pathogénèse de la SEP, notamment le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\alpha$ , l'oxyde nitrique synthase inducible (iNOS productrice de NO) et la molécule d'adhésion aux cellules vasculaires 1 (VCAM-1). En outre, NF $\kappa$ B activé provoque lui aussi une augmentation de l'inflammation et de la démyélinisation. Enfin, l'activation persistante de NF $\kappa$ B entraîne aussi la dérégulation du facteur de transcription Nrf2 qui est le principal régulateur des mécanismes de protection antioxydante et dont la transactivation est induite en présence de ROS et de RNS. Ainsi, dans la SEP, il y a un déficit en Nrf2 et des capacités antioxydantes qui lui sont associées.

- en 2021, il a été observé que l'inflammasome NLRP3 joue un rôle important dans la SEP. Son activation est induite par l'activation de NF $\kappa$ B et de la pro-caspase 1. Lorsque NLRP3 est actif, il provoque une activation protéolytique de la caspase 1, ce qui permet la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$  et IL-18 et régule la réponse des cellules Th1 et Th17.

#### Relation entre la mélatonine et la SEP (104,108,114-117)

Une relation entre la mélatonine et la SEP a été mise en évidence dans différentes études.

Des études de 2013 ont rapporté que les troubles inflammatoires systémiques peuvent supprimer la production nocturne de mélatonine, perturbant ainsi le rythme circadien. Ces études ont aussi mentionné que, dans la SEP, l'augmentation importante des cytokines pro-inflammatoires sériques et des cellules immunitaires circulantes anormales peut ainsi altérer la production de mélatonine pinéale (115).

En 2010, une étude menée par Bross et al avait rapporté que la perturbation du sommeil est une plainte fréquente chez les patients atteints de SEP et qu'elle contribue à la fatigue diurne (108).

En 2012, Melamund et al ont constaté qu'il y avait une proportion inférieure à la normale de l'excrétion urinaire nocturne de 6-sulfatoxymélatonine chez les patients atteints de SEP naïfs de traitement, suggérant ainsi que chez ces derniers la production endogène de mélatonine est affaiblie. En effet, chez ces sujets, le taux de 6-sulfatoxymélatonine excrétée dans les urines la nuit n'atteignait que seulement 39% du taux de 6-sulfatoxymélatonine excrétée la nuit chez les sujets témoins. Cette proportion a rejoint les niveaux des sujets témoins après un traitement par interféron bêta en association avec une légère amélioration de la fatigue (108,115,116). Dans le même ordre d'idée, en 2015, une étude menée par Damasceno et al a constaté que 72,7% des patients atteints de SEP-RR présentaient une proportion plus faible de l'excrétion urinaire en 6-sulfatoxymélatonine la nuit et que ces personnes avaient des scores d'invalidité et de fatigue plus élevés. De plus, cette proportion plus faible de l'excrétion urinaire nocturne en 6-sulfatoxymélatonine a été associée à des rechutes fréquentes au cours des 12 mois précédents, suggérant que la perturbation du rythme circadien peut être liée à une maladie plus agressive et/ou à des caractéristiques inflammatoires plus importantes. Dans cette étude, l'excrétion urinaire nocturne en 6-sulfatoxymélatonine chez les patients atteints de SEP traités par interféron bêta était significativement inférieure à celle des sujets témoins (115).

En 2014, une étude menée par Bahamonde et al a montré que chez les patients atteints de SEP, le traitement au natalizumab augmentait les concentrations sériques de mélatonine, augmentait les niveaux des antioxydants, réduisait les niveaux des biomarqueurs du stress oxydatif et favorisait une stabilité de la progression de la maladie (104,115,117).

Alvarez-Sanchez et al avaient montré en 2017 chez les patients atteints de SEP, une diminution de la sécrétion nocturne plasmatique de mélatonine en corrélation avec la gravité de la maladie mais aussi avec des symptômes tels que la fatigue, l'insomnie ou la dépression. En 2015, le même groupe avait déjà montré une diminution de l'excrétion urinaire nocturne de 6-sulfatoxymélatonine chez les patients atteints de SEP (117).

En 2018, une étude menée par Ghareghani et al a, elle aussi, montré que les taux de mélatonine plasmatiques et les taux urinaires de 6-sulfatoxymélatonine sont diminués chez les patients atteints de SEP par rapport aux sujets témoins sains (104).

En 2011, une étude de Hedstrom et al avait rapporté que le travail posté (comme nous l'avons déjà vu, une situation entraînant des rythmes circadiens perturbés, une perturbation de la sécrétion de mélatonine et une restriction de sommeil) à un jeune âge est associé à un risque accru de SEP (108,116).

En 2015, Farez et al ont observé une relation entre la sécrétion de mélatonine et la saisonnalité des poussées de SEP (114). D'après des observations épidémiologiques, ils ont rapporté que les niveaux plasmatiques de mélatonine sont négativement corrélés à l'activité de la SEP chez l'homme. En effet, les niveaux de sécrétion plasmatique de mélatonine culminent en automne-hiver car c'est la période de l'année où la scotopériode est majoritaire. A l'inverse, les niveaux de sécrétion plasmatique de mélatonine sont les plus bas au printemps-été car c'est la période de l'année où la scotopériode est minoritaire. Or d'après leurs observations, ces auteurs ont rapporté que les symptômes de la SEP sont plus susceptibles de se produire au printemps-été qu'en automne-hiver, ce qui suggère donc bien une corrélation inverse entre les niveaux de sécrétion plasmatique de mélatonine et l'activité clinique de la SEP chez l'homme. Une autre étude portant sur un groupe de 139 patients atteints de SEP-RR a observé une amélioration significative des symptômes de la maladie chez ces patients au cours de l'automne et de l'hiver et parmi toute une variété de facteurs explorés, le seul facteur qui était systématiquement associé à la gravité des symptômes de la SEP était la mélatonine (117). Cette incidence plus élevée des symptômes de SEP au printemps et en été a été rapportée dans différentes études. Par exemple, une méta-analyse de 2000 rapporte que les débuts de la névrite optique monosymptomatique (première manifestation clinique de la SEP dans 20 à 30% des cas et dans ses exacerbations) présentent des fréquences plus élevées au printemps et plus faibles en hiver (117). De même, en 2014, il a été montré que l'apparition de la rechute de SEP suivait un schéma annuel cyclique avec des pics au début du printemps (117).

Mécanismes d'action immunomodulateur et anti-inflammatoire de la mélatonine dans la SEP (114,117,119)

L'administration de mélatonine va être capable d'agir sur les différents mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la SEP. Elle va être capable :

- d'inhiber la voie de signalisation NFκB (comme nous l'avons vu page 105), ce qui entraîne une réduction de la synthèse des médiateurs inflammatoires et donc de l'inflammation (117).

- de contrecarrer et d'inhiber les effets de l'inflammasome NLRP3 lequel a été identifié en 2015 comme une cible moléculaire de la mélatonine (117).

- d'agir sur l'expression de molécules d'adhésion cellulaire. Comme nous l'avons vu, au cours de la SEP, il y a une augmentation de la production des molécules d'adhésion ICAM-1 (molécule d'adhésion intercellulaire 1) et VCAM-1 (molécule d'adhésion aux cellules vasculaires 1) qui favorisent l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales. Il a été rapporté qu'un déficit en mélatonine a été associé à une augmentation des niveaux de ces molécules ainsi que de MMP-9. En 2001 et 2014, il a été montré au cours d'études que l'administration de mélatonine à des animaux souffrant d'EAE a entraîné une diminution des taux d'ICAM-1. Une étude de 2021 a montré que la mélatonine est capable de réduire les niveaux d'ICAM-1 par la voie de signalisation ROR- $\alpha$ /miR-223/STAT-3, une voie impliquée dans la régulation d'ICAM-1. Dans celle-ci, via ROR- $\alpha$ , la mélatonine pourrait induire l'expression de miR-223 laquelle entraîne une inhibition de l'expression de STAT-3, ce qui entraîne l'inhibition de l'expression d'ICAM-1, ce qui inhibe l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales (117).

- de moduler la réponse lymphocytaire T en affectant la différenciation et la fonction des LcT effecteurs et régulateurs in vivo et in vitro dans le cadre de la SEP (114,117). Une étude de 2018 a montré qu'elle était capable de réduire le nombre d'infiltrats inflammatoires dans le SNC dans le modèle EAE (117). En 2015, Alvarez-Sanchez et al rapportent que la mélatonine réduit les réponses Th1 et Th17 centrales et périphériques et augmente les niveaux de LcT régulateurs Tr1, ce qui augmente la sécrétion d'IL-10 dans le modèle EAE (117,119). Ces mêmes auteurs ont réalisé en 2017 une étude chez des patients atteints de SEP-RR dans laquelle l'administration de mélatonine a diminué les réponses Th1 et Th22 mais n'a pas affecté les réponses Th17 et Tr1 (117). Pour ce qui est des mécanismes, comme nous l'avons vu en page 106, la mélatonine stimule la différenciation des LcT CD4 activés en cellules Tr1 via la voie ERK  $\frac{1}{2}$  et via ROR- $\alpha$ . La mélatonine inhibe la différenciation en cellules Th17 via la voie ERK  $\frac{1}{2}$   $\rightarrow$  C/EBP $\alpha$   $\rightarrow$  REV-ERB $\alpha$   $\rightarrow$  NFIL3  $\rightarrow$  ROR- $\alpha$  et ROR- $\gamma$ t aboutissant à la suppression de l'expression de ROR- $\alpha$  et ROR- $\gamma$ t (lesquels favorisent la différenciation des LcT CD4 activés en Th17), ce qui inhibe la différenciation en cellules Th17.

- d'agir sur la production cytokinique observée dans la SEP. Dans les lésions de SEP, divers types de cytokines pro-inflammatoires sont présents comme l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  produits par les cellules Th1, l'IL-17 produite par les cellules Th17 et l'IL-22 produite par les cellules Th22. Le TNF- $\alpha$  est l'un des facteurs inflammatoires les plus importants, il joue un rôle essentiel dans les dommages causés aux oligodendrocytes et à la myéline. Son taux dans le sérum et le liquide céphalorachidien est associé à l'évolution de la maladie. L'IL-17 et l'IL-22 sont impliquées dans l'altération de la BHE et le recrutement des LcT CD4 activés et des neutrophiles dans le SNC. L'IFN- $\gamma$  est, quant à lui, responsable du recrutement des macrophages. L'IL-1 est également présente dans la SEP, il a été observé que son taux augmentait considérablement après une lésion (117).

Plusieurs études ont confirmé l'effet de la mélatonine sur les cytokines pro-inflammatoires dans la SEP. Il a été observé qu'elle était capable de réduire leur production, en particulier celle du TNF- $\alpha$ , de l'IL-1 $\beta$  et de l'IFN- $\gamma$ . Elle est aussi capable d'augmenter les taux de cytokines anti-inflammatoires comme pour l'IL-10 et pour l'IL-4. En 2020, des auteurs ont montré dans leur étude que les niveaux de mélatonine sont associés à une augmentation de l'IFN- $\beta$ , ce qui est bénéfique contre les rechutes dans la SEP (117).

- de réduire le stress oxydatif présent dans la SEP. Comme nous l'avons vu plus haut, dans la SEP, l'augmentation importante des cytokines pro-inflammatoires après l'infiltration des Lc et des macrophages dans le SNC augmente la génération de ROS et de RNS, ce qui produit un stress oxydatif et favorise encore plus l'inflammation. Ainsi, la mélatonine, en étant capable de réduire la production des cytokines pro-inflammatoires (paragraphe précédent) va mécaniquement réduire le stress oxydatif. Conformément à ce qui a été décrit dans le paragraphe décrivant les activités antioxydantes de la mélatonine (cf pages 78 à 80), la mélatonine est un puissant antioxydant qui va réduire le stress oxydatif de plusieurs manières : piégeage direct des RL, inhibition de la NOS, de la iNOS, de la COX-2 et stimulation des défenses antioxydantes de l'organisme qui vont faire l'objet de paragraphes dédiés ci-dessous. Par l'ensemble de ces mécanismes, la mélatonine va permettre de réduire les dommages macromoléculaires dans tous les organes, de réduire les principaux biomarqueurs du stress oxydatif que sont les produits de peroxydation lipidique, les protéines carbonylées, l'oxyde nitrique et le malondialdéhyde et de réduire les dommages oxydatifs de l'ADN (117). La capacité antioxydante de la mélatonine a été démontrée dans le modèle EAE et dans la SEP chez l'homme.

- d'améliorer et de rétablir la capacité antioxydante dépendante de Nrf2 qui avait été dérégulée par l'activation persistante de NFκB, réduisant ainsi le stress oxydatif (117).

- d'avoir un rôle protecteur sur le dysfonctionnement mitochondrial observé dans la SEP (117). Comme nous l'avons vu plus haut, dans la SEP, le stress oxydatif entraîne un dysfonctionnement mitochondrial conduisant à une phosphorylation oxydative qui devient inefficace, ce qui augmente la production de ROS aboutissant à un cercle vicieux entre dysfonctionnement mitochondrial et stress oxydatif, ce qui pourrait contribuer à l'apparition et à la progression des lésions de la maladie. Des études ont constaté que l'administration de mélatonine augmentait la phosphorylation oxydative et optimisait la fonction mitochondriale. Comme il l'a été mentionné plus haut, dans la SEP, le stress oxydatif entraîne une baisse des niveaux de sirtuine 3 (SIRT3) laquelle est la principale désacétylase mitochondriale, responsable du maintien de l'homéostasie et de la modulation de la production de ROS. Diverses études ont constaté que le traitement à la mélatonine peut augmenter et activer SIRT3. En plus de ces 2 actions citées, la mélatonine est capable de stabiliser la membrane mitochondriale interne, d'améliorer l'activité de la chaîne de transport d'électrons, de réduire la consommation d'oxygène, d'inhiber la NOS, de rétablir l'homéostasie calcique mitochondriale et de restaurer les niveaux d'ADN mitochondriaux.

- d'agir de manière bénéfique sur le cycle d'oxydoréduction du glutathion. Différentes études ont montré que la mélatonine améliore les systèmes de défense antioxydants en stimulant l'activité des enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase, la catalase et le cycle d'oxydoréduction du glutathion. Par exemple, en 2020, une étude a rapporté que la mélatonine, par son rôle d'agent antioxydant, a augmenté significativement les niveaux de catalase, de superoxyde dismutase, de glutathion peroxydase et de glutathion réduit et a diminué le niveau de malondialdéhyde au cours de la phase de démyélinisation chez les souris atteintes de SEP induite par la cuprizone. Dans une étude de 2022, il a été montré que la mélatonine a diminué le glutathion oxydé et a augmenté le glutathion réduit, la

glutathion peroxydase et le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé dans le sang et dans tous les organes étudiés (cerveau, moelle épinière, coeur, foie, reins, intestin grêle et gros intestin) chez les souris présentant une EAE induite (117).

Quelques résultats d'études concernant les effets de l'administration de mélatonine dans l'EAE (104,105,108,116-119)

Peu d'études ont rapporté un rôle néfaste de la mélatonine dans l'EAE.

Par exemple, en 1997, Constantinescu et al ont conclu que la mélatonine pourrait exacerber l'auto-immunité, suggérant que l'inhibition de la mélatonine pourrait empêcher la démyélinisation (117). En effet, dans leur étude, l'utilisation de luzindole (antagoniste des récepteurs de la mélatonine) entraînait l'inhibition des effets immunostimulants de la mélatonine et empêchait l'apparition de l'EAE (108).

En 2017, Ghareghani et al ont constaté un impact négatif de la mélatonine sur la récupération de l'EAE chez les jeunes rats en améliorant la production d'IFN- $\gamma$ , le rapport des cellules Th1/Th2 et l'activation des astrocytes, ce qui peut retarder le processus de remyélinisation, concluant que l'âge joue un rôle important dans le traitement par la mélatonine (105,117).

La grande majorité des études traitant des effets de la mélatonine dans l'EAE ont rapporté un rôle bénéfique de la neurohormone. Quelques exemples vont être présentés.

En 2001, Kang et al ont étudié l'effet préventif de la mélatonine dans l'EAE. Ils ont constaté qu'un traitement à la mélatonine à la dose de 5 mg/kg/jour pendant 15 jours inhibait l'apparition de la maladie et réduisait la sévérité des signes cliniques. Cet effet protecteur résultait de la suppression de l'expression de la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1) dans la moelle épinière (108,116).

Dans une étude publiée en 2016, Chen et al (116) ont étudié l'effet thérapeutique de la mélatonine dans l'EAE. Ils ont traité des souris expérimentales C57BL/6 avec de la mélatonine les jours 9, 11 et 13 après induction de l'EAE. Chaque souris a reçu une injection sous-cutanée de mélatonine à raison de 200 mg/kg. Les résultats ont montré que les souris traitées à la mélatonine ont présenté une amélioration de la sévérité clinique de leur EAE par rapport aux souris témoins. Le nombre de leucocytes infiltrant le SNC était significativement plus faible dans le groupe de souris traitées à la mélatonine par rapport au groupe témoin. Ainsi, le traitement à la mélatonine à forte dose a considérablement réduit la gravité de l'EAE. La réponse proliférative des LcT autoréactifs a été significativement inhibée après la stimulation spécifique de l'antigène des splénocytes de souris EAE traitées à la mélatonine par rapport aux souris témoins. Il n'y a pas eu de différences significatives dans les populations de LcT CD4 et CD8 spléniques entre les souris traitées à la mélatonine et les souris témoins, en revanche le nombre de LcB a été réduit dans le groupe traité à la mélatonine. Un pourcentage plus faible de cellules Th17 encéphalitogènes a été détecté dans le SNC des souris traitées à la mélatonine par rapport aux souris témoins, démontrant que la suppression de la réponse Th17 in situ est un effet immunomodulateur adaptatif majeur de la mélatonine sur l'EAE. Cet effet pourrait être dû à l'inhibition de la migration des cellules inflammatoires Th17 dans le SNC ou

à la répression de la prolifération des cellules Th17 dans le SNC suite au traitement par la mélatonine. L'expression de l'IFN- $\gamma$  et de l'IL-4 ont été réduites dans la moelle épinière des souris traitées à la mélatonine par rapport aux souris témoins. L'expression de l'IL-17 a été significativement réduite dans tous les organes du SNC (cerveau et moelle épinière) des souris traitées à la mélatonine par rapport aux souris témoins. L'expression de l'IL-10 a été augmentée dans la rate des souris traitées à la mélatonine par rapport aux souris témoins. Cette hausse provenait des Treg qui, bien que leur pourcentage fut identique dans la rate des deux groupes d'animaux, ont régulé à la hausse leur production d'IL-10 en réponse à l'administration de mélatonine. Ce phénomène est dû au fait que la mélatonine ait induit une augmentation significative de la sécrétion d'IL-27 dans les cellules dendritiques spléniques, laquelle joue un rôle dominant dans la génération de LcT producteurs d'IL-10. En revanche, la production d'IL-10 n'a pas été modifiée dans le SNC. L'expression de l'IL-6 et des chimiokines pro-inflammatoires CCL9 et CCL20 (une chimiokine essentielle à la migration des cellules Th17) ont été significativement réduites dans le SNC des souris traitées à la mélatonine par rapport aux souris témoins, ainsi la diminution de l'infiltration leucocytaire dans le SNC peut résulter de la suppression médiée par la mélatonine de la production de ces chimiokines dans le SNC, et notamment une inhibition de l'infiltration des cellules Th17 dans le SNC par baisse de la production de CCL20 à ce niveau. Dans cette étude, les auteurs ont utilisé de la mélatonine à forte dose (200 mg/kg), ce qui a réduit significativement la gravité de l'EAE. Par contre, un traitement à la mélatonine à faible dose (20 mg/kg) n'a eu aucun effet sur la sévérité clinique de l'EAE. Les auteurs suggèrent alors que la mélatonine peut être considérée comme un traitement supplémentaire mais pas comme l'agent thérapeutique clé de la SEP. La conclusion finale de leur étude étant que, d'après eux, l'utilisation de la mélatonine dans les MAI du SNC humain telle la SEP est justifiée.

Dans une étude publiée en 2019 portant sur un modèle murin d'EAE explorant l'effet de la mélatonine sur le métabolisme des oligodendrocytes, Ghareghani et al ont constaté que la mélatonine augmentait les niveaux de protéines de myéline et la remyélinisation (104,117).

Plusieurs études ont rapporté que la mélatonine stimule le neurodéveloppement dans le cerveau adulte et notamment, qu'elle incite la neurogénèse et la dendritogénèse à réparer la perte de circuits causée par les RL (119).

Dans une étude publiée en 2022, Ortiz et al (119) ont évalué les propriétés thérapeutiques de la mélatonine seule ou en association avec l'interféron  $\beta$ -1b (IFN $\beta$ -1b) ou l'acétate de glatiramère (AG) sur l'EAE. Pour cela, l'EAE a été induite chez des rats. Dans cette étude, la mélatonine a été utilisée à la dose de 20 mg/kg/jour, la première injection de mélatonine étant réalisée par voie intrapéritonéale à 8 heures le matin, 1 heure après l'induction de l'EAE. Les rats EAE traités avec la mélatonine seule ou en association avec l'AG et l'IFN $\beta$ -1b ont développé un taux de progression de la maladie plus faible, et le moment d'apparition a été significativement retardé par rapport au groupe témoin. Les traitements utilisant l'AG et l'IFN $\beta$ -1b, seuls ou en association avec la mélatonine, ont également montré une diminution des symptômes cliniques mais leur effet a été inférieur à celui observé avec l'administration de mélatonine seule. Les rats EAE ont été euthanasiés au dixième jour après l'immunisation contre l'agent inducteur d'EAE. Leur cerveau a été immédiatement excisé et traité pour mesurer les marqueurs de

stress oxydatif et la fluidité de la membrane (sachant que l'EAE provoque une hyperfluidification des membranes cellulaires dans le cortex moteur et le mésencéphale). Les taux plasmatiques des cytokines pro-inflammatoires ont été mesurés. Les résultats furent que la mélatonine, seule ou en association avec l'AG et l'IFN $\beta$ -1b, a inhibé le processus pathologique de l'EAE, a inhibé la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), a diminué significativement les marqueurs de stress oxydatif (nitrite-nitrate et produits de peroxydation lipidique) et a préservé la fluidité membranaire dans le cortex moteur, le mésencéphale et la moelle épinière. L'administration de mélatonine a amélioré les lésions du SNC à médiation immunitaire, retardant l'apparition et la progression de la maladie. En effet, le score maximal de la maladie et le score de l'indice cumulatif ont été réduits de manière significative chez les rats EAE traités avec la mélatonine seule ou en association avec l'AG et l'IFN $\beta$ -1b. Les effets de la mélatonine sur les marqueurs du stress oxydatif et les cytokines pro-inflammatoires étaient comparables à ceux de l'AG et de l'IFN $\beta$ -1b. Les auteurs concluent des données obtenues de leur étude que la mélatonine avait un rôle protecteur dans l'EAE, notamment du fait de ses effets anti-inflammatoires et antioxydants et qu'à l'avenir elle pourrait être utilisée comme traitement thérapeutique adjuvant de la SEP.

Dans une étude publiée en 2023, Alvarez et al (118) ont évalué l'effet du traitement combiné par mélatonine et méthylprednisolone sur la neuroinflammation associée au développement de l'EAE. En effet, selon les auteurs, le traitement de première intention des poussées de SEP-RR consiste en une dose élevée de méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse pendant 3 à 5 jours consécutifs avec des effets indésirables importants. L'EAE a été induite chez des souris femelles C57BL/6N de 8 semaines, la mélatonine a été administrée quotidiennement à la dose de 80 mg/kg/jour par voie intrapéritonéale, la méthylprednisolone a été administrée par voie intrapéritonéale pendant 5 jours consécutifs à compter de l'apparition des symptômes. Le profil des cellules immunitaires infiltrées a été évalué après avoir isolé les cellules mononucléées du SNC (cerveau et moelle épinière) des animaux au jour 15 après l'induction de la maladie, ce jour représentant le pic de cette dernière. Les résultats ont montré que le traitement combiné par mélatonine et méthylprednisolone a réduit de manière synergique la sévérité de l'EAE en empêchant l'accès des cellules immuno-infiltrantes dans le SNC et en modifiant la composition cellulaire des cellules infiltrées. Le traitement combiné a modulé l'équilibre Th1/Treg existant en faveur des cellules Treg, il a réduit la réponse effectrice, il a augmenté la population de CD8 régulateurs et a modulé la réponse des LcB vers les fonctions suppressives. Il s'est également avéré que le traitement à la mélatonine dès l'apparition des signes cliniques a amélioré l'incapacité des animaux lors d'une rechute ultérieure. Cette étude montre une nouvelle fois les effets anti-inflammatoires de la mélatonine sur l'EAE.

Pour conclure, le lien entre mélatonine et SEP a été clairement établi. Les très nombreuses études sur le modèle EAE ont permis de mettre en évidence les bénéfices thérapeutiques et les mécanismes d'action de la mélatonine sur l'EAE. Il a été confirmé que la mélatonine peut exercer des effets bénéfiques sur certains symptômes de la SEP, améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Par exemple, Chen et al ont prouvé en 2020 qu'une supplémentation en mélatonine contribue à atténuer les déséquilibres cognitifs et moteurs engendrés par la maladie. Certains

auteurs, comme Gunata et al en 2020, émettent l'hypothèse que la mélatonine pourrait avoir non seulement un effet thérapeutique mais aussi un effet prophylactique sur cette maladie. Aux vues des données qui viennent d'être présentées, la mélatonine pourrait exercer un effet bénéfique chez les personnes souffrant de SEP, ce qui en fait un candidat prometteur pour le traitement de cette maladie. Il ne serait pas étonnant que dans le futur cette neurohormone puisse être utilisée comme traitement adjuvant dans les traitements de la SEP. D'autres études humaines sont cependant nécessaires pour confirmer les avantages du traitement et pour déterminer une posologie usuelle en mélatonine dans le cadre du traitement des personnes atteintes de SEP. Ainsi, la recommandation de l'ANSES notifiant de ne pas utiliser de compléments alimentaires à base de mélatonine chez les personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes ne paraît pas justifiée dans le cas de la SEP, ce serait même plutôt le contraire.

#### VII.A.3.5.3- Lupus érythémateux disséminé (LED)

##### Pathogénèse du LED (104,106,108)

Le LED est une MAI caractérisée par une multitude de dépôts de complexes immunitaires, la production d'auto-anticorps et l'activation du complément qui causent des lésions tissulaires et organiques. Cette maladie peut se manifester à tout âge, chez les hommes comme chez les femmes bien que les femmes soient plus fréquemment touchées que les hommes. Le LED se caractérise par une surproduction d'une variété d'auto-anticorps antinucléaires. Les symptômes les plus courants incluent une éruption cutanée malaire en « papillon », une photosensibilité, une néphrite et de l'arthrite.

La pathogénèse du LED implique l'activation de LcT autoréactifs qui vont ensuite initier une hyperactivité des LcB qui va alors conduire à une hypergammaglobulinémie polyclonale et à un dépôt de complexe immunitaire. Bien que le LED soit toujours considéré comme une maladie à dominante Th1, les réponses immunitaires Th1 ou Th2 peuvent être élevées dans cette maladie. Chez les patients atteints de LED, les taux de cytokines Th1 comme l'IL-2 et l'IFN- $\gamma$  et les taux de cytokines Th2 (principalement l'IL-4) peuvent en effet être augmentés. Les cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$  et IL-6 contribuent également à la maladie et il a été aussi démontré que l'axe IL-23/Th17 avait une importance dans la pathogénèse du LED.

##### Effets de l'administration de mélatonine dans le LED (104,105,106,108)

Un modèle de souris expérimental est largement accepté comme modèle précieux pour l'étude du LED humain. Ces souris, appelées Mrl/Mpj-Faslpr, développent spontanément une MAI similaire au LED humain, y compris une lymphadénopathie, une inflammation des différents tissus et la production d'auto-anticorps (106). Dans ce modèle murin, le déficit en IL-10 exacerbe le développement de la maladie, y compris une réduction du taux de survie, une gravité accrue de la glomérulonéphrite et des lésions cutanées, une production accrue d'anticorps IgG2a/2b pathogènes et une population accrue de LcT producteurs d'IFN- $\gamma$  (108). Ceci suggère alors un rôle protecteur de l'IL-10 dans le LED, ainsi, l'effet de la mélatonine sur l'augmentation de la production d'IL-10 peut être bénéfique pour la prévention ou le traitement du LED.

Dans une étude de 2006 sur ce modèle animal de souris, Jimenez-Caliani et al ont observé que l'administration de mélatonine (à la dose de 30 mg/kg dans l'eau potable pendant un mois) atténuait les anomalies glomérulaires, les lésions artéritiques et l'inflammation interstitielle. Ce traitement diminuait aussi les taux sériques totaux d'IgM, d'IgG, d'anticorps anti-ADN et des cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  et augmentait la production d'IL-10 chez les souris femelles mais avait un effet inverse chez les mâles (104,106,108). Chez les souris mâles, le traitement à la mélatonine a déplacé la réponse immunitaire Th2 vers un profil Th1, ce qui a alors entraîné des niveaux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires et d'auto-anticorps (108). Il a alors été supposé que cet effet de la mélatonine dépendant du sexe pouvait être dû à la modulation des hormones sexuelles. Les données indiquaient que l'administration de mélatonine avait un effet dichotomique dépendant du sexe dans ce modèle de souris Mrl/Mpj-Faslpr aux premiers stades de la maladie. Les mêmes auteurs ont présenté une étude ultérieure qui a confirmé que cet effet de la mélatonine dans ce modèle murin est bien dû à la modulation des hormones sexuelles (108).

Dans un autre modèle animal de LED, un effet bénéfique d'un traitement par la mélatonine a également été observé. En effet, le traitement de souris atteintes de lupus induit par pristane avec différentes doses de mélatonine (0,01-0,1-1 mg/kg/jour) a réduit les niveaux plasmatiques d'anticorps anti-ADN simple brin et anti-histones. L'analyse histologique a révélé que le traitement réduisait les lésions rénales (entraînant une atrophie glomérulaire plus légère) et un épaississement moindre des parois capillaires. Ce traitement a également réduit la sécrétion d'IL-6 dans les lymphocytes spléniques (108). Dans ce modèle murin de lupus induit par le pristane, il a été suggéré par les auteurs que cet effet bénéfique du traitement par la mélatonine est dû à la régulation des perturbations cytokiniques.

Dans une autre étude, des auteurs ont rapporté que le traitement à la mélatonine à la dose de 20 mg/kg/jour en sous-cutanée améliore la néphrite membraneuse murine grâce à ses effets antioxydants, anti-apoptotiques et immunomodulateurs (108).

Il en a donc été suggéré, sur la base de ces études, que le traitement à la mélatonine pourrait être bénéfique pour le traitement du LED (108).

Comme nous l'avons vu précédemment, les concentrations plasmatiques en mélatonine varient en fonction des saisons. Il a été rapporté que l'activité clinique et la manifestation du LED n'étaient pas liées à ces variations de concentrations saisonnières de mélatonine (104). Concernant la différence de taux plasmatiques entre les patients atteints de LED et les sujets sains témoins, les résultats sont controversés, certaines études montrant un taux plus faible de mélatonine chez les patients atteints de LED par rapport aux sujets témoins et d'autres montrant que les niveaux de mélatonine ne sont pas significativement différents entre patients atteints de LED et sujets témoins (104). Dans une étude, les auteurs ont constaté que les niveaux de mélatonine étaient inversement corrélés à l'indice d'activité de la maladie. Une étude in vitro a évalué les effets de la mélatonine sur les réponses immunitaires leucocytaires dans le LED et a révélé que la mélatonine exerce un double rôle dans les cellules des patients atteints de LED par rapport aux sujets témoins (104) :

-En effet, comme il l'a déjà été signalé précédemment, chez les sujets témoins sains, le traitement à la mélatonine n'a eu aucun effet sur le fréquence des cellules exprimant Foxp3 dans les cellules mononucléées de sang périphérique alors que chez les patients atteints de LED, le traitement a augmenté l'intensité moyenne de fluorescence de Foxp3 et la fréquence des cellules CD4+CD3+Foxp3+. Le traitement à la mélatonine, chez les patients atteints de LED, régule à la hausse le nombre de

cellules Treg exprimant Foxp3.

-Chez les patients atteints de LED, la mélatonine peut réguler à la baisse l'expression de l'ARNm des facteurs d'activation des LcB de la famille des TNF (BAFF) dans les cellules mononucléées de sang périphérique alors que chez les sujets témoins sains, c'est l'inverse, la mélatonine peut réguler à la hausse l'expression de l'ARNm des BAFF. Ainsi, chez les patients atteints de LED, le traitement à la mélatonine régule à la baisse l'activation des LcB.

Par conséquent, de par son effet modulateur sur la production cytokinique, la régulation à la hausse de l'expression de Foxp3 et la régulation à la baisse de l'expression des ARNm des BAFF, la mélatonine pourrait avoir des effets bénéfiques dans le traitement du LED.

Cependant, dans une étude de 2015 sur le LED à l'aide de cellules mononucléées de sang périphérique stimulées par phytohémagglutinine, les témoins sains ont répondu à la mélatonine en régulant à la baisse l'IFN- $\gamma$ , l'IL-1 $\beta$ , le TNF- $\alpha$ , l'IL-5 et l'IL-9 tandis que les patients atteints de LED ont régulé à la hausse ces cytokines (105). Dans ce cas, la mélatonine a donc présenté des propriétés pro-inflammatoires.

Ainsi, malgré plusieurs études révélant un effet bénéfique de la mélatonine dans le traitement du LED, le fait que certaines études aient mis en avant un caractère pro-inflammatoire de la mélatonine sur la pathologie incite à la prudence et à l'approfondissement des recherches sur le sujet et à la réalisation d'essais cliniques avant de voir cette hormone, un jour peut être, devenir un traitement du LED en médecine humaine.

#### VII.A.3.5.4- Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Pathogénèse de la PR (104,108,110,112)

La PR est une MAI chronique qui affecte principalement les articulations. Elle se caractérise initialement par une inflammation articulaire invasive et symétrique dans les mains, les pieds et les petites articulations. Les patients atteints de PR souffrent de douleurs articulaires et de raideurs matinales. Avec le temps, la maladie évolue vers une érosion progressive du cartilage et des os, avec une possible déformation de ces derniers. Sa pathogénèse est associée à une hyperplasie, à une augmentation de la vascularisation et à l'infiltration de cellules immunitaires inflammatoires dans la membrane synoviale des patients. Les LcT CD4 activés spécifiques de l'auto-antigène constituent un facteur majeur dans l'initiation de la réponse auto-immune. Ils stimulent les monocytes, les macrophages et les fibroblastes synoviaux pour produire des cytokines inflammatoires comme l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ , ce qui contribue à une partie de la réponse inflammatoire générée. Ils stimulent également les LcB à produire des immunoglobulines liées à la maladie comme le facteur rhumatoïde (FR) lequel peut être recherché au niveau sanguin pour contribuer au diagnostic de la maladie ainsi que les anticorps anti-CCP (anticorps anti-peptides cycliques citrullinés). Mais la PR est aussi une maladie inflammatoire chronique systémique, elle peut en effet potentiellement avoir de multiples manifestations systémiques. Son évolution clinique est extrêmement variable allant dans les cas les moins graves d'une arthrite légère et spontanément résolutive à une inflammation multisystémique à progression rapide avec une morbidité et une mortalité profondes dans les cas les plus graves. La fièvre et la perte de poids peuvent faire partie des symptômes aigus. Parmi les complications pouvant survenir chez des patients atteints de longue date, on peut par exemple citer

: la splénomégalie, la vascularite, la neutropénie ou encore l'amylose. La PR est la forme la plus courante d'arthrite inflammatoire, elle touche environ 1% de la population. Elle est plus courante chez les femmes que chez les hommes, le rapport femmes/hommes étant de 2,5 femmes touchées pour 1 homme. Il a en effet été démontré que les androgènes exercent un effet protecteur contre le développement de la PR. Cette maladie peut survenir à tout âge mais elle est plus fréquente chez les personnes âgées de 40 à 70 ans. Elle a une répartition géographique mondiale avec une prévalence plus faible dans les zones rurales.

#### Effets de l'administration de mélatonine dans la PR (104,108,110-112)

Le modèle animal de la PR le plus couramment utilisé est l'arthrite induite par le collagène (CIA) dans laquelle les cellules immunitaires comme les LcT CD4 et les macrophages s'infiltrent dans les articulations des animaux de laboratoire et provoquent l'inflammation et les dommages aux articulations.

Il existe tout un ensemble de données contradictoires concernant le rôle de la mélatonine dans la PR, faisant que dans cette pathologie son rôle est controversé. Depuis plus de 30 ans, les effets de la mélatonine sur les pathologies articulaires inflammatoires sont discutés. Ces effets ont tout d'abord été décrits sur des modèles d'arthrite expérimentale puis dans un second temps dans la PR. De nombreuses études ont tout d'abord indiqué que la mélatonine pourrait exacerber les activités pro-inflammatoires liées à la PR et qu'au lieu de jouer un rôle bénéfique dans cette pathologie, elle pourrait au contraire favoriser l'activité de la maladie et en augmenter sa gravité. Mais depuis une dizaine d'années, des résultats contradictoires apparaissent suggérant que la mélatonine soit capable de soulager la PR grâce à ses mécanismes anti-inflammatoires et immunorégulateurs. Un tour d'horizon de ces effets va être maintenant exposé.

#### Effets néfastes de l'administration de mélatonine dans la PR (104,108,110-112)

Dès 1990, des preuves ont suggéré que la mélatonine n'était pas bénéfique dans la PR. En effet, cette année-là, Hansson et al ont démontré que le développement de l'arthrite induite par le collagène (CIA) chez les souris DBA/1 était exacerbé par l'obscurité constante, suggérant potentiellement un rôle pathogène de la mélatonine (108,112).

Deux ans plus tard, en 1992, la même équipe montre cette fois-ci que le développement de la CIA sur le même type de souris est exacerbé par l'administration exogène quotidienne de mélatonine à la dose de 1 mg/kg injectée par voie sous-cutanée (108,112).

Un an plus tard, en 1993, la même équipe s'est intéressée aux effets de la pinéalectomie chirurgicale chez des souris DBA/1 et NFR/N atteintes de CIA. Les souris ainsi pinéalectomisées présentaient alors des taux sériques de mélatonine réduits à environ 30% de ceux des souris témoins non pinéalectomisées. Dans les 2 souches de souris, la pinéalectomie a été associée à un retard dans l'apparition de la maladie arthritique, à une arthrite moins sévère (avec des scores cliniques plus faibles) et à des taux sériques d'anticorps anti-collagène de type II plus faibles, ce qui a conduit les auteurs à conclure que des niveaux physiologiques élevés de mélatonine stimulent le SI et aggravent la CIA alors que l'inhibition de la libération de mélatonine est bénéfique sur la pathologie (108,112).

Cette hypothèse a été étayée en 1997 par Lopes et al qui ont observé des souris soumises à 30 jours d'inoculations de BCG (Bacille Calmette-Guérin) dans la patte arrière gauche, ce qui induisait une inflammation granulomateuse chronique. Dans cette étude, une perméabilité vasculaire plus élevée autour des lésions granulomateuses était observée à minuit qu'à midi. Cette variation rythmique fut éliminée par pinéalectomie puis restaurée par l'administration de mélatonine exogène pour remplacer la sécrétion physiologique nocturne de mélatonine endogène qui avait été supprimée (112).

En 1999, Cutolo et al ont rapporté que la production d'IL-12 (laquelle favorise la différenciation des LcT CD4 activés en LcTh1) et de NO ont été significativement augmentées dans les milieux de macrophages synoviaux de PR stimulés par la mélatonine et de cellules THP-1 (cellules myéloïdes monocytaires humaines) en culture par rapport aux macrophages synoviaux témoins (104,110,112,113).

En 2002, une étude menée par Sulli et al a montré que, tôt le matin, les patients atteints de PR présentent des taux sanguins élevés de cytokines pro-inflammatoires, en particulier le TNF- $\alpha$  et l'IL-6, lorsque les concentrations sanguines de mélatonine sont aussi plus élevées (108,112). Cette étude a aussi montré que chez les patients atteints de PR, le pic nocturne plasmatique de mélatonine est plus large que chez les personnes en bonne santé. Ce phénomène a été étayé par une étude de 2008 dans laquelle Cutolo et al ont montré que les taux sériques de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL-6, présentent une association étroite avec les niveaux de raideur et de douleur chez les patients atteints de PR chez qui les taux maximaux de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 se produisent respectivement à 6 heures et 7 heures du matin alors que chez les personnes en bonne santé, ces deux cytokines atteignent respectivement des valeurs maximales à 3 heures et 6 heures du matin (108). Il a été alors suggéré que ces manifestations cliniques de douleurs articulaires et de raideurs matinales dans la PR étaient favorisées par les effets de ces rythmes circadiens (108).

En 2005, Maestroni et al (110) rapportent que les facteurs qui améliorent la production endogène de mélatonine pourraient jouer un rôle dans l'étiologie de la PR. Par exemple, la répartition géographique de cette maladie présente un gradient Nord-Sud dans lequel les latitudes plus élevées sont associées à une incidence et à une gravité accrues de la PR. En effet comme nous l'avons vu dans la partie 1, plus la scotopériode est longue, plus la durée de sécrétion de la mélatonine et la durée de son pic le sont aussi. Ce phénomène est observé pendant les longues nuits d'hiver et il est plus marqué aux latitudes élevées. Ce résultat a été confirmé dans une autre étude qui a comparé la concentration sérique de mélatonine chez les patients atteints de PR d'un pays du Nord de l'Europe (Estonie) avec celle de patients atteints de PR d'un pays du Sud de l'Europe (Italie). Le résultat était que les concentrations sériques circadiennes de mélatonine mais aussi de TNF- $\alpha$  étaient significativement plus élevées chez les patients du Nord que chez les patients du Sud. Maestroni et al avaient également constaté que les patients atteints de PR avaient une concentration sérique nocturne de mélatonine plus élevée que les témoins sains et que la zone sous la courbe du rythme circadien de la mélatonine était significativement plus élevée chez les patients atteints de PR. Et en effet, dans l'étude entre les patients atteints de PR Estonie versus Italie, les concentrations de mélatonine et de TNF- $\alpha$  dans les deux groupes de patients PR étaient augmentées par rapport à leurs sujets témoins respectifs appariés selon l'âge et le sexe. Maestroni et al établissent un lien entre les sécrétions de cortisol, de cytokines pro-inflammatoires, de mélatonine et les symptômes de la PR. Pour cela, ils rappellent qu'une relation de cause à effet entre le cortisol plasmatique et la production de

cytokines inflammatoires avait déjà été suggérée par la découverte que l'administration d'acétate de cortisone à des doses physiologiques entraînait une réduction correspondante de la production de cytokines pro-inflammatoires. Or, une faible sécrétion inappropriée de cortisol est une autre caractéristique de la PR. Or, la mélatonine présente un effet anticorticostéroïde. Or, de façon constante, la production de cytokines pro-inflammatoires chez l'homme présente une rythmicité diurne avec des pics pendant la nuit et tôt le matin, au moment où le cortisol plasmatique est au plus bas et la mélatonine plasmatique au plus haut. Or, les symptômes cliniques de la PR (douleurs et raideurs articulaires importantes tôt le matin) présentent une variation circadienne similaire, ce qui selon eux pourrait relier ces symptômes au rythme circadien de la sécrétion de mélatonine. Ils rapportent enfin que la mélatonine était aussi présente à des concentrations élevées dans le liquide synovial des patients atteints de PR. De l'ensemble de ces résultats, ils concluent que la mélatonine pourrait jouer un rôle de promotion dans la PR et que par conséquent, l'inhibition de sa synthèse et/ou de son action par un antagoniste spécifique pourrait avoir une valeur thérapeutique.

Dans une étude publiée en 2005, Jimenez-Caliani et al ont utilisé un modèle de rat CIA et une dose de mélatonine de 30 µg/kg. Dans cette étude, ils ont démontré que la mélatonine exerçait un double effet avec d'une part, un effet pro-inflammatoire et d'autre part, un effet antioxydant. Elle a augmenté les taux d'anticorps anti-collagène, d'IL-1β et d'IL-6 dans le sérum et les articulations de rats arthritiques. Elle a augmenté la gravité des lésions articulaires tout en diminuant simultanément les marqueurs oxydatifs nitrite/nitrate et la peroxydation lipidique dans le sérum mais pas dans les articulations (108,112).

En 2007, une étude menée par El-Awady et al (104,111,112) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde juvénile (ARJ) a conclu que la mélatonine pourrait jouer un rôle favorisant dans la PR. L'étude a comparé les taux sériques de mélatonine tôt le matin entre un groupe de 21 patients atteints d'ARJ et un groupe témoin de 20 sujets en bonne santé. Les taux sériques de mélatonine étaient augmentés de manière significative chez les patients atteints d'ARJ par rapport aux sujets témoins. Parmi les patients atteints d'ARJ, 15 présentaient un taux élevé de mélatonine et 6 présentaient un taux normal de mélatonine. Les 15 patients présentant des taux de mélatonine élevés avaient une VS plus élevée et des scores d'activité de la maladie plus élevés que les 6 patients présentant des taux de mélatonine normaux. Cette étude a conclu que les taux élevés de mélatonine (chez les patients atteints d'ARJ présentant une synovite active) pourraient favoriser l'activité de la maladie plutôt que sa gravité. Les auteurs suggèrent que l'inhibition de la synthèse de la mélatonine et/ou de son action par des antagonistes spécifiques peuvent avoir une valeur thérapeutique.

En 2008, Maestroni et al rapportent que la mélatonine n'est pas appropriée pour un usage thérapeutique dans la PR car elle favorise probablement l'activité de la maladie. Ce postulat est émis sur le fait que, selon les auteurs, la mélatonine améliore la production de cytokines inflammatoires (notamment de type Th1) dans la PR, régule à la hausse les réponses à médiation cellulaire et humorale et exacerbe la CIA chez la souris (112). Les auteurs émettent également l'hypothèse que les LcT autoréactifs, chez les patients atteints de PR, synthétisent et libèrent de la mélatonine, aggravant ainsi le processus pathologique.

Les rythmes circadiens existent dans presque toutes les cellules de l'organisme. Ils y sont régulés par l'expression des gènes de l'horloge circadienne. Les patients atteints de PR présentent une expression anormale des gènes de l'horloge, ce qui entraîne des changements dans les rythmes circadiens des taux sériques circulants

de mélatonine, d'IL-6 et de cortisol (112). En 2012, Bang et al, lors d'une étude sur le modèle murin CIA, ont montré que le traitement à la mélatonine, à la dose de 10 mg/kg injectée par voie intrapéritonéale 5 fois par semaine pendant 2 semaines, a diminué les niveaux d'expression de l'ARNm et des protéines de *Cry1* par rapport aux animaux CIA témoins non traités à la mélatonine. Ainsi, la mélatonine dérégule les gènes de l'horloge circadienne via l'atténuation de l'expression de *Cry1*. La protéine *Cry1* peut supprimer la production d'AMPc, ce qui suggère que son absence peut entraîner une élévation de l'AMPc, ce qui augmente l'activation de la PKA et donc de NFκB ce qui augmente la gravité de la CIA, ce qui pourrait favoriser la progression de la PR. En effet, dans cette étude, il a été montré que la mélatonine pourrait augmenter la réponse inflammatoire à la fois sur les tissus et les articulations et favoriser la production d'IL-6 et de TNF-α (104,108,112).

#### Effets bénéfiques de l'administration de mélatonine dans la PR (104,108,112)

En 2002, une étude menée par Chen et al a révélé que la mélatonine possède des effets prophylactiques et thérapeutiques dose-dépendants (de 1 à 100 µg/kg) dans un modèle d'arthrite induite par adjuvant chez le rat (104,108,112). Dans cette étude, la mélatonine réprime la réponse inflammatoire, augmente la prolifération des thymocytes et la sécrétion d'IL-2, et induit une diminution du niveau élevé d'AMPc. Dans cette étude, une baisse de la prolifération des thymocytes induite par l'injection de l'adjuvant complet de Freund était fortement corrélée à une diminution des niveaux de Met-enképhaline dans les thymocytes; le traitement à la mélatonine a ré-augmenté ces niveaux de Met-enképhaline de manière frappante (104,112).

En 2009, une étude a démontré que la mélatonine inhibe de manière dose-dépendante (à des concentrations de 10 et 100 µM) la prolifération des synoviocytes de type fibroblaste (FLS) de la PR par l'activation de la voie ERK/p21/p27. Cette étude suggère que l'inhibition de l'invasion par la PR-FLS dans le cartilage et dans les os peut avoir des implications importantes dans le traitement de la PR puisque la PR-FLS joue un rôle essentiel dans l'inflammation et la destruction des articulations et peut activer les ostéoclastes pour favoriser l'érosion osseuse (104,112).

Les métalloprotéinases matricielles (MMP) sont une famille d'endopeptidases principalement responsables de la catalyse de la dégradation de la matrice extracellulaire. Des taux élevés de MMP-3, MMP-8 et MMP-9 circulants sont associés à la progression de la maladie dans la PR. En 2013, une étude a montré que la mélatonine est capable d'inhiber l'activité catalytique de MMP-9 en se liant à son site actif, d'une manière dépendante du temps et de la dose. Cet effet a été mis en évidence dans les cellules in vitro et en culture. Les auteurs ont conclu que la mélatonine pourrait jouer un rôle important dans la prévention de la destruction des articulations dans la PR (112).

En 2016, plusieurs études ont rapporté une activité antioxydante et anti-inflammatoire de la mélatonine dans la PR et l'arthrose de par les propriétés antioxydantes de la mélatonine. Il a par exemple été rapporté que le stress oxydatif induit par la PR est réduit par la mélatonine et ses métabolites qui neutralisent les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, régulent à la hausse l'expression du glutathion et des enzymes antioxydantes. Dans la PR et l'arthrose, la mélatonine et ses métabolites modulent plusieurs voies de signalisation moléculaire notamment celles régissant l'inflammation (par exemple, inhibition de la signalisation NFκB, augmentation de l'expression de Nrf2), la prolifération et l'apoptose pour aboutir à un soulagement de ces pathologies (112).

En 2019, Huang et al ont montré que ,dans un modèle murin de CIA, la mélatonine a réduit l'enflure des pattes, l'érosion osseuse et la dégradation du cartilage (104,112). Ils ont rapporté que la mélatonine atténue l'expression du TNF- $\alpha$  et de l'IL-1 $\beta$  dans les fibroblastes synoviaux via ses récepteurs MT1. Les taux sériques de ces 2 cytokines ont également diminué, ce qui indique que la mélatonine atténue l'activité de la maladie dans le modèle murin de CIA. Dans cette étude, les mécanismes permettant d'atténuer l'expression du TNF- $\alpha$  et de l'IL-1 $\beta$  dans les fibroblastes synoviaux sous l'effet de la mélatonine via ses récepteurs MT1 étaient une inhibition des voies de signalisation PI3K/AKT, ERK et NF $\kappa$ B et une régulation à la hausse de l'expression de miR-3150a-3p. Ce dernier est un microARN et il semble que la mélatonine joue un rôle important dans l'expression des microARN dans la PR, ce qui pourrait être à l'avenir exploré dans des essais cliniques examinant l'efficacité de la mélatonine dans le traitement de la PR.

#### Effets neutres de la mélatonine dans la PR (104,112)

En 2007, les auteurs d'un essai clinique portant sur des patients atteints de PR ont rapporté que le traitement à la mélatonine à la dose de 10 mg par jour en 1 prise la nuit pendant 6 mois a été associé à une diminution générale des concentrations de marqueurs de peroxydation par rapport aux valeurs initiales, suggérant le développement lent d'un profil antioxydant. Dans le même temps, ce traitement à la mélatonine a entraîné une augmentation significative de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS) et des concentrations de néoptérine (un marqueur de l'activation du SI et plus particulièrement de l'activation de l'immunité cellulaire par les Th1, indiquant un état pro-inflammatoire) dans le groupe traité par rapport au groupe témoin et par rapport au niveau basal de ces 2 marqueurs d'avant traitement, suggérant un effet pro-inflammatoire de la mélatonine. Cependant, aucun de ces 3 phénomènes associés à la mélatonine (élévation de la VS, élévation des concentrations de néoptérine, diminution de la peroxydation tissulaire) ne s'est traduit par des différences significatives par rapport au groupe témoin en terme de symptômes ou des concentrations de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-6). Les auteurs ont alors conclu que la mélatonine ne semble pas être bénéfique dans la PR (104,108,112).

En 2014, une étude transversale menée en Iran a rapporté des taux sériques de mélatonine matinaux significativement plus élevés chez les patients atteints de PR par rapport aux sujets témoins sains mais il n'y avait aucune corrélation entre les taux sériques de mélatonine le matin et le niveau d'activité de la maladie (104,112). Cette étude a également rapporté avoir trouvé des valeurs sériques de mélatonine plus élevées chez les patients nouvellement diagnostiqués par rapport aux patients atteints de PR établie.

Pour conclure sur les effets de l'administration de la mélatonine chez les patients atteints de PR, même si des études récentes suggèrent que de part ses propriétés anti-inflammatoires, la mélatonine pourrait potentiellement ouvrir de nouvelles voies pour soulager les symptômes articulaires inflammatoires de ces patients et un jour peut être devenir une sorte de traitement adjuvant dans cette pathologie, trop d'études antérieures ont rapporté un effet néfaste de la mélatonine sur la PR. Ainsi, d'autres recherches sont donc nécessaires sur ce sujet pour pouvoir appréhender parfaitement les effets générés par la mélatonine chez les patients atteints de PR et

lever le voile sur la controverse qui règne actuellement sur l'association mélatonine-PR. Ainsi, en l'état actuelle des choses, la recommandation de l'ANSES stipulant de ne pas utiliser de complément alimentaire à base de mélatonine chez les personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes, dans le cas de la PR, apparaît totalement justifiée.

#### VII.A.3.5.5- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

##### Pathogénèse des MICI (108)

Les MICI regroupe la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces pathologies à médiation immunologique sont caractérisées par une inflammation idiopathique, chronique et récurrente dans l'intestin grêle et/ou le colon. Ces deux pathologies présentent plusieurs caractéristiques différentes avec notamment par exemple une différence d'atteinte histologique. En effet, dans la MC, l'atteinte inflammatoire est généralement transmurale alors que dans la RCH, elle est généralement limitée à la muqueuse. Une autre différence entre ces deux pathologies est la localisation de l'atteinte. La MC affecte généralement l'iléon et/ou le colon voire d'autres régions de l'intestin de manière discontinue alors que la RCH peut affecter le rectum et une partie ou l'ensemble du colon mais de manière ininterrompue. L'accumulation de cellules immunitaires dans les tissus intestinaux des patients est l'une des caractéristiques des MICI. Les cellules infiltrant la lamina propria comprennent des cellules de l'immunité innée comme les neutrophiles et les macrophages et des cellules de l'immunité adaptative comme les cellules dendritiques, les LcB et les LcT. Dans la muqueuse intestinale, l'activation des cellules immunitaires induit des réponses inflammatoires et élève les niveaux locaux de cytokines, notamment le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et l'IFN- $\gamma$ . Les LcT effecteurs jouent un rôle essentiel dans la pathogénèse des MICI, les cellules Th1 étant impliquées dans le développement de la MC et les cellules Th2 étant impliquées dans le développement de la RCH. Les LcT isolés des lésions de la lamina propria dans la MC produisent des quantités accrues d'IFN- $\gamma$ , ce qui est en adéquation avec le profil Th1 des LcT CD4+ activés dans cette pathologie. Les LcT isolés des lésions de la lamina propria dans la RCH produisent des quantités accrues d'IL-5, suggérant une inflammation Th2 qualifiée « d'atypique ». Il a par la suite été démontré, au cours d'études d'analyse d'association génétique de patients atteints de MICI ou des investigations sur des modèles murins de ces maladies, que les Th17 dont la différenciation est stimulée par l'IL-23 jouent aussi un rôle important dans la pathogénèse des MICI.

##### Effets de l'administration de mélatonine dans les MICI (104,108)

Les effets du traitement à la mélatonine dans des modèles animaux de MICI ont été étudiés. Les modèles animaux les plus fréquemment utilisés sont la colite induite chimiquement chez le rat ou génétiquement modifiée chez la souris. Les modèles induits chimiquement chez le rat comprennent la colite induite par le TNBS (acide trinitrobenzène sulfonique), la colite au DSS (sulfate de dextran sodique) et la colite à l'oxazolone. Les modèles génétiquement modifiés de souris comprennent la colite déficiente en IL-10, les souris transgéniques T-bet et les souris transgéniques STAT4.

Dès 1995, une étude a montré que l'administration quotidienne de 150 µg/kg de mélatonine réduisait la gravité de la colite DSS. Il a aussi été rapporté que les scores de la maladie pour l'inflammation colique induite par l'acide acétique ont été réduits par le prétraitement des rats avec de la mélatonine dosée à 5 mg/kg et 10 mg/kg. Ce résultat était en adéquation avec une étude antérieure dans laquelle le traitement à la mélatonine à la même dose améliorait significativement les lésions du colon dans des modèles de rat de colite induite par l'acide acétique et la colite induite par le TNBS. Une autre étude a montré que le traitement à la mélatonine à 15 mg/kg/jour réduisait significativement l'apparition de la diarrhée et de la perte de poids corporel chez les rats atteints de colite induite par le TNBS. Cet effet thérapeutique était médié par la diminution de la production de TNF- $\alpha$ , l'inhibition de l'activation de la voie NF $\kappa$ B, la diminution de l'expression et de l'activité de métalloprotéinases matricielles et de l'effet anti-apoptotique de la mélatonine. Dans une autre étude toujours sur un modèle de colite induite par le TNBS chez le rat, le traitement par la mélatonine injectée à la dose de 10 mg/kg/jour pendant 15 jours a diminué de manière significative les scores de la maladie et a réduit l'expression de NF $\kappa$ B ainsi que les activités de la myéloperoxydase et de la caspase-3 dans le tissu colique. A l'inverse ce traitement a augmenté le taux de glutathion dans le colon. Les résultats présentés suggèrent donc que l'administration de mélatonine est bénéfique dans le traitement des MICI grâce à ses effets antioxydants, anti-apoptotiques et anti-inflammatoires. Une autre étude a confirmé ces résultats dans laquelle l'administration aiguë de mélatonine dosée à 2 mg/kg/jour a considérablement réduit la gravité de la colite induite par le TNBS chez des rats mais il s'est avéré que le traitement à long terme a eu une influence négative sur l'évolution de la maladie. Une autre étude a rapporté ce phénomène. Dans celle-ci, en phase aiguë, le traitement par la mélatonine a réduit l'activité de la myéloperoxydase mais dans le groupe chronique, l'activité de la myéloperoxydase et la production de TNF- $\alpha$  ont été augmentés, suggérant un effet immunostimulant de la mélatonine à long terme dans le traitement de pathologies comme les MICI. Dans d'autres modèles animaux, la fonction anti-inflammatoire de la mélatonine a été clairement mise en évidence par la diminution des niveaux d'IL-6, d'IL-17, du TNF- $\alpha$ , de NF $\kappa$ B et de la COX-2.

L'administration de mélatonine chez les patients atteints de MICI a également été documentée. Une étude a évalué le traitement adjuvant à la mélatonine chez des patients atteints de RCH. Cette stratégie a permis de maintenir les patients traités en rémission pendant les 12 mois de leur période d'observation. Au cours de cette étude, la concentration de la CRP dans le sang des patients traités à la mélatonine est restée dans la fourchette normale et la diminution de l'hémoglobinémie chez les patients traités par la mélatonine était inférieure à celle des sujets témoins sous placebo. Les auteurs ont suggéré que le traitement adjuvant à la mélatonine pourrait être utile pour maintenir la rémission chez les patients atteints de RCH. Une autre étude a rapporté, que chez les patients traités à la mélatonine, les niveaux de CRP ont diminué et que les cellules entérochromaffines ont été augmentées dans la phase aiguë de la RCH, suggérant l'existence d'une réaction bénéfique dans le mécanisme anti-inflammatoire et de défense. Il a été aussi confirmé que dans ce type de pathologies, la mélatonine pouvait réduire l'apoptose des cellules et réguler à la hausse l'expression des protéines Nrf2. Ces données suggèrent que la mélatonine pourrait être incluse dans de nouveaux schémas thérapeutiques dans le traitement des MICI à l'avenir. La prudence reste néanmoins de mise étant donné l'effet négatif observé à long terme dans des modèles animaux.

### VII.A.3.5.6- Diabète de type 1 (DT1)

#### Pathogénèse du DT1 (104,106,108,109)

Le DT1, également connu sous le nom de diabète sucré insulino-dépendant, est une MAI chronique médiée par les LcT. Elle se caractérise par la destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas productrices d'insuline, ce qui entraîne une carence en insuline et donc une hyperglycémie. Cette maladie est généralement diagnostiquée chez les sujets jeunes et est parfois qualifiée de diabète juvénile ou de diabète infantile. Les manifestations cliniques classiques sont la polydipsie, la polyurie, la polyphagie. On parle en effet de syndrome polyuro-polydipsique du fait d'une diurèse osmotique : chez les sujets sains, le glucose de l'urine primaire est réabsorbé dans le tubule rénal mais dans le DT1, le trop fort excès de glucose dans l'urine primaire sature les capacités de réabsorption tubulaire si bien que l'excédant est éliminé dans l'urine définitive et entraîne avec lui un afflux supplémentaire liquidien. Cette perte liquidienne crée une soif secondaire amenant le sujet à boire beaucoup pour compenser cette perte. La maladie est caractérisée par une hyperglycémie (résultant d'une augmentation anormale de la néoglucogénèse et d'une élimination insuffisante du glucose sanguin), une cétose (résultant de l'accumulation d'acides gras libres et de leur oxydation), une insulite (infiltration de cellules mononucléées dans les îlots) et la présence d'une variété d'auto-anticorps : les anticorps anti-îlots pancréatiques (ICA), les anticorps anti-insuline (AIA), les anticorps anti-tyrosine phosphatase membranaire (IA2) et les anticorps anti-acide glutamique décarboxylase (GAD). Une stratégie thérapeutique efficace pour contrôler la glycémie des patients diabétiques de type 1 consiste à administrer de l'insuline exogène par injection. Cependant, cette stratégie n'est pas efficace pour moduler la glycémie en temps réel et pour maintenir l'homéostasie de la glycémie. Ainsi, en ce qui concerne les diverses complications cliniques du DT1 comme la néphropathie, la rétinopathie ou les neuropathies, cette stratégie basée sur l'insuline ne peut que diminuer leur risque ou retarder leur apparition. Ainsi, une autre stratégie thérapeutique pour palier à ce phénomène, en obtenant un contrôle quasi parfait de la glycémie, est la transplantation d'îlots pancréatiques. Cependant, la récurrence de l'auto-immunité tissulaire spécifique médiée par les LcT, qui a initialement provoqué la maladie, empêche cette stratégie d'être efficace puisqu'elle va entraîner la destruction des greffons d'îlots pancréatiques. A ce phénomène s'ajoute le risque de destruction immunitaire du greffon par le phénomène de rejet allogénique du greffon. Il est d'ailleurs à noter que la destruction des greffons par récurrence auto-immune a souvent lieu avant le rejet allogénique du greffon. La suppression de la récurrence auto-immune et du rejet d'allogreffe constitue donc un problème critique dans la transplantation d'îlots pancréatiques. La mise en place de stratégies pour empêcher ces 2 phénomènes est donc essentielle. Nous allons voir ci-dessous comment la mélatonine pourrait agir à ces niveaux.

#### Effets de l'administration de mélatonine dans le cadre du DT1 (104,106,108,109)

Le modèle animal du DT1 humain est la souche de souris NOD (diabétiques non obèses). En effet, ces souris NOD développent spontanément une destruction des cellules  $\beta$  dépendante des LcT ressemblant au DT1 humain. Dans cette souche de souris, il existe un dimorphisme sexuel qui n'est pas observé chez l'homme et dans lequel 80 à 90% des souris femelles mais seulement 40 à 50% des souris mâles

développent un diabète à l'âge de 30 semaines. Une association entre les systèmes endocrinien et immunitaire a été suggérée sur le fait que le traitement des souris NOD femelles avec des androgènes à l'âge de 8 semaines a empêché la destruction des îlots pancréatiques et le diabète sans toutefois éliminer les cellules inflammatoires des îlots pancréatiques (108). Les souris NOD sont caractérisées par un déséquilibre entre les réponses Th1 et Th2 qui les prédispose à développer un diabète auto-immun. En effet, les LcT CD4 chez ces souris présentent un phénotype à dominante Th1, ce qui aboutit à une augmentation de la production d'IFN- $\gamma$  et une diminution de la production d'IL-4 par les LcT CD4 activés chez les souris NOD. Les cellules Th1 jouent un rôle pathogène dans l'initiation du processus pathologique : la neutralisation de l'IFN- $\gamma$  par des anticorps spécifiques chez ces souris peut efficacement prévenir l'apparition du diabète. La prévention du diabète chez ces souris peut également être obtenue par le transfert de cellules appauvries en IFN- $\gamma$ . Enfin, l'administration de cytokines de profil Th2, l'IL-4 ou l'IL-10, peut aussi prévenir ou retarder l'apparition du diabète auto-immun (108). L'IL-10 est un candidat étudié et prometteur pour le traitement du DT1. Les souris NOD déficientes en IL-10 développent un diabète accéléré sous traitement par cyclophosphamide alors que le traitement des souris NOD avec de l'IL-10 humaine recombinante empêche l'apparition du DT1 (109).

Le DT1 est lui aussi considéré comme une MAI à dominante Th1. En effet, il est bien documenté que les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et l'IFN- $\gamma$  contribuent à la destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Les îlots sont infiltrés par des cellules immunitaires comme les macrophages et les LcT CD8 qui sécrètent les cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$  et qui ainsi favorisent l'augmentation de l'inflammation et l'induction de l'apoptose de ces cellules  $\beta$ . Ainsi, la mélatonine, par son effet anti-inflammatoire, pourrait donc être bénéfique pour moduler la maladie en favorisant la migration de la réponse immunitaire vers un profil Th2. Elle pourrait être bénéfique pour inhiber l'apparition de la maladie mais aussi pour améliorer la survie des greffons d'îlots pancréatiques transplantés pour le traitement du DT1 (108). La réciproque a été apportée par une étude qui a montré que le traitement à la mélatonine prolonge la durée de vie des souris NOD alors que la pinéalectomie néonatale (aboutissant à l'absence de sécrétion plasmatique de mélatonine) accélère le développement du diabète auto-immun (108).

En effet, une étude a révélé que, chez les souris NOD, la mélatonine augmente le temps de survie des greffons d'îlots pancréatiques par rapport à celui des souris ne recevant pas de mélatonine (109). Dans cette étude, de la mélatonine a été injectée par voie sous-cutanée à la dose de 200 mg/kg/jour à des souris NOD de 1 jour avant la transplantation d'îlots pancréatiques jusqu'à 10 jours après la transplantation. Les auteurs ont rapporté, d'après les résultats qu'ils ont obtenus, que cet effet bénéfique d'augmentation du temps de survie des greffons vient du fait que le traitement à la mélatonine :

- a inhibé de manière significative la prolifération des LcT. La mélatonine inhibe la réponse proliférative à la stimulation directe des récepteurs des LcT et supprime l'activation des LcT par les cellules présentatrices d'antigènes. Dans leur étude, les auteurs ont également constaté que le traitement à la mélatonine inhibe la réponse des LcT autoréactifs au peptide synthétique GAD65p524 (mimant le GAD65, un des auto-antigènes clés du DT1) et donc à l'auto-antigène spécifique GAD65.

- a réduit la proportion de cellules Th1, suggérant que la protection médiée par la mélatonine chez les receveurs peut être, au moins en partie, due à la régulation négatives des cellules Th1. Les résultats de l'étude indiquent que le traitement à la mélatonine n'a pas interféré avec le développement des cellules Th2 et Treg. Les

auteurs ont en effet observé que l'expression de la cytokine signature des Th1, l'IFN- $\gamma$ , a été significativement plus faible dans le groupe traité à la mélatonine que dans les groupes témoins et que l'expression de la cytokine signature des Th2, l'IL-4, n'a pas été affectée par le traitement à la mélatonine. Le traitement à la mélatonine n'a pas modifié l'expression des cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et TGF- $\beta$ .

- a augmenté la population de LcT CD4 producteurs d'IL-10, suggérant ainsi que l'IL-10 peut contribuer à la protection médiée par la mélatonine dans les îlots greffés.

Dans cette étude, comme le traitement à la mélatonine a supprimé la réactivation des LcT spécifiques des îlots pancréatiques préexistants, les auteurs ont conclu que la mélatonine pourrait être utilisée comme réactif immunosuppresseur efficace pour lutter contre la récurrence auto-immune lors de la transplantation d'îlots pancréatiques. Les résultats de cette étude sont cohérents avec une étude antérieure menée par d'autres auteurs dans laquelle il avait été montré que le traitement à la mélatonine augmentait la quantité d'IL-10 dans le sérum (108,109). Il y avait été également démontré que le traitement à la mélatonine augmentait la production d'IL-10 par les LcT stimulés par les anti-CD3 en présence de cellules présentatrices d'antigènes. Cette étude avait, elle aussi, rapporté que le traitement par l'IL-10 prolongeait la survie des greffons dans la transplantation d'îlots pancréatiques. Dans une autre étude, les auteurs ont démontré que le transfert de gènes IL-10 médiés par un virus adéno-associé inhibe la récurrence auto-immune dans la transplantation de cellules d'îlots pancréatiques syngéniques chez les souris NOD (108,109). Dans une autre étude, d'autres auteurs ont montré que la survie de l'allogreffe d'îlots pancréatiques était significativement prolongée par la transduction de l'IL-10 en îlots pancréatiques associée à des doses sous-thérapeutiques de ciclosporine (108). Tous ces résultats d'études soutiennent l'idée que le traitement à la mélatonine peut être bénéfique dans la transplantation d'îlots pancréatiques syngéniques ou allogéniques pour le traitement de DT1.

En ce qui concerne le problème du risque de rejet d'allogreffe, les effets de la mélatonine dans des cas de transplantations d'organes ont été aussi explorés. Plusieurs études ont en effet indiqué que le traitement à la mélatonine prolonge la survie du greffon dans la transplantation d'organes solides. Par exemple, des auteurs ont rapporté qu'un traitement à la mélatonine à forte dose (200 mg/kg) a prolongé la survie des allogreffes cardiaques chez le rat en réduisant la prolifération des Lc (108). Mais de toute façon, le risque de rejet d'allogreffe est de nos jours correctement pris en charge par l'utilisation thérapeutique d'immunosuppresseurs.

Dans le corps humain, des études ont rapporté que les niveaux de mélatonine plasmatique et salivaire étaient significativement diminués chez les patients atteints de DT1 (104). Il est rapporté qu'une étude a déterminé que la mélatonine peut diminuer la pression artérielle et prévenir des complications du DT1 comme l'hypertension et les maladies cardiovasculaires (104).

#### *VII.A.4- Mélatonine et diabète de type 2 (120-129)*

L'avis de l'ANSES du 23 février 2018 n'émet pas de recommandation quant à l'utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine face au risque de diabète de type 2. L'avis indique même : « la mélatonine est impliquée dans la régulation de l'insulinémie et du métabolisme du glucose, mais les données de la

littérature ne permettent pas d'identifier un risque particulier chez les diabétiques ». Cependant, au cours des recherches menant à la rédaction de ce document, la littérature a pu m'indiquer que des polymorphismes du gène *MTNR1B* codant pour le récepteur MT2 existent et que l'un des variants générés est associé à un risque d'augmentation de la glycémie à jeun et à un risque de diabète de type 2 (DT2). Ces données vont maintenant être présentées.

Le DT2 est le type de diabète le plus courant. Il représente en effet 90 à 95% du nombre total de cas de diabète dont les causes sont liées à la génétique et au mode de vie. Une combinaison de ces facteurs provoque une résistance à l'insuline et un dysfonctionnement des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. La résistance à l'insuline augmente la production de glucose par le foie et diminue l'absorption du glucose dans les muscles et le tissu adipeux. L'altération de la fonction des cellules  $\beta$  réduit la production d'insuline qui devient alors insuffisante pour maintenir des taux de glucose normaux (125,127), ce qui aboutit à l'hyperglycémie caractéristique du DT2. Cette pathologie est la troisième maladie chronique qui menace gravement la vie et la santé humaines après les maladies cardiovasculaires et les tumeurs (127). Ses taux de morbidité et de mortalité ne cessent d'augmenter. Le DT2 est un trouble métabolique mondial dont la prévalence augmente rapidement. Ainsi, la prévalence du diabète chez les adultes chinois est passée de 0,67% en 1980 à 10,9% en 2013 et à 12,8% en 2017 (127). La fédération internationale du diabète (FID) a révélé que le nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde était de 451 millions en 2017 (125) et elle a estimé que 592 millions de personnes en souffriront d'ici 2035 (126) et que ce nombre pourrait passer à 693 millions en 2045 (125). Les facteurs de risque les plus importants du DT2 sont : les antécédents familiaux de DT2, les antécédents de diabète gestationnel, l'origine ethnique, l'obésité, un taux de cholestérol élevé, l'hypertension, être âgé de 45 ans ou plus et le tabagisme (125).

La mélatonine est un régulateur du rythme circadien et tout déséquilibre de ses niveaux peut être lié à diverses maladies métaboliques comme le DT2. Nous avons en effet vu dans la partie 1 que la mélatonine agissait sur le métabolisme glucidique. L'association entre trouble du rythme circadien et DT2 a été rapporté dans plusieurs études (124,125). Il a été montré qu'une faible sécrétion de mélatonine est associée à un risque accru de développer un DT2 (1,2,123). Une désynchronisation du rythme circadien, toujours associée à une altération de la sécrétion de mélatonine et des troubles du sommeil, augmente le risque de DT2. En effet, plusieurs études rapportent que les troubles de la durée et de la qualité du sommeil sont des facteurs de risque de DT2 (2,124,127). Il est d'ailleurs ainsi rapporté que les travailleurs de nuit et les travailleurs postés en « 3-8 » ont davantage de risque de développer la maladie (2). Ainsi, une réduction des taux physiologiques de mélatonine constitue un facteur de risque de DT2 mais nous allons voir que l'augmentation de la signalisation de la mélatonine en constitue également un (122,124,126).

Grâce aux progrès des études génétiques, des études d'association pangénomique ont identifié plus de 120 loci génétiques et plus de 150 variants génétiques associés à la pathogénèse du DT2 (122,125). Certaines de ces études et des méta-analyses ont introduit le récepteur MT2 comme lieu de risque pour le DT2 avec des effets significatifs sur la glycémie à jeun et la sécrétion d'insuline (120,125). En effet, le gène *MTNR1B* codant pour le récepteur MT2 est la cible de nombreux polymorphismes génétiques et l'un d'entre eux, consistant en un polymorphisme

mononucléotidique sur le site intronique, aboutit à une variante commune de ce gène, la variante génétique rs10830963 présente dans environ 30% de la population, qui est associée à un risque accru d'augmentation de la glycémie à jeun et à un risque accru de DT2 ainsi qu'à une altération de la sécrétion précoce d'insuline (120,126,127). Comme nous le verrons par la suite, cette association a été mise en évidence dans différentes populations.

### Effet de la mélatonine sur la sécrétion d'insuline

Dans les années 2000, des effets inhibiteurs et stimulants de la mélatonine sur la sécrétion d'insuline ont été rapportés par différentes études (122). Ces résultats contradictoires ont été éclaircis par des études qui ont prouvé que le rôle physiologique de la mélatonine dans les îlots est d'inhiber la libération d'insuline (120,122,127).

En ce qui concerne le mécanisme, une stimulation des cellules  $\beta$  des îlots par le glucose entraîne en elle-même une augmentation de l'AMPc intracellulaire (120). De plus, l'activation de l'adénylate cyclase (AC) est le mode d'action prédominant des hormones incrétines telles que le GLP-1 (glucagon-like peptide 1) et le GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide), deux hormones secrétées par les cellules intestinales endocrines suite à une prise alimentaire, qui augmentent toutes deux le taux d'AMPc intracellulaire dans les cellules  $\beta$  (120,127,129). Ainsi, par exemple, suite à une prise alimentaire, il y a une libération de GLP-1 et de GIP. Le GLP-1 va stimuler ses récepteurs GLP-1R présents à la surface des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Ces récepteurs sont couplés à des protéines Gs dont l'activation stimule l'AC, ce qui conduit à la production d'AMPc qui va alors activer la PKA laquelle va induire des réactions de phosphorylation sur de nombreuses protéines associées au processus de sécrétion de l'insuline. L'AMPc agit également par des processus cellulaires indépendants de la PKA. Ces deux voies entraînent la production d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas de manière glucose dépendante (129). Ces incrétines (GLP-1 et GIP) favorisent également l'inhibition de la sécrétion de glucagon par les cellules  $\alpha$  (127).

Comme nous l'avons déjà vu, les récepteurs MT1 et MT2 sont exprimés au niveau des îlots de Langerhans du pancréas humain dans lesquels ils sont exprimés à un niveau presque égal (120). L'expression de MT2 est observée principalement dans les cellules  $\beta$  des îlots humains et rongeurs (120). Lorsque la mélatonine va aller stimuler ses récepteurs MT1 et MT2 au niveau des cellules  $\beta$ , ces derniers vont se coupler à des protéines Gi/o qu'ils vont activer. Ces protéines Gi/o activées vont inhiber l'AC, ce qui va entraîner une diminution des niveaux d'AMPc et donc une inhibition de la production d'insuline (120,122,126,127). De plus, la mélatonine pourrait également inhiber la sécrétion d'insuline via la stimulation de son récepteur MT2 entraînant une inhibition de la guanylate cyclase (GC) et donc une inhibition de la formation de GMPc (126,127).

### Impact de la variante génétique rs10830963 sur le métabolisme glucidique

Grâce à des études expérimentales sur des îlots humains, des cellules  $\beta$  INS-1832/13 et des souris ainsi que des études cliniques chez l'homme, il a été montré que la variante génétique rs10830963 du gène *MTNR1B* est un locus de caractère quantitatif d'expression (eQTL) conférant une expression accrue de

l'ARNm MTNR1B dans les îlots humains (122). Dans cette étude de 2016, pour établir que cet allèle de risque est bien un eQTL, Tuomi et al ont quantifié l'ARNm MTNR1B en relation avec cette variante génétique dans les îlots de 204 donneurs d'origine scandinave en utilisant le séquençage de l'ARN. Le résultat fut que, par rapport aux porteurs de deux copies de l'allèle non à risque, les porteurs d'un allèle à risque ont présenté une augmentation de 2 fois l'expression de l'ARNm MTNR1B et les porteurs de deux allèles à risque ont présenté une augmentation de 4 fois l'expression de cet ARNm. L'expression de MTNR1A n'a été affectée par aucun de ces génotypes. Les auteurs indiquent de plus que le variant génétique rs10830963 est un eQTL pour MTNR1B uniquement dans les îlots pancréatiques humains puisqu'il n'a été rapporté dans aucun autre tissu du corps humain.

Dans cette même étude, les auteurs ont cherché à savoir si l'expression accrue de l'ARNm MTNR1B conférée par le variant génétique rs10830963 entraînait un gain de fonction. Ils ont alors réalisé une expérience avec des cellules clonales sécrétrices d'insuline INS-1832/13, une partie des cellules constituait le groupe témoin et l'autre partie a subi une modification génétique pour surexprimer l'ARNm MTNR1B. Lorsqu'ils ont ajouté 16,7 mM de glucose au cours d'une incubation d'une heure aux deux groupes de cellules, ils ont constaté que la libération d'insuline obtenue en réponse dans les deux groupes n'a pas été affectée par la surexpression de l'ARNm MTNR1B en revanche l'ajout ultérieur de 100 nM de mélatonine a réduit la libération d'insuline des cellules surexprimant l'ARNm MTNR1B plus largement que celle des cellules témoins. Ainsi, la surexpression de l'ARNm MTNR1B a augmenté significativement la sensibilité de ces cellules à la mélatonine et à son effet sur la sécrétion d'insuline, ce qui indique bien un gain de fonction conféré par le variant à risque. Ils ont enfin rapporté que le blocage de la signalisation du récepteur MT2 a empêché l'effet inhibiteur de la mélatonine sur la libération d'insuline dans les cellules témoins et dans les cellules surexprimant l'ARNm MTNR1B.

Les chercheurs de cette étude ont enfin mis en évidence cet effet in vivo chez l'homme. Pour cela, ils ont sélectionné 23 personnes non diabétiques porteuses de deux copies de l'allèle de risque (GG) et 22 personnes non diabétiques porteuses de deux copies de l'allèle de non risque (CC) dans leur génome. Il n'y avait aucune différence d'âge, de sexe, d'indice de masse corporelle ou d'antécédents familiaux de diabète. Avant l'administration de mélatonine, un test de tolérance au glucose par voie orale a été effectué. Les concentrations de glucose étaient plus élevées et la réponse à l'insuline de première phase plus faible chez les porteurs du génotype GG par rapport aux porteurs du génotype CC. La sécrétion d'insuline ajustée en fonction de la sensibilité à l'insuline était 3 fois plus élevée chez les porteurs CC que chez les porteurs GG. Les sujets ont ensuite reçu 4 mg de mélatonine au coucher pendant 3 mois. Après cela, il y avait une nette diminution de la libération d'insuline dans la première phase et une augmentation des concentrations de glucose chez tous les sujets mais ce phénomène était particulièrement évident dans le cas des sujets porteurs GG à doses identiques de mélatonine reçues et à des concentrations plasmatiques similaires de mélatonine développées chez les deux groupes de sujets. Après ce traitement à la mélatonine, les mesures de la sécrétion d'insuline étaient plus faibles chez les porteurs GG par rapport aux données initiales. Dans les deux groupes, la sensibilité à l'insuline a été augmentée. La sécrétion et l'action de l'insuline sont toutes deux plus faibles chez les porteurs GG que chez les porteurs CC, ainsi la mélatonine inhibe la sécrétion d'insuline chez tous les porteurs mais cette inhibition est plus prononcée chez les porteurs homozygotes du génotype de risque GG. Le résultat de cette expérience montre que l'effet quantitatif de la mélatonine sur la libération d'insuline est inhibiteur, spécifique au génotype et

conforme à ce qui avait été mis en évidence sur les lignées cellulaires.

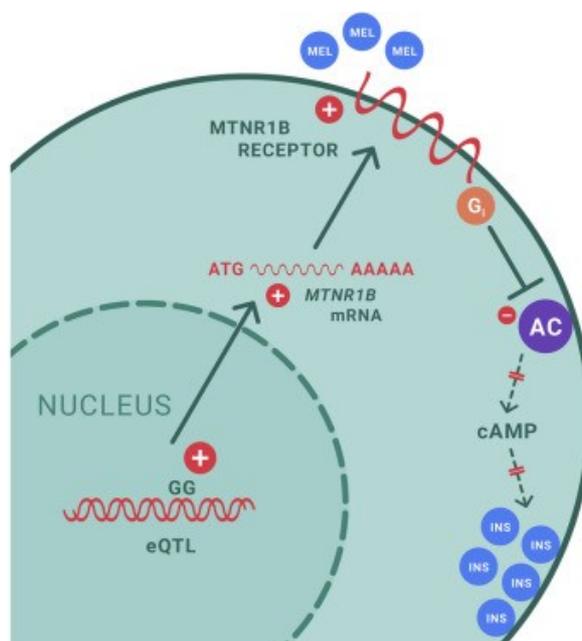


Figure 12 : Schéma montrant l'impact de la variante génétique rs10830963 du gène *MTNR1B* sur la libération d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas (122)

Quelques résultats d'études mettant en évidence l'association de la variante génétique rs10830963 et le risque de DT2

Le rôle important de la variante génétique rs10830963 du gène *MTNR1B* sur le risque de développement d'un DT2 a été étudié dans des populations d'origines ethniques et environnementales différentes.

C'est en 2008 qu'il a été rapporté pour la première fois que des polymorphismes du gène *MTNR1B* étaient associés à une augmentation de la glycémie à jeun et à la pathogénèse du DT2 dans la population européenne (127).

En 2009, Lyssenko et al ont étudié si le variant génétique rs10830963 du gène *MTNR1B* prédit le futur DT2 dans deux grandes études prospectives : l'étude du Malmoe Preventive Project portant sur 16061 suédois et l'étude Botnia portant sur 2770 finlandais (120) dont 2201 sujets ont développé un DT2 (2063 pour la première et 138 pour la seconde) pendant les années de suivi (25 ans pour l'étude MPP contre 7 ans pour l'étude Botnia). La fréquence de l'allèle G de risque était plus élevée chez les personnes de l'étude MPP qui se sont converties au DT2 que chez les sujets non-convertisseurs (30,2% contre 28%), ce qui indique un risque légèrement accru. Dans l'étude Botnia, il n'y avait pas de différence significative entre les convertisseurs et les non-convertisseurs (31% contre 29,3%). L'analyse combinée des deux cohortes indiquait que l'allèle de risque G était associé à un risque 1,11 fois plus élevé de DT2 futur. L'effet sur les niveaux de glucose semblait beaucoup plus fort, chez les personnes non diabétiques de l'étude MPP, les porteurs de l'allèle G présentaient une concentration de glucose plasmatique à jeun plus élevée au départ de l'ordre de 0,06 mmol/L par allèle G porté, qui est demeuré élevé tout au long de la

période de 25 ans de suivi, toujours de l'ordre de 0,06 mmol/L. Grâce à une autre étude (Botnia PPP), les auteurs ont montré que la variante génétique rs10830963 du gène *MTNR1B* est associée à une altération de la réponse précoce à l'insuline au glucose oral et intraveineux. Pour cela, ils ont examiné la sécrétion d'insuline chez 3300 participants non diabétiques de cette étude et ont observé une diminution dose-dépendante de la réponse précoce corrigée de l'insuline au glucose avec un nombre croissant d'allèles G portés. Dans l'étude Botnia, 2444 porteurs non diabétiques de l'allèle G présentaient une sécrétion plus faible d'insuline au départ qui s'est maintenue à un niveau bas tout au long de la période de suivi de 7 ans. L'allèle G a également été associé à une altération de la sécrétion d'insuline lors d'un test de tolérance au glucose par voie intraveineuse chez 505 personnes non diabétiques de l'étude Botnia. Dans une autre étude (FUSION13), l'allèle G a également été associé à une diminution de la réponse aiguë de l'insuline au glucose chez 522 personnes non diabétiques.

En 2009, Rönn et al ont montré que la variante génétique rs10830963 était associée à un risque accru d'augmentation de la glycémie à jeun et de DT2 dans une cohorte chinoise Han (région métropolitaine de Shanghai) (128). Ils rapportèrent que la variante de risque était associée à une augmentation de la glycémie à jeun de l'ordre de 0,068 mmol/L par allèle de risque porté.

En 2010, de manière analogue, Kan et al ont observé que la variante génétique commune rs10830963 du gène *MTNR1B* conférait un risque de DT2 dans une autre population chinoise de Shanghai (127).

Des résultats contradictoires ont été rapportés par d'autres études. En 2011, Ling et al rapportèrent qu'il n'y avait pas d'association significative entre le variant à risque rs10830963 et le risque de DT2 dans une autre population Han de Shanghai (127). En 2015, Shi et al arrivèrent à la même conclusion dans une population de Gansu Baoan (127).

D'autres études ont rapporté l'association entre le variant génétique rs10830963 et l'augmentation de la glycémie à jeun, la diminution de la sécrétion d'insuline et l'augmentation du risque de DT2 dans différentes populations, que ce soit en 2011 par Ohshige et al dans la population japonaise, ou par Dietrich et al en 2011 puis par Heshmat et al en 2014 dans la population européenne (125).

En 2012, Xia et al ont réalisé une méta-analyse de 23 études portant sur 172963 personnes d'origine européenne dans laquelle il a été démontré que le variant génétique rs10830963 est un facteur de risque d'altération de la régulation du glucose et de risque de DT2 (125).

En 2013, les résultats d'une méta-analyse réalisée par Wang et al à grande échelle stratifiée selon l'origine ethnique ont révélé la corrélation entre le variant génétique rs10830963 du gène *MTNR1B* et le DT2 chez les caucasiens mais pas chez les asiatiques (124,125). Cette association a aussi été rapportée en Asie du Sud par Shen et al en 2019 lors d'une méta-analyse comprenant 21 études (125), ainsi que dans une population chinoise par Feng et al en 2021 lors d'une méta-analyse comprenant 6 études (127).

En 2015, Garaulet et al ont réalisé une étude pour déterminer si le variant génétique

rs10830963 du gène *MTNR1B* influençait l'effet de la mélatonine (5mg) sur la tolérance au glucose évaluée par un test de tolérance au glucose oral (OGTT) de 75g à différents moments de la journée (matin et soir) par rapport à un placebo (121). Pour cela, ils recrutèrent 17 femmes normoglycémiques ayant un âge moyen de 24 ans et un IMC moyen de 23 kg/m<sup>2</sup>, 11 d'entre elles avaient un génotype CG et les 6 autres un génotype CC. Ils montrèrent que l'effet de la mélatonine sur la tolérance au glucose dépendait du génotype. Le matin, l'administration de mélatonine entraînait une différence d'effet significative sur l'aire de glucose sous la courbe au dessus de la ligne de base entre les porteuses de l'allèle G et les non porteuses de l'allèle G avec un effet 6 fois plus important de la mélatonine sur ce paramètre dans le génotype CG par rapport au génotype CC. En revanche, le soir, l'effet de la mélatonine sur ce paramètre ne différait pas significativement entre les génotypes CG et CC. Les auteurs conclurent que le variant génétique rs10830963 du gène *MTNR1B* aggravait l'effet de la mélatonine sur la tolérance au glucose.

En 2018, Patel et al ont réalisé une étude visant à étudier les taux plasmatiques de mélatonine, les polymorphismes mononucléotidiques du gène *MTNR1B* et l'analyse de la corrélation génotype-phénotype chez les patients atteints de DT2 dans la population du Gujarat (un état de l'Inde) (124). Cette étude a porté sur 478 patients atteints de DT2 et 502 témoins. Les résultats de cette étude montrèrent une diminution significative des taux plasmatiques de mélatonine chez les patients atteints de DT2 par rapport aux témoins et une association de la variante génétique rs10830963 et plus particulièrement du génotype GG avec une augmentation de la glycémie à jeun. Ils conclurent qu'un niveau de mélatonine réduit ainsi qu'une altération de la glycémie à jeun due à la variante génétique rs10830963 du gène *MTNR1B* pourraient agir comme un puissant facteur de risque de DT2 dans la population du Gujarat.

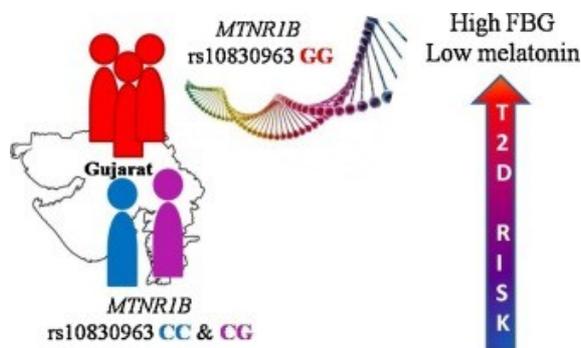


Figure 13 : Schéma montrant l'association de la variante génétique rs10830963 du gène *MTNR1B* et plus particulièrement du génotype GG avec une augmentation de la glycémie à jeun dans la population du Gujarat (124)

En 2020, Saki et al ont étudié l'association entre le variante génétique commune rs10830963 et le risque de DT2 dans un groupe de la population iranienne. Ils génotypèrent 187 patients atteints de DT2 et 100 individus normaux (témoins) volontaires pour participer à cette étude et remarquèrent qu'il y avait une différence significative dans la fréquence des génotypes et des allèles de rs10830963 dans les groupes patients et témoins. Les génotypes GG et CG et donc l'allèle G ont augmenté le risque de DT2, le risque de développer un DT2 étant plus important chez les individus homozygotes GG que chez les individus hétérozygotes CG. Ils identifièrent l'allèle G comme un facteur de risque pour le développement du DT2

puisqu'il augmente le risque de DT2 de 90% environ. Ils conclurent que cette étude suggérait que la variante génétique commune rs10830963 du gène *MTNR1B* était associée au développement du DT2 dans un groupe de la population iranienne (125).

En 2022, Li et al ont mené une méta-analyse pour mettre en lumière l'association potentielle entre la variante génétique rs10830963 et le risque de DT2 (127). Pour cela, la méta-analyse a rassemblé 7 études portant sur un totale de 13752 participants. La conclusion fut que la variante génétique rs10830963 s'était avérée significativement associée au risque de DT2 chez les porteurs homozygotes GG mais également chez les porteurs hétérozygotes C/G.

Pour conclure sur la mélatonine et le risque de DT2, il est rappelé que la mélatonine est un régulateur du rythme circadien et que tout déséquilibre de ses niveaux peut être lié à divers troubles métaboliques comme le DT2. En effet, la mélatonine entraîne une inhibition de la libération d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas, notamment par la stimulation de ses récepteurs MT2 codés par le gène *MTNR1B*. La sécrétion d'insuline est donc inversement corrélée aux concentrations plasmatiques de mélatonine. La variante génétique rs10830963 du gène *MTNR1B* est commune dans la population (30%), elle provoque la régulation à la hausse de l'expression des récepteurs MT2 dans les cellules des îlots pancréatiques humains et donc dans les cellules  $\beta$ , ce qui se traduit par une inhibition plus forte de la sécrétion d'insuline chez les sujets porteurs hétérozygotes de ce variant par rapport aux sujets non porteurs et une inhibition encore plus forte de la sécrétion d'insuline chez les sujets porteurs homozygotes de ce variant. Cet effet entraîne un risque accru d'élévation de la glycémie à jeun et un risque accru de développer un DT2. Par conséquent, la variante génétique rs10830963 du gène *MTNR1B* est un facteur de risque de DT2. Le fait que l'allèle de risque G soit très fréquent dans la population (environ 30%), combiné au fait que de plus en plus de personnes aient recours à la mélatonine sous forme de médicament mais bien plus encore sous forme de compléments alimentaires (ces derniers étant en vente libre et potentiellement sans aucune supervision médicale ou pharmaceutique) pour une utilisation comme agent de sommeil et dans la prévention des effets dûs au décalage horaire (utilisations en cours de généralisation de nos jours et apportant des doses de mélatonine générant des concentrations supraphysiologiques conduisant à une augmentation de la signalisation mélatoninergique) pourrait potentiellement conduire à l'émergence de nouveaux nombreux cas d'élévation de la glycémie à jeun et de nouveaux nombreux cas de DT2, rendant ainsi l'utilisation de la mélatonine nocive chez les porteurs de l'allèle G. Il est en effet estimé qu'aux USA, 5 à 12 millions d'adultes traitent leurs problèmes de sommeil avec de la mélatonine (121). La question pourrait donc un jour se poser de savoir s'il ne serait pas opportun d'effectuer un génotypage de *MTNR1B* chez les personnes souhaitant utiliser de la mélatonine exogène pour traiter des troubles du sommeil afin d'identifier celles porteuses de l'allèle à risque G avant qu'elles n'aient recours à l'utilisation de mélatonine exogène et ainsi éviter préventivement l'apparition de nouveaux cas de DT2. En effet, et c'est ce qu'il paraît important de retenir de l'ensemble de cette partie, que ce soit chez les asthmatiques, les patients souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes, chez les personnes présentant le variant génétique rs10830963 du gène *MTNR1B* favorisant un risque accru de DT2, c'est que la mélatonine ne peut pas être utilisée universellement par tout le monde.

## VII.B- Mises en garde et précautions d'emploi citées dans le Vidal reliant la mélatonine aux recommandations émises par l'ANSES concernant son emploi (58,66,70)

Bien que les recommandations émises par l'ANSES concernent l'utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine et non les médicaments en contenant, on pourrait s'attendre à ce que le Vidal fasse état de mises en garde et de précautions d'emploi concernant l'utilisation des médicaments à base de mélatonine chez les populations dans lesquelles son utilisation pourrait être potentiellement nocive comme nous venons de le voir. Or, les monographies de Slenyto et Circadin ne font état d'aucune mise en garde ou précaution d'emploi à l'égard des patients asthmatiques, épileptiques ou d'un éventuel risque accru de développer un DT2 chez certains individus. La seule mise en garde/précaution d'emploi à l'égard des personnes à risques qui viennent d'être décrites concerne les patients atteints de maladies inflammatoires ou auto-immunes et se trouve énoncée de la manière suivante dans les monographies Vidal de Slenyto et Circadin : « Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'utilisation de la mélatonine chez les personnes atteintes de maladies auto-immunes. De ce fait, la mélatonine n'est pas recommandée chez les patients atteints de maladies auto-immunes ». Si la seconde phrase de cette citation est justifiée, la première au contraire n'est que trop réductrice au regard de toutes les études qui ont été menées quant à l'utilisation de la mélatonine chez les patients atteints de maladies inflammatoires ou auto-immunes. En effet dans ce document n'ont été citées qu'un nombre restreint d'études reliant l'utilisation de la mélatonine chez les sujets souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes, il en existe énormément d'autres et de plus n'ont été abordées que les pathologies les plus fréquentes et les plus connues : SEP, LED, PR, MICI, DT1, mais il en existe d'autres comme par exemple le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, la sclérodermie ou encore la spondylarthrite ankylosante. Ce constat laisse à penser que le Vidal, pourtant la référence médicale des professionnels de santé en terme de médicaments, ne nous rapporte qu'une information partielle en ce qui concerne la mélatonine.

A la vue de ce constat, il a été intéressant d'aller chercher ce que le RCP de la future nouvelle spécialité Voquily pouvait mentionner dans ses mises en garde et précautions d'emploi reliant l'utilisation de la mélatonine aux recommandations de l'ANSES.

Première différence, la question de l'épilepsie est abordée. Cela est fait de la manière suivante : « Il a été signalé que la mélatonine peut augmenter et diminuer la fréquence des convulsions chez les patients épileptiques. La prudence s'impose lors de la prescription de Voquily chez des patients épileptiques et/ou présentant des déficiences neurologiques et/ou prenant des médicaments concomitants qui peuvent augmenter la fréquence des convulsions ». Au regard des résultats d'études mentionnés précédemment dans la partie mélatonine et épilepsie, cette déclaration apparaît tout à fait justifiée. La question est alors de savoir pourquoi apparaît-elle dans le RCP de Voquily mis à jour en date du 21 septembre 2022 mais pas dans la monographie Vidal de Slenyto dont la source est son RCP mis à jour en date du 5 juin 2023 ?

Seconde différence, elle concerne l'utilisation de mélatonine en cas de MAI et se fait de la manière suivante : « Des cas occasionnels d'exacerbation de maladie auto-immune ont été décrits chez les patients prenant de la mélatonine. Il n'existe

actuellement aucune donnée quant à l'utilisation de la mélatonine chez les patients présentant une maladie auto-immune. Voquily n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie auto-immune ». Ici, même si les deux dernières phrases sont similaires à ce qui est dit dans cette rubrique pour les monographies Vidal de Circadin et Slenyto, la première révèle bien l'existence de cas d'exacerbation de MAI en utilisant de la mélatonine, ce qui donne beaucoup plus de poids à la mise en garde. En effet, dans les monographies Vidal de Circadin et Slenyto, on pourrait penser que l'utilisation de mélatonine n'est pas recommandée chez les patients atteints de MAI par esprit de précaution, en ne sachant pas ce que l'utilisation de mélatonine pourrait induire chez ces patients. En revanche, le RCP de Voquily ne laisse pas place au doute et nous fait clairement comprendre qu'un risque existe quant à l'utilisation de mélatonine chez les patients atteints de MAI. Cette différence est remarquable.

Troisième différence, elle concerne l'intolérance au glucose et est rapportée de la manière suivante : « Des données limitées suggèrent que la mélatonine prise dans un laps de temps trop proche de la consommation de plats riches en glucides pourrait affecter le contrôle du niveau de glucose pendant plusieurs heures. Voquily doit être pris au moins 2 heures avant et au moins 2 heures après un repas; idéalement 3 heures après un repas pour les personnes présentant une forte intolérance au glucose ou un diabète ». Ceci est tout à fait en lien avec la partie mélatonine et DT2 préalablement exposée. En effet, même si aucune référence n'est faite par rapport au variant génétique rs10830963 du gène *MTNR1B* et un risque accru d'élévation de la glycémie au jeun et un risque accru de développer un DT2, cette déclaration dans le RCP de Voquily traduit bien le fait qu'une augmentation de la signalisation mélatoninergique, créée par l'administration de Voquily, va altérer la régulation de la glycémie (et plus précisément ici la régulation de la glycémie postprandiale) du fait que la mélatonine inhibe la libération d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Le RCP de Voquily introduit donc bien une mise en garde pour toute la population en ce qui concerne l'effet de la mélatonine sur la glycémie mais encore plus à l'attention des sujets intolérants au glucose et diabétiques.

En revanche, le RCP de Voquily n'évoque pas de mise en garde ou précaution d'emploi concernant l'utilisation de la mélatonine chez les patients asthmatiques.

## VIII- Intéactions (3,5,26,41,58,66,70,130,131)

Comme nous allons le voir dans cette partie, la mélatonine peut être impliquée dans plusieurs types d'intéactions médicamenteuses, ce qui explique pourquoi l'avis de l'ANSES du 23 février 2018 recommande que l'utilisation de mélatonine soit soumise à avis médical chez les personnes suivant un traitement médicamenteux. On comprend alors toute la problématique des compléments alimentaires à base de mélatonine pouvant être achetés en supermarché ou sur internet, dans ces deux cas de figure l'achat et la consommation se feront sans supervision médicale ni pharmaceutique pouvant potentiellement aboutir à un risque pour la santé du patient.

### VIII.A- Intéactions pharmacocinétiques

La mélatonine est métabolisée principalement par les enzymes du cytochrome

hépatique P450 CYP1A et majoritairement par le CYP1A2. Le CYP1A1 et le CYP2C19 interviennent également dans le métabolisme hépatique de la mélatonine mais dans une moindre mesure. Par conséquent, les médicaments inducteurs et inhibiteurs de ces enzymes hépatiques entreront en interaction avec la mélatonine.

### Les inhibiteurs du CYP1A2

Ces médicaments ou substances exogènes vont inhiber l'activité de l'enzyme responsable de la métabolisation de la mélatonine et par conséquent ils vont provoquer l'augmentation des concentrations plasmatiques de cette dernière.

- La prudence s'impose chez les patients traités par la fluvoxamine. En effet, celle-ci augmente les concentrations plasmatiques de mélatonine avec une augmentation de 17 fois de l'aire sous la courbe et de 12 fois de la concentration plasmatique maximale en inhibant son métabolisme par les isoenzymes CYP1A2 et CYP2C19 hépatiques. Cette association est à éviter.

- La prudence s'impose chez les patients traités par le 5- ou le 8- méthoxypsoralène lesquels inhibent le métabolisme de la mélatonine et entraînent une augmentation de ses concentrations plasmatiques.

- La prudence s'impose chez les patients traités par la cimétidine, un agent anti-H2 qui est un puissant inhibiteur de certaines enzymes du cytochrome P450 et notamment du CYP1A2, ce qui va inhiber le métabolisme de la mélatonine et entraîner une augmentation de ses concentrations plasmatiques.

- La prudence s'impose chez les patientes sous oestrogénothérapie, que ce soit par pilules contraceptives ou traitement hormonal de substitution, car les oestrogènes augmentent les niveaux plasmatiques de mélatonine en inhibant son métabolisme à la fois par le CYP1A2 et le CYP1A1.

- La caféine présente un métabolisme catalysé principalement par le CYP1A2 et elle s'est avérée être un inhibiteur de cette isoenzyme. Il a été montré que la consommation concomitante de caféine et de mélatonine a plus que doublé les taux plasmatiques et augmenté la biodisponibilité de la mélatonine en inhibant son métabolisme présystémique. Nous verrons en effet par la suite que la mélatonine exogène administrée par voie orale subit un fort effet de premier passage hépatique.

- Les autres inhibiteurs du CYP1A2 comme les fluoroquinolones (ciprofloxacine et norfloxacine), en inhibant le métabolisme hépatique de la mélatonine par le CYP1A2, vont également être capables d'augmenter les concentrations plasmatiques de la mélatonine.

### Les inducteurs du CYP1A2

Ces médicaments ou substances exogènes vont favoriser l'activité de l'enzyme responsable de la métabolisation de la mélatonine et par conséquent, ils vont provoquer la diminution des concentrations plasmatiques de cette dernière.

- Les médicaments inducteurs du CYP1A2 comme la carbamazépine et la rifampicine vont accélérer la métabolisation hépatique de la mélatonine et ainsi réduire les concentrations plasmatiques de cette dernière. Ainsi, lorsque des inducteurs du CYP1A2 et la mélatonine sont administrés simultanément, un ajustement de la posologie de la mélatonine à la hausse peut s'avérer nécessaire.

- Le tabagisme provoque une induction du CYP1A2 et accélère ainsi le métabolisme hépatique de la mélatonine réduisant ses concentrations plasmatiques. Si au cours d'un traitement par la mélatonine, un patient commence ou arrête la consommation de tabac, un ajustement de la posologie de la mélatonine à la hausse ou à la baisse respectivement peut s'avérer nécessaire. Dans le cadre du tabagisme, ce sont les hydrocarbures aromatiques polycycliques (une classe de composés cancérigènes présents dans le tabac) qui régulent à la hausse l'expression du CYP1A2, ce qui accélère le métabolisme de la mélatonine. Cet effet du tabagisme entraînant une réduction des concentrations sanguines de mélatonine est valable pour l'administration de mélatonine exogène (notamment une administration exogène générant des taux plasmatiques élevés de l'hormone) mais ne l'est pas pour la sécrétion endogène de mélatonine.

#### Entrée en compétition pour la métabolisation au niveau du CYP1A2

Le CYP1A2 est impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments. Ces derniers peuvent alors entrer en compétition pour être pris en charge et métabolisés par le CYP1A2. Ainsi l'administration de médicaments utilisant la même voie métabolique peut aboutir au fait qu'ils puissent ainsi modifier leur biodisponibilité les uns envers les autres. Ceci est encore plus vrai pour les médicaments à marge thérapeutique étroite et chez les 13% de la population qualifiés de « métaboliseurs lents » du fait des polymorphismes du gène *CYP1A2* aboutissant à de très grandes différences interindividuelles dans l'activité du CYP1A2 (de 10 à 200 fois). Ainsi, l'administration de médicaments métabolisés par le CYP1A2 peut potentiellement modifier la biodisponibilité de la mélatonine et inversement, la mélatonine peut potentiellement modifier la biodisponibilité de certains médicaments métabolisés par le CYP1A2.

Prenons par exemple le cas de la warfarine, un anticoagulant de la classe des antivitamines K (AVK) présentant une marge thérapeutique étroite et dont le métabolisme implique les CYP2C9, 2C8, 2C18, 3A4, 2C19 et 1A2. Ces deux dernières isoenzymes interviennent dans le métabolisme de la mélatonine et il s'est avéré que la mélatonine peut augmenter l'activité anticoagulante de la warfarine. Cette association mélatonine/warfarine doit être évitée et si elle ne peut pas l'être, un ajustement de la dose de l'anticoagulant peut être nécessaire après avoir effectué une surveillance de l'INR. Cette remarque peut être valable pour les autres AVK.

#### VIII.B- Intéactions pharmacodynamiques

- L'alcool : cette substance présente deux types d'interaction avec la mélatonine. Tout d'abord, la consommation d'alcool doit être proscrite au cours d'un traitement par la mélatonine du fait qu'il entraîne une diminution de l'efficacité de la mélatonine sur le sommeil. De plus, l'alcool est un sédatif ayant la capacité d'altérer les fonctions physiques et mentales. Il est possible que la somnolence générée par la mélatonine

cumulée à l'effet sédatif de l'alcool provoquent une somnolence accrue chez les patients utilisant ces deux substances de manière concomitante. Enfin, comme nous le verrons dans la partie 3, l'alcool a une activité néfaste sur le sommeil.

- Benzodiazépines et hypnotiques autres que les benzodiazépines : la mélatonine peut amplifier les propriétés sédatives des benzodiazépines (par exemple midazolam et témazépam) et des hypnotiques autres que les benzodiazépines (par exemple zolpidem et zopiclone). Dans une étude sur le traitement du syndrome de décalage horaire, l'association de la mélatonine et du zolpidem s'est traduite par une plus forte incidence de la somnolence matinale, de nausées et de confusion, une altération accrue de l'attention, de la mémoire et de la coordination, ainsi qu'une activité réduite pendant la première heure suivant le réveil, par rapport au zolpidem utilisé seul. Dans un essai clinique, des preuves d'une interaction pharmacodynamique transitoire entre le zolpidem et la mélatonine ont été clairement observées une heure après l'administration concomitante de ces deux produits. Celle-ci s'est traduite par une altération accrue de l'attention, de la mémoire et de la coordination, par rapport au zolpidem utilisé seul. L'utilisation de la mélatonine en association avec des benzodiazépines ou des hypnotiques autres que les benzodiazépines n'est pas recommandée.

- La mélatonine peut réduire l'effet hypotenseur de la nifédipine. La prudence s'impose donc lors de cette association et un ajustement de la dose de nifédipine peut s'avérer nécessaire. Cependant, il est également possible que la mélatonine puisse potentialiser les effets d'autres médicaments antihypertenseurs (3,131).

- Thioridazine et imipramine : dans des études, la mélatonine a été administrée de façon concomitante avec la thioridazine et l'imipramine, deux substances actives qui agissent sur le SNC. L'administration concomitante de mélatonine et d'imipramine a majoré la sensation de tranquillité et la difficulté à effectuer des tâches en comparaison avec l'imipramine utilisée seule. L'administration concomitante de mélatonine et de thioridazine a entraîné des sensations vertigineuses plus marquées en comparaison avec la thioridazine utilisée seule. L'association de la mélatonine avec la thioridazine ou l'imipramine est donc à éviter.

- La mélatonine, de par ses effets immunomodulateurs, pourrait entraîner une baisse de l'efficacité des agents anti-inflammatoires tels que les corticoïdes (3,131).

- La mélatonine présente un effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire, elle pourrait ainsi potentialiser les effets d'autres antiagrégants plaquettaires tels que l'aspirine ou d'anticoagulants comme la warfarine.

### VIII.C- Des agents pharmacologiques peuvent modifier la sécrétion de mélatonine endogène

- Certains AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), comme par exemple l'aspirine et l'ibuprofène, lorsqu'ils sont administrés le soir, peuvent réduire jusqu'à 75% les concentrations endogènes de mélatonine au début de la nuit. Ainsi, si la situation le permet, l'administration d'AINS doit être évitée le soir.

- Les bêta-bloquants peuvent supprimer la sécrétion nocturne de mélatonine

endogène. Si la situation le permet, ils doivent donc être administrés le matin. En effet, comme nous l'avons vu dans la partie 1, c'est la libération de noradrénaline à la phase obscure le soir qui va permettre l'expression de l'AANAT suivie de la synthèse de mélatonine grâce à la stimulation des récepteurs  $\beta_1$  adrénergiques présents à la surface des pinéaloctes. Ainsi, les  $\beta$ -bloquants et notamment les  $\beta_1$ -bloquants vont empêcher la liaison de la noradrénaline à ces récepteurs  $\beta_1$  adrénergiques présents à la surface des pinéaloctes ce qui inhibera l'expression de l'AANAT et donc la synthèse et la sécrétion de mélatonine.

- Les substances qui augmentent la disponibilité de la noradrénaline dans la fente synaptique pourraient renforcer la sécrétion de mélatonine. On peut par exemple citer les IMAO non sélectifs, les IMAO de type A, les antidépresseurs tricycliques, les IRSNA (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline). Ces substances vont faire qu'il y aura davantage de noradrénaline pouvant stimuler les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\beta_1$  adrénergiques à la surface des pinéaloctes, ce qui potentialisera l'activation de l'expression de l'AANAT suivie de la synthèse et de la sécrétion de mélatonine.

- Les récepteurs de très nombreux médiateurs sont présents dans les pinéaloctes. Il a par exemple été montré que l'activation des récepteurs aux benzodiazépines et le renforcement du tonus GABAergique par le valproate de sodum réduisent le pic nocturne de mélatonine sanguine. En 1993, McIntyre et al ont par exemple observé que l'alprazolam (une benzodiazépine) administré la nuit inhibe la sécrétion nocturne de mélatonine.

- En 1977, Smith et al ont démontré que la chlorpromazine augmentait la concentration sérique de mélatonine.

## IX- Grossesse et allaitement (3,58,66,70,132)

La grossesse et l'allaitement constituent des situations à risque lors desquelles la consommation de mélatonine exogène, que ce soit sous forme médicamenteuse ou sous forme de complément alimentaire, est déconseillée.

### IX.A- Grossesse

Les taux physiologiques de mélatonine augmentent au cours de la grossesse. Il a été démontré que la mélatonine endogène joue un rôle essentiel durant la grossesse et sur le développement foetal, notamment au niveau cérébral. Pour cela, la mélatonine est proposée comme traitement possible de certaines pathologies de la grossesse (pré-éclampsie, menace d'accouchement prématuré, retard de croissance utérin) et des lésions cérébrales périnatales. Cependant, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la mélatonine exogène en cours de grossesse normale sont peu nombreuses, en particulier au premier trimestre. Aucun effet malformatif, foetal ou néonatal n'a été rapporté à ce jour. La mélatonine n'est pas tératogène chez l'animal. Elle passe le placenta, les concentrations plasmatiques néonatales sont équivalentes aux concentrations maternelles. La mélatonine exogène n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Si une grossesse est découverte pendant le traitement à la mélatonine, il conviendra de rassurer la patiente quant au risque malformatif de la mélatonine et si la poursuite d'un traitement hypnotique est nécessaire, on préférera utiliser une molécule mieux connue chez la femme enceinte, quel que soit le terme de la grossesse, c'est-à-dire en l'état actuel des connaissances, la doxylamine ou un apparenté aux benzodiazépines (le zolpidem ou la zopiclone) pour la durée de traitement la plus courte possible. Il sera d'ailleurs utile de rappeler que la prescription d'un hypnotique ne doit jamais être banalisée et encore moins chez la femme enceinte.

Pour traiter une femme enceinte, si la mise en place de mesures non pharmacologiques pour lutter contre les troubles du sommeil n'est pas suffisante, la prescription d'un des hypnotiques cités ci-dessus peut être envisagée quel que soit le terme de la grossesse mais uniquement pour une durée aussi brève que possible.

Dans tous les cas, il conviendra d'informer l'équipe de la maternité de l'utilisation d'un hypnotique avant l'accouchement.

### IX.B- Allaitement

La mélatonine endogène passe dans le lait maternel, et de ce fait, la mélatonine exogène est probablement sécrétée dans le lait maternel humain. Il n'y a pas de dosage dans le lait ni de donnée sur des enfants allaités par des mères prenant de la mélatonine exogène de synthèse. En revanche, des données chez les animaux ont montré une excrétion de la mélatonine exogène et de ses métabolites dans le lait. Ainsi, il est impossible d'exclure un risque pour les enfants allaités. C'est pourquoi la mélatonine exogène ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement. Comme en l'état des connaissances, il y a une absence de donnée disponible sur la mélatonine et l'allaitement, si un traitement hypnotique est nécessaire (après avoir constaté l'insuffisance de la mise en place de mesures non pharmacologiques pour lutter contre les troubles du sommeil), on préférera utiliser une molécule mieux connue en cours d'allaitement, c'est-à-dire en l'état actuel des connaissances, le zolpidem ou la zopiclone, et ce pour une durée de traitement aussi brève que possible, tout en rappelant que la prescription d'un hypnotique ne doit jamais être banalisée.

## X- Conduite et utilisation de machines (48,49,54,58,66,70,133)

En France, 3,4% des accidents mortels de la circulation sont liés à une prise de médicament. Parmi eux, la moitié est liée aux benzodiazépines.

La mélatonine a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En effet, elle peut induire une somnolence et réduire le niveau de vigilance pendant plusieurs heures. Par conséquent, l'utilisation de mélatonine n'est pas recommandée avant de conduire des véhicules et d'utiliser des machines. Ceci explique la recommandation de l'ANSES visant à ne pas utiliser les compléments alimentaires contenant de la mélatonine chez les personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue et pouvant poser un problème de sécurité en cas de somnolence. Comme nous l'avons vu en page 119, la reproduction de cette mention est très hétérogène sur les emballages des différents compléments alimentaires contenant de la mélatonine pris en exemple dans ce document.

L'arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de

l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits est paru au journal officiel du 18 mars 2017 (texte 14). Ce dernier publie la liste actualisée des médicaments du SNC nécessitant un pictogramme d'alerte en cas de conduite automobile puisque les substances actives qu'ils contiennent sont susceptibles d'entraîner une baisse de la vigilance et une somnolence avec un retentissement important en terme de sécurité routière. La version 2017 de cette liste intègre une trentaine de nouvelles substances correspondant à des spécialités commercialisées après 2008. La mélatonine (contenue dans sa spécialité Circadin) a été ajoutée à la liste des substances susceptibles d'entraîner une baisse de la vigilance et une somnolence pour la classe des hypnotiques et sédatifs. Elle a été inscrite au niveau de risque 1, pictogramme sur fond jaune, avec la mise en garde et le message informatif suivants sur la conduite à tenir lors de l'utilisation du médicament : « soyez prudent, ne pas conduire sans avoir lu la notice ».

## XI- Effets indésirables

Ici, nous ne reviendrons pas sur les populations à risque dont il a été discuté précédemment, i-e les personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes, les asthmatiques, les épileptiques, les sujets porteurs de la variante génétique rs10830963 du gène *MTNR1B*. Il faudra cependant garder bien en tête les effets néfastes que la mélatonine a pu déclencher chez ces sujets.

### XI.A- Quelques données chiffrées sur les cas de signalements d'EI liés à la prise de mélatonine

Depuis la création du dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'en mai 2017, l'ANSES a reçu 90 déclarations d'effets indésirables (EI) susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Ces signalements ont été transmis par des professionnels de santé, l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et par les fabricants de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Les effets les plus déclarés étaient des symptômes généraux (somnolence, céphalées, vertige), des troubles neurologiques (tremblements, migraine), gastroentérologiques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) et psychiatriques (cauchemars, irritabilité) (3).

L'ANSM a recueilli plus de 200 cas d'EI susceptibles d'être liés à la consommation de mélatonine (sous forme de médicament, de préparation magistrale ou de complément alimentaire) entre 1985 et décembre 2016.

Pour les cas rapportés à la pharmacovigilance, 43% des EI étaient d'ordre neurologique (somnolence, céphalées, syncopes, convulsions), 24% étaient d'ordre psychiatrique (anxiété, troubles dépressifs), 19% étaient d'ordre dermatologique (rash, éruptions maculo-papuleuses) et 19% étaient d'ordre gastroentérologique (vomissements, constipation, pancréatite aiguë) (3).

Entre le premier janvier 2010 et le 30 novembre 2016, 46 cas d'EI susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine ont été enregistrés dans la base nationale des cas d'intoxication du système

d'information des centres antipoison. Dans 26 de ces 46 cas, la prise de mélatonine intervenait dans le cadre d'une tentative de suicide. Pour les 20 cas restants, 11 étaient survenus suite à la prise de mélatonine seule et parmi ces 11 cas, 8 d'entre eux impliquaient une consommation de mélatonine aux posologies recommandées et 3 d'entre eux impliquaient une posologie non respectée avec des consommations variant de 10 à 12 mg par jour. Pour les 8 cas survenant aux posologies recommandées, les EI furent 2 cas de céphalées, 1 cas de paresthésie et de vertiges, 3 cas de tachycardie, 1 cas d'érythème cutané, 1 cas d'asthénie et de douleurs à l'hypocondre droit et 1 cas de convulsions survenant dans un contexte de sevrage alcoolique. Pour les 3 cas survenant à des posologies non respectées, les EI rapportés étaient nausées, vomissements, vertiges, somnolence (3).

En Italie, 19 signalements d'EI ont été enregistrés entre janvier 2002 et octobre 2016 où l'on retrouvait céphalées, vertiges, convulsions, éruptions cutanées et malaises (3).

Au Canada, la mélatonine est homologuée comme ingrédient de produit de santé naturel, elle est utilisée pour favoriser le sommeil. Santé Canada a transmis à l'ANSES 102 cas d'EI enregistrés entre 1995 et juin 2016. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient des symptômes généraux (somnolence, fatigue, vertiges, céphalées), des effets neurologiques (altération de la conscience, spasmes musculaires), les troubles gastroentérologiques (douleur abdominale, nausée, vomissement, diarrhée), les troubles psychiatriques (cauchemars, anxiété, irritabilité) et les troubles cardiovasculaires (tachycardie, palpitation, hypertension) (3).

Ainsi, à la vue de ces chiffres, on peut constater que le nombre de cas rapportés d'EI liés à la prise de mélatonine est très faible. D'ailleurs la grande majorité des études vente les mérites d'un profil d'innocuité très favorable de la mélatonine. Il y a juste, comme nous l'avons vu, certaines catégories de la population chez lesquelles il apparaît judicieux d'éviter son usage.

#### XI.B- Les effets indésirables rapportés dans la littérature chez l'homme

Dans l'avis de l'ANSES du 23 février 2018, les EI de la mélatonine rapportés dans la littérature chez l'homme ont été discutés (3) :

- pour les céphalées, ce symptôme a une fréquence élevée d'apparition dans les études qui ont été observées mais il est difficile de conclure sur le rôle de la mélatonine dans son apparition ou sur une dose-seuil de survenue car la majorité des données étaient issues d'études d'efficacité où la survenue de céphalées n'était pas significative par rapport au placebo. De plus, pour d'autres études, l'absence de groupe placebo ne permettait pas d'objectiver leur apparition. En outre, l'imputabilité de la mélatonine dans la survenue de l'effet n'est jamais étudiée et enfin, les doses utilisées dans les différentes études étaient souvent supérieures à la dose autorisée dans les compléments alimentaires commercialisés en France. Ainsi, l'EI céphalée est plus associé à la mélatonine par précaution que par preuve bien que l'action vasodilatatrice médiée par la mélatonine par stimulation de ses récepteurs MT2 au niveau vasculaire pourrait potentiellement expliquer l'origine de cet EI.

- pour la somnolence, sa survenue suite à la prise de mélatonine s'explique

par l'effet soporifique associé à la mélatonine comme nous l'avons vu dans la partie 1. Cet EI a été rapporté dans de nombreuses études, parfois de manière non significative versus placebo, parfois parce qu'il a entraîné l'arrêt du traitement par les patients en cours d'étude, parfois de manière objectivée où la mélatonine exogène a agi directement sur l'EEG en plus d'avoir augmenté la somnolence subjective chez les patients le tout versus placebo. Si les cas de somnolence sont surtout rapportés pour des doses de mélatonine supérieures à celles que l'on retrouve dans les compléments alimentaires à base de mélatonine, les personnes effectuant des activités au cours desquelles une baisse de vigilance pourrait avoir des incidences sur leur sécurité ou celle d'autrui ne doivent pas consommer de compléments alimentaires à base de mélatonine.

- pour les troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale, nausée, vomissement, constipation, diarrhée), leur survenue a été fréquemment rapportée suite à l'administration de mélatonine. De nombreux cas ont été observés dans différentes études dans lesquelles la mélatonine a été administrée pendant plusieurs jours, semaines ou mois à des doses comprises entre 0,1 mg/jour et 10 mg/jour. Mais leur apparition était généralement identique au groupe placebo lorsque celui-ci existait. De plus, aucune donnée n'existe sur une dose-seuil de mélatonine à partir de laquelle l'effet apparaît.

- pour la migraine, les résultats d'études sont contradictoires. Certaines études indiquent que la mélatonine favorise l'apparition et l'intensité de la migraine alors que d'autres indiquent un effet bénéfique de la mélatonine pour réduire la fréquence et l'intensité des migraines. Enfin, d'autres études n'établissent pas de lien entre l'administration de mélatonine et la migraine. Les auteurs concluent que d'autres études sont nécessaires notamment en terme de dose administrée et de galénique utilisée (forme à libération immédiate contre forme à libération prolongée) pour pouvoir établir clairement le lien entre mélatonine et migraine. En l'état actuel des connaissances, le risque de déclenchement de migraine par la prise de mélatonine ne peut être écarté.

- il a été observé que l'administration de mélatonine pourrait aggraver les symptômes liés au syndrome des jambes sans repos. Cependant, cet effet n'a été rapporté que dans de très petits groupes de patients étudiés et peu d'études ont traité ce phénomène. En l'état actuel des connaissances, le risque d'aggravation de symptômes liés au syndrome des jambes sans repos par la prise de mélatonine ne peut être écarté.

- la survenue de cauchemars après la prise de mélatonine fait partie des EI fréquemment rapportés dans la littérature.

- la mélatonine possède une activité de modulation de l'humeur. Des troubles de l'humeur ou une agitation ont été rapportés suite à l'administration de mélatonine chez des personnes présentant des troubles du comportement ou psychiatriques.

- en ce qui concerne la dépression, les relations entre la mélatonine, l'anxiété et la dépression ont été soupçonnées depuis 1978, la concentration plasmatique de la mélatonine étant fréquemment diminuée chez les sujets déprimés (6,13,135,136) et restaurée sous l'effet de certains antidépresseurs (6,13). Des études ont montré que la diminution des taux de mélatonine salivaire au coucher chez les jeunes

patients sous soins psychiatriques ambulatoires était négativement corrélée à la gravité des symptômes dépressifs (136). Une étude a montré que les sécréteurs de mélatonine endogène faibles qui n'ont pas le pic de sécrétion nocturne normal sont plus susceptibles d'avoir des symptômes dépressifs et une dépression sous-syndromique, ce qui pourrait soutenir l'idée qu'un traitement à la mélatonine puisse potentiellement prévenir le développement de la dépression (137). La plupart des études ont rapporté une diminution de la sécrétion nocturne de mélatonine dans d'autres troubles psychiatriques en plus du trouble dépressif majeur comme dans le trouble bipolaire, la schizophrénie ou encore le trouble du spectre autistique (13). En plus, un déphasage de la sécrétion de mélatonine et notamment de son pic ont été rapporté dans le trouble dépressif majeur et le trouble bipolaire avec un phénomène de retard de phase (13). Alors que l'amplitude de variation du rythme circadien de la sécrétion physiologique de la mélatonine varie environ d'un facteur 10 entre sa sécrétion diurne et sa sécrétion nocturne chez le sujet sain, il est rapporté que chez le sujet dépressif cette amplitude de variation est faible (seulement 20 à 30%) (134). Les anomalies de la sécrétion de mélatonine observées au cours du trouble bipolaire montrent une tendance à la baisse de sécrétion de mélatonine au cours des épisodes dépressifs et une tendance à l'augmentation au cours des épisodes maniaques (134). Il apparaît donc qu'un dysfonctionnement du système mélatoninergique soit impliqué dans la dépression (136). Des études ont alors été menées sur des personnes atteintes de dépression pour évaluer l'effet du traitement à la mélatonine sur la pathologie.

Dans des études antérieures, il a été montré que la mélatonine pouvait entraîner une exacerbation de la dépression.

Par exemple, en 1976, Carman et al ont conduit une étude sur 6 patients présentant une dépression primaire majeure et 2 patients atteints de la maladie de Huntington. Ils ont employé des doses très nettement supérieures à celles retrouvées classiquement dans la littérature puisqu'ils ont utilisé des doses variables de mélatonine soit par voie orale pouvant aller jusqu'à 1600 mg par jour divisées en 4 prises journalières égales soit par voie intraveineuse pouvant aller jusqu'à 250 mg par jour administrées en 1 ou 2 fois par jour pendant 3 à 12 jours. Le résultat a montré une exacerbation de la dépression et vu le rôle négatif sur les patients inclus dans l'étude, cette dernière a été arrêtée (3).

Une étude de 1997 a relaté un cas de psychose aiguë survenu chez une personne (présentant des antécédents de dépression et d'anxiété mais pas de psychose) qui aurait consommé une forte dose de mélatonine (30 mg) en association avec de la fluoxétine (10mg). Elle a été admise à l'hôpital pour un état confusionnel, des délires et une paranoïa (3).

De nombreuses études cliniques ont soutenu les effets antidépresseurs de la mélatonine exogène (135,136,138,142,143,144).

Par exemple, une étude menée par Lewy et al en 1998 sur 10 patients souffrant de dépression hivernale a réparti ces patients deux groupes : 5 patients ont reçu de faibles doses de mélatonine dans l'après-midi et 5 patients ont reçu un placebo. Le résultat fut que le traitement à la mélatonine a considérablement diminué les taux de dépression par rapport au placebo (138).

La dépression est un problème fréquent chez les patients atteints du syndrome de retard de phase du sommeil. En 2010, Rahman et al ont réalisé une étude randomisée, en double aveugle, croisée et contrôlée par placebo pour tester l'hypothèse selon laquelle l'administration de mélatonine exogène dosée à 5 mg

pourrait atténuer la symptomatologie dépressive chez les patients atteints d'un syndrome de retard de phase du sommeil. Pour cela, 20 patients souffrant de ce syndrome ont été séparés en 2 groupes, le premier composé des patients avec des symptômes dépressifs (n=8), le second composé des patients sans symptômes dépressifs (n=12). Les deux groupes ont reçu alternativement un traitement à la mélatonine et un placebo pendant 4 semaines avec une période de lavage d'une semaine entre les deux. Le résultat fut que le traitement à la mélatonine a considérablement réduit les scores de dépression chez les patients déprimés et a amélioré la continuité du sommeil dans les deux groupes par rapport au placebo et aux conditions de base. Cette étude a montré que le traitement à la mélatonine exogène peut être une modalité de traitement efficace pour les personnes atteintes du syndrome de retard de phase du sommeil avec une symptomatologie dépressive associée (144).

En 2022, Kholghi et al (135) établissent un rappel des effets de la mélatonine sur la dépression d'après des études cliniques antérieures lors desquelles il a été montré que la mélatonine améliore la dépression chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, chez des patients diabétiques hémodialysés, chez des femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, chez des patients sous traitement à la méthadone, chez des femmes ménopausées, chez des patients atteints de SEP, chez des femmes atteints d'un cancer du sein et chez les individus atteints de trouble dépressif majeur. Les auteurs rapportent que la mélatonine induit des effets neuroprotecteurs et antidépresseurs en favorisant le système antioxydant, en supprimant le stress oxydatif, en diminuant la neuroinflammation, en facilitant la neurogénèse et en prévenant l'apoptose, tous ces mécanismes étant impliqués de manière significative dans la physiopathologie de la dépression. Ils ajoutent également qu'en régulant le rythme circadien contribuant ainsi à l'amélioration du sommeil et à la synchronisation du cycle veille-sommeil, elle peut induire un effet thérapeutique sur la dépression.

En 2023, les résultats d'une revue systématique et d'une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés effectués par Shokri-Mashhadi et al (142) a montré que la supplémentation en mélatonine a eu un effet décroissant sur le score de dépression.

En 2024, Demirhan Kayacik et al ont mené une revue systématique et une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (ECR) appliquées aux articles publiés entre janvier 2000 et avril 2023 évaluant les effets de la consommation de mélatonine sur la dépression et l'anxiété chez les femmes ménopausées (143). L'étude a inclus 5 ECR avec un échantillon total de 441 sujets répartis en 227 sujets traités par mélatonine et 214 sujets témoins. Il a été constaté que la mélatonine réduisait significativement la dépression ménopausique et qu'elle améliorait significativement l'anxiété ménopausique.

Des études indiquent que dans le trouble dépressif majeur, la mélatonine seule n'a pas d'action antidépressive (135,137,139,140,141) bien que certains auteurs concèdent que la mélatonine puisse améliorer le cycle veille-sommeil et augmenter la durée du sommeil chez les patients souffrant de trouble dépressif majeur (139,140) de par ses propriétés chronobiotiques et qu'elle puisse ainsi être bénéfique en traitement adjuvant des antidépresseurs conventionnels dans cette pathologie.

Par exemple, en 2010, Serfaty et al (139) ont réalisé un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo portant sur le traitement habituel et la mélatonine exogène à libération lente (6 mg) administrée au coucher ou un placebo pour déterminer si la mélatonine exogène était un promoteur du sommeil et un antidépresseur. Pour cela, 33 patients à qui il avait été diagnostiqué un trouble

dépressif majeur associé à des réveils matinaux ont été sélectionnés pour cet essai randomisé en double aveugle de 4 semaines. Au final, 31 patients ont terminé l'essai. Des améliorations significatives de la dépression et du sommeil ont été observées au fil du temps mais cela n'était pas spécifique à la mélatonine.

Il est de plus à noter que la mélatonine a été utilisée comme structure de base qui après plusieurs modifications de structure a entraîné la synthèse de l'agomélatine, agoniste mélatoninergique MT1/MT2 et antagoniste 5HT2C, antidépresseur améliorant la qualité du sommeil grâce à un effet chronobiotique (13,141). Cependant malgré un grand nombre d'études montrant des propriétés bénéfiques de la mélatonine elle-même sur la dépression, vu les résultats contradictoires observés et l'hétérogénéité des cadres d'études, il est en effet préférable que l'utilisation de mélatonine soit soumise à avis médical chez les personnes souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité.

- quelques rares cas d'EI dermatologiques ont été rapportés dans la littérature (3). Il peut s'agir de rougeurs, d'éruptions cutanées, de plaques avec potentiellement un prurit ou une sensation de brûlure.

- quelques rares cas d'EI uro-néphrologiques consistant en une incontinence nocturne ou une augmentation de la miction nocturne ont été rapportés chez des enfants (3).

- de nombreuses inconnues existent sur les EI à long terme du traitement des enfants par la mélatonine, en particulier en terme de croissance (54). En effet, la mélatonine exerce des effets sur d'autres hormones et ses effets endocriniens suite à son administration à long terme chez les enfants et les adolescents sont inconnus, il n'est donc pas exclu que la mélatonine puisse interférer avec le développement pendant l'enfance et l'adolescence en l'état actuel des connaissances. C'est pourquoi la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine est déconseillée chez les enfants et les adolescents (3).

La monographie Vidal de Slenyto (66) indique que les EI les plus fréquemment rapportés avec l'utilisation de sa spécialité lors d'études cliniques chez des enfants étaient des troubles psychiatriques (sautes d'humeur, agressivité, irritabilité), des troubles du système nerveux (sommolence, céphalée, endormissement soudain), des troubles respiratoires (sinusite) et des troubles généraux (fatigue, obnubilation). La catégorie de fréquence de ces effets les classait comme fréquent, i-e survenant entre 1 enfant sur 100 et 1 enfant sur 10.

Chez les enfants présentant un trouble de spectre autistique (TSA) et des troubles neurogénétiques traités avec 2 à 6 mg de la formulation pour adulte (Circadin) dans le cadre de son RTU en France (n=731), des EI supplémentaires qualifiés de peu fréquents (i-e survenant entre 1 enfant sur 1000 et 1 enfant sur 100) ont été rapportés. Il s'agissait de dépression, cauchemars, agitation et douleurs abdominales (66).

Les EI les plus fréquemment rapportés lors de l'utilisation de Voquily furent la somnolence, les maux de tête, les nausées, l'hyperactivité, l'étourdissement, les douleurs abdominales (70).

## XII- Surdosage (3,54,58,66,70)

Des données de toxicologie par voie orale chez l'animal provenant de l'agence européenne du médicament en 2007 ont révélé qu'en toxicité aiguë, la DL50 (dose létale entraînant la mort de la moitié des animaux du groupe étudié) était de 1250 mg/kg chez la souris et supérieure à 3200 mg/kg chez le rat (3), ce qui constitue des doses énormes, de très très loin supérieures à celles administrées en thérapeutique humaine. Ainsi, la mélatonine apparaît comme non létale chez l'homme.

Ces données de toxicologie ont aussi révélé qu'après des administrations répétées de mélatonine chez le rat (pendant 13 ou 26 semaines) et le chien (6mois), des effets toxiques ont été observés sur le foie (hypertrophie) et le tractus génital (adénomyose) mais ces effets ont été observés chez le rat à partir de la dose de 75 mg/kg/jour (3), là encore à des doses largement supérieures à celles utilisées en thérapeutique humaine.

Chez l'homme

L'ingestion de doses quotidiennes allant jusqu'à 300 mg de mélatonine n'a provoqué aucun EI cliniquement significatif (58,70).

Des bouffées de chaleur, des crampes abdominales, des diarrhées, des céphalées et des scotomes ont été signalés après ingestion de doses extrêmement élevées de mélatonine (3000 à 6600 mg) pendant plusieurs semaines (70).

Les monographies Vidal de Circadin et Slenyto (58,66) indiquent qu'en cas de surdosage, une somnolence est probable. La monographie Vidal de Circadin (58) indique en effet que plusieurs cas de surdosage ont été rapportés après la mise sur le marché de sa spécialité et que l'évènement indésirable le plus fréquent était la somnolence qui, dans la plupart des cas, était d'intensité légère à modérée. Cette monographie ajoute aussi que dans des essais cliniques de plus de 12 mois, des doses journalières de 5 mg de Circadin ont été administrées sans qu'il y ait eu de changement significatif de la nature des EI rapportés par rapport à la posologie usuelle recommandée. Le RCP de Voquily (70) indique qu'en plus de la somnolence, les autres symptômes de surdosage les plus fréquemment signalés avec la mélatonine utilisée par voie orale sont les maux de tête, l'étourdissement et les nausées.

La clairance de la substance active est attendue dans les 12 heures suivant l'ingestion (58,66,70). En cas de surdosage, les monographies Vidal de Circadin et Slenyto (58,66) indiquent qu'aucun traitement particulier n'est requis alors que le RCP de Voquily (70) indique que des mesures générales d'assistance médicale doivent être prises et qu'un lavage gastrique et l'administration de charbon actif peuvent être envisagés.

Il y a une forte augmentation des cas d'intoxication pédiatrique par la mélatonine aux USA. En juin 2022, un point sur 10 ans des cas d'intoxication pédiatrique par la mélatonine (2012-2021 chez des patients âgés de 19 ans ou moins) a été publié par les Centers for Disease Control and Prevention américains. En 10 ans, le nombre de ces intoxications a été multiplié par 5,3 aux USA, aboutissant à un total de 260435 appels. En 2020, les intoxications à la mélatonine ont représenté la première cause

pédiatrique d'appel aux centres antipoisons américains avec 4,9% des appels contre 0,6% en 2012. Sur ces 260435 appels enregistrés pendant la période étudiée, 27795 ont justifié une consultation médicale dont 4097 (15%) ont abouti à une hospitalisation et 287 cas ont été orientés en soins intensifs. Ces hospitalisations ont essentiellement concerné des enfants âgés de 5 ans ou moins, 5 enfants ont dû être placés sous ventilation assistée et 2 sont décédés (1 nourrisson âgé de 3 mois automédiqué par ses parents et 1 nourrisson de 13 mois par ingestion accidentelle de comprimés). Les symptômes développés au cours de ces cas d'intoxications pédiatriques étaient neurologiques (sommolence, convulsions), cardiorespiratoires (dépression respiratoire, syncope) et digestifs (vomissements). Plus de 90% des intoxications rapportées étaient des ingestions accidentelles de comprimés au domicile (54).

### XIII- Pharmacodynamie

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, agonistes des récepteurs de la mélatonine, code ATC : N05CH01.

#### XIII.A- Mécanisme d'action

Comme nous l'avons vu en partie 1, c'est par la stimulation de ses récepteurs MT1 et MT2 exprimés au niveau des NSC que la mélatonine va médier ses effets sur le rythme veille-sommeil, i-e son effet chronobiotique et son effet soporifique.

#### XIII.B- Rationnel d'utilisation (24,150)

Le signal mélatoninergique est le synchroniseur endogène majeur. Il influence la plupart des rythmes circadiens de l'organisme dont le rythme veille-sommeil. Comme nous l'avons vu en partie 1, la puissance de ce signal faiblit en vieillissant puisque la production de mélatonine diminue progressivement avec l'avancée en âge. Ce phénomène conduit à une diminution de l'efficacité du sommeil puisqu'avec l'avancée dans l'âge, la quantité et la qualité du sommeil diminuent. De plus, la baisse d'amplitude de la sécrétion nocturne endogène de mélatonine est plus marquée chez l'insomniaque âgé comparée à celle d'un sujet normal de la même tranche d'âge. C'est donc à partir de ces données qu'a été émise « l'hypothèse du remplacement de la mélatonine », laquelle suggère qu'en suppléant au déficit de l'hormone endogène de régulation du sommeil, le sommeil serait amélioré. Et c'est ainsi qu'ont été conduits des essais thérapeutiques chez les patients âgés de plus de 55 ans et qu'a ainsi été développée la spécialité Circadin pour traiter l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients âgés de 55 ans et plus. La dose de 2 mg a été définie à l'issue d'essais préliminaires. La prise est recommandée après le dîner, 1 à 2 heures avant le coucher, de préférence entre 21 heures et 22 heures.

## XIII.C- Efficacité et sécurité clinique

### XIII.C.1- Circadin

#### XIII.C.1.1- Insomnie primaire (24,58)

Dans les essais cliniques dans lesquels des patients présentant une insomnie primaire ont reçu 2 mg de Circadin tous les soirs pendant 3 semaines, des bénéfices ont été notés chez les patients traités comparés à ceux sous placebo, sur la latence d'endormissement (mesurée par des moyens subjectifs et objectifs), sur la qualité subjective du sommeil et du fonctionnement pendant la journée (sommeil réparateur) sans altération de la vigilance diurne.

Une étude polysomnographique objective a été conduite chez 40 patients souffrant d'insomnie et âgés de 55 ans et plus. Elle comportait une période de préinclusion de 2 semaines (sous traitement par un placebo en simple insu) suivie d'une période de traitement de 3 semaines (en double insu, contrôlée par placebo et en groupes parallèles) puis d'une période d'interruption de 3 semaines. Le sommeil a été évalué par polysomnographie une nuit entière après ces 3 semaines de traitement. La mélatonine à libération prolongée a diminué la latence d'endormissement de 50% par rapport aux valeurs avant traitement avec une diminution supérieure à 9 minutes comparée au placebo. La mélatonine n'a pas modifié l'architecture du sommeil, elle n'a pas non plus affecté la durée du sommeil paradoxal et elle n'a entraîné aucune modification du fonctionnement diurne.

Une étude a été menée chez 170 patients ambulatoires atteints d'insomnie primaire et âgés de 55 ans ou plus. Elle comportait une période initiale de préinclusion de 2 semaines avec un placebo puis une période de traitement de 3 semaines randomisée, en double insu, contrôlée par placebo, en groupe parallèles puis d'une période de sevrage de 2 semaines sous placebo. Le pourcentage de patients présentant une amélioration cliniquement significative de la qualité de sommeil et de la vigilance matinale était de 47% dans le groupe Circadin contre 27% dans le groupe placebo. La qualité du sommeil et la vigilance matinale se sont améliorées de façon significative avec Circadin comparé au placebo. Les variables du sommeil sont progressivement revenues aux valeurs initiales sans effet rebond, sans augmentation des EI et sans symptôme de sevrage.

Une seconde étude a été menée chez 354 patients ambulatoires. Elle comportait une période initiale de préinclusion de 2 semaines sous placebo et une période de traitement de 3 semaines randomisée, en double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles. Le pourcentage de patients présentant une amélioration cliniquement significative de la qualité du sommeil et de la vigilance matinale était de 26% dans le groupe Circadin et de 15% dans le groupe placebo. Circadin a réduit de 24,3 minutes le temps de latence d'endormissement rapporté par les patients comparé à une réduction de 12,9 minutes dans le groupe placebo. Selon l'avis des patients, la qualité du sommeil, le nombre de réveils nocturnes, la vigilance matinale et la qualité de vie se sont significativement améliorés avec Circadin par rapport au placebo.

C'est à la suite de ces deux études que la mélatonine à libération prolongée a été autorisée en Europe pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire chez les

patients âgés de 55 ans et plus en 2007.

Un autre essai clinique randomisé portant sur 600 patients a comparé les effets de Circadin et du placebo pendant 6 mois. Ces patients ont suivi une période de préinclusion de 3 semaines puis ont été randomisés comme dans les études précédentes. L'étude a montré des améliorations de la latence du sommeil, de la qualité du sommeil et de la vigilance matinale, sans symptôme de sevrage ni d'insomnie de rebond. L'étude a montré que le bénéfice observé après 3 semaines était maintenu pendant 3 mois mais n'était pas présent lors de l'analyse principale effectuée au bout de 6 mois. Au bout de 3 mois, 10% de réponders supplémentaires étaient observés dans le groupe Circadin.

Une étude chez 16 volontaires sains se rapporte à l'effet de la mélatonine à libération prolongée versus zolpidem et placebo sur les fonctions cognitives, la mémoire et les performances à la simulation de conduite automobile après une administration nocturne. Les sujets furent répartis en 4 groupes. Ils recevaient de manière croisée soit de la mélatonine à libération prolongée dosée à 2 mg, soit 10 mg de zolpidem, soit l'association mélatonine-zolpidem, soit le placebo. Chaque période de traitement de 2 jours était suivie d'une période de lavage de 6 jours. Cette étude a montré que la mélatonine à libération prolongée est bien tolérée et n'altère pas les fonctions cognitives, ni la mémoire, ni la conduite automobile à l'inverse du zolpidem ou de l'association zolpidem-mélatonine qui altèrent plusieurs paramètres de performances cognitives et de simulation de conduite 1 et 4 heures après la prise, et la mémoire 2 et 12,5 heures après la prise. Les effets de la mélatonine à libération prolongée sur l'EEG du sommeil ont été discrets et n'ont pas affecté le sommeil lent profond ou l'activité delta comme le font une benzodiazépine ou le zolpidem.

Compte tenu d'un rapport bénéfice-risque favorable de la mélatonine à libération prolongée, l'EMA n'a pas restreint son utilisation à l'insomnie sévère contrairement à d'autres hypnotiques et en avril 2010, l'EMA a étendu sa durée d'utilisation, qui était au préalable de 3 semaines, à 13 semaines pour rendre le médicament plus approprié à une utilisation dans l'insomnie chronique.

#### XIII.C.1.2- Intérêt de la mélatonine à libération prolongée dans le sevrage en hypnotiques (benzodiazépines et apparentés) (24,61,145-149)

L'insomnie est une plainte courante dans la population générale mais qui l'est encore plus chez les personnes âgées. Le traitement par benzodiazépines (BZD) et apparentés est le plus couramment utilisé dans le traitement de l'insomnie, il est considéré comme sûr (145). Cependant, leur prescription est limitée à la prise en charge de l'insomnie transitoire ou occasionnelle mais en pratique ils sont largement prescrits dans l'insomnie chronique et souvent en traitement prolongé (hors AMM). Ce phénomène d'usage chronique génère plusieurs types de problèmes : dépendance physique et psychique, accoutumance, effets résiduels, troubles de la mémoire, altération des fonctions cognitives, ainsi que les phénomènes d'insomnies de rebond et de symptômes de sevrage lors de tentatives d'arrêt (61,145,148). De plus, comme nous l'avons vu dans la partie interactions, les BZD inhibent la sécrétion nocturne de mélatonine. Ainsi, un traitement à long terme par ces substances peut altérer le rythme endogène de la mélatonine, ce qui peut alors induire ou aggraver les troubles du sommeil, créant ainsi un cercle vicieux.

Différentes études ont montré que la mélatonine à libération prolongée est efficace pour réduire progressivement la consommation d'hypnotiques BZD et apparentés chez les utilisateurs à long terme de ces substances (24).

Dès 1999, Garfinkel et al (145) ont cherché à évaluer au cours d'une étude si l'administration de mélatonine pouvait faciliter l'arrêt du traitement par BZD chez les patients souffrant d'insomnie utilisateurs à long terme de ces produits. Ils ont réalisé une étude en 2 périodes chez 34 patients (âge moyen de 68 ans) prenant un traitement par BZD et voulant arrêter ce traitement. Tous les sujets avaient déclaré avoir suivi au moins 1 type de traitement aux BZD par jour pendant plus de 6 mois, 27 avaient reçu un seul type de traitement par BZD pour le sommeil et 7 avaient reçu une combinaison de 2 types. Tous les sujets avaient reçu 0,5 à 2 comprimés de BZD par jour.

Au cours de la période 1, les patients ont été randomisés en double aveugle en 2 groupes. Un groupe recevait une formulation de mélatonine à libération contrôlée dosée à 2 mg (Circadin), l'autre groupe un placebo deux heures avant le coucher (entre 21 heures et 23 heures) pendant 6 semaines. Lors de cette période, les patients ont été encouragés à réduire leur dose habituelle de BZD de 50% au cours de la semaine 2, de 75% au cours des semaines 3 et 4, puis d'arrêter complètement les BZD pendant les semaines 5 et 6. Au cours de la période 2, le traitement à la mélatonine a été administré en simple aveugle à tous les sujets pendant 6 semaines et les tentatives d'arrêt du traitement par BZD ont repris chez les sujets qui n'avaient pas réussi à interrompre ces traitements au cours de la période 1. Les sujets étaient informés qu'ils recevaient au moins une période de traitement actif au cours de l'étude mais ne savaient pas ce qu'ils recevaient à chaque période. Au cours des 2 périodes, la consommation de BZD et les scores subjectifs de qualité du sommeil ont été rapportés quotidiennement par tous les patients. Seuls les sujets présentant une absence totale de consommation de BZD au cours de la sixième semaine de la période 1 ou de la période 2 étaient considérés comme ayant arrêté avec succès le traitement aux BZD. A la suite de l'étude, les sujets qui souhaitaient poursuivre le traitement ont reçu la même dose de mélatonine à libération contrôlée tous les soirs et des réévaluations de la qualité subjective du sommeil, de la consommation de BZD et de mélatonine ont été effectuées après 6 mois.

Les résultats furent qu'à la fin de la période 1, 14 des 18 sujets (77,8%) qui avaient reçu un traitement à la mélatonine ont arrêté le traitement par BZD contre seulement 4 des 16 sujets (25%) du groupe placebo. De plus, les scores de qualité du sommeil étaient significativement plus élevés dans le groupe traité à la mélatonine par rapport au groupe placebo pour la semaine 6. Au cours de la période 2, 6 autres sujets du groupe initial placebo ont été capables d'interrompre leur traitement par BZD lorsqu'ils ont reçu de la mélatonine. Les évaluations de suivi de 6 mois ont révélé que sur les 24 patients ayant arrêté les BZD et reçu un traitement à la mélatonine, 19 (79,1%) ont maintenu une bonne qualité de sommeil et n'ont plus utilisé de BZD pendant cette période de suivi de 6 mois. En revanche, 5 des 24 patients (20,9%) qui avaient interrompu leur traitement par BZD pendant les 12 semaines initiales de l'étude ont ensuite repris le traitement par BZD.

Les auteurs ont conclu de leur étude que la mélatonine à libération contrôlée peut efficacement faciliter l'arrêt du traitement par les BZD chez les utilisateurs à long terme de ces produits tout en maintenant une bonne qualité de sommeil.

En 2009, Garzon et al (146) ont mené un essai croisé prospectif, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo dans une population de 22 personnes âgées (7

hommes et 15 femmes de plus de 65 ans) vivant en communauté et ayant des antécédents de troubles du sommeil. Parmi eux, 14 recevaient un traitement médicamenteux hypnotique. Les 22 participants ont été divisés en 2 groupes, les uns ont reçu 5 mg par jour de mélatonine pendant 2 mois et les autres 2 mois de placebo, puis l'inverse. Les résultats de l'étude ont montré qu'en plus du fait que le traitement à la mélatonine pendant 2 mois a considérablement amélioré les scores de qualité du sommeil, la dépression et l'anxiété par rapport aux groupes basaux et placebo, le traitement à la mélatonine a également facilité l'arrêt du traitement avec des médicaments hypnotiques conventionnels. En effet, 9 des 14 sujets recevant ces médicaments hypnotiques ont pu les interrompre pendant le traitement à la mélatonine mais pas pendant le traitement par placebo, 1 sujet a su arrêter la prise des hypnotiques pendant l'administration de mélatonine et du placebo, et 4 sujets n'ont pas su interrompre le traitement hypnotique.

En 2012, Kunz et al (147) ont mené une étude rétrospective analysant les données de prescription de mélatonine à libération prolongée à partir d'une base de données allemande. Tous les patients ayant commencé à prendre cette forme de mélatonine au cours des 10 mois suivant son approbation (avril 2008 à février 2009) ont été inclus. Sur les 512 patients inclus, 112 (22%) étaient des utilisateurs antérieurs de BZD et apparentés dans les 3 mois précédant l'initiation du traitement à la mélatonine à libération prolongée dont la plupart (79,8%) avaient utilisé ces produits pendant au moins 180 jours. Sur ces 112 patients, 35 (soit 31%) ont arrêté leur consommation de BZD et apparentés dans les 3 mois suivant l'initiation de la mélatonine à libération prolongée. Le taux d'abandon de ces produits était plus élevé chez les patients recevant 2 ou 3 ordonnances de mélatonine à libération prolongée (10 patients arrêtant les BZD et apparentés sur un total de 24 soit 42%) que chez les patients n'en recevant qu'une seule (25 patients arrêtant les BZD et apparentés sur un total de 88 soit 28%). En revanche, sur les 400 patients sans utilisation antérieure de BZD et apparentés dans les 3 mois précédant le traitement à la mélatonine à libération prolongée, 39 (soit 10%) ont eu recours à ces produits pendant les 3 mois de suivi à la suite de l'initiation du traitement à la mélatonine à libération prolongée. Les auteurs ont conclu sur la base du taux d'abandon observé de 31% précédemment cité que la mélatonine à libération prolongée pouvait aider à faciliter l'arrêt de la consommation de BZD et apparentés chez les insomniaques âgés (en effet 380 sujets sur les 512 soit 74% étaient âgés de 55 ans et plus).

En 2015, Hajak et al (148) rapportent les données d'une étude de surveillance post-commercialisation (réalisée de juillet 2008 à avril 2009) sur 204 sites en Allemagne sur les effets de 3 semaines de traitement par mélatonine à libération prolongée (Circadin) sur le sommeil chez les patients souffrant d'insomnie pendant le traitement et au sevrage précoce (1 à 2 jours) et tardif (environ 2 semaines). Un total de 653 patients ont été recrutés et 597 ont pu être évalués. L'âge moyen était de 62,7 ans (10,1% soit 60 patients avaient moins de 55 ans) et 68% des patients étaient précédemment traités par hypnotiques. Au départ, 318 patients (53,3%) présentaient une insomnie modérée et 226 (37,9%) une insomnie sévère. La plupart des patients (538 soit 90,1%) avaient une durée documentée d'insomnie de plus d'un mois. Un total de 406 patients (68%) avait comme nous l'avons dit déjà été traités pour insomnie. Les médicaments les plus fréquemment prescrits étaient la zopiclone (127 patients soit 21,3%) et le zolpidem (126 patients soit 21,1%). La qualité moyenne du sommeil a été évaluée par une échelle de 1 à 5 (allant de très bon (1) à très mauvais (5)). Au cours du traitement, le pourcentage de patients ayant

une bonne qualité de sommeil notée de 1 à 3 (très bonne, bonne, passable) est passé de 7,1% (soit 42 patients) au départ à 77,4% (soit 462 patients). L'évaluation de la qualité moyenne de sommeil pendant le traitement s'est améliorée passant de 4,2 +/- 0,6 au départ à 2,6 +/- 1,1 pendant le traitement. L'amélioration de la qualité de sommeil a persisté au-delà de la période de traitement par la mélatonine à libération prolongée puisque la valeur moyenne était de 2,7 +/- 1 pendant le sevrage précoce et de 2,8 +/- 1 pendant le sevrage tardif.

De la même manière, pour la vigilance matinale, le pourcentage de patients ayant un indice de vigilance matinale de 1 à 3 (complètement alerte, alerte, passable) est passé de 14,6% (soit 87 patients) au départ à 79,1% (soit 472 patients) pendant le traitement. L'indice de vigilance matinale moyen est passé de 4,0 +/- 0,8 au départ à 2,5 +/- 1 pendant le traitement. L'amélioration de la vigilance matinale a persisté au-delà de la période de traitement par mélatonine à libération prolongée puisque l'indice de vigilance matinal moyen était de 2,5 +/- 1 pendant les périodes de sevrage précoce et tardif.

Pour ce qui est de la consommation de drogues hypnotiques traditionnelles, nous avons vu que sur les 597 patients de l'étude, 406 (soit 68%) avaient utilisé des somnifères avant de débuter Circadin 2 mg, 274 patients (soit 45,9%) avaient utilisé des BZD ou apparentés avant le début du traitement. Au cours du traitement par la mélatonine à libération prolongée, seuls 37 patients (soit 6,2%) ont utilisé ce type de produits et 61 patients (soit 10,2%) y ont eu recours après le traitement. Ainsi, 213 patients (soit 77,7%) qui avaient utilisé des BZD ou apparentés avant le traitement par mélatonine à libération prolongée ne les ont plus utilisés après l'arrêt de ce traitement. Sur les 323 patients n'ayant pas utilisé de BZD ou apparentés avant le début du traitement par la mélatonine à libération prolongée, 305 de ces patients (soit 94,4%) ne les utilisaient toujours pas après l'arrêt de la mélatonine à libération prolongée mais 18 de ces 323 patients (soit 5,6%) ont commencé à utiliser de tels médicaments après l'arrêt de la mélatonine à libération prolongée.

Lors de cette étude, le profil d'innocuité de la mélatonine est apparu très favorable puisqu'au cours du traitement, 46 patients (soit 7,1%) ont signalé 79 EI dont les plus fréquemment rapportés étaient les nausées (10 patients), les étourdissements, l'agitation, et les maux de tête (5 patients chacun).

En 2016, Chung et al (149) ont mené une étude sur 44 patients atteints d'insomnie primaire avec une faible qualité de sommeil auxquels il a été prescrit de la mélatonine à libération prolongée en clinique du sommeil. Après 3 à 4 semaines, 35 patients ont été au bout de l'étude. Parmi ceux-ci, 23 (soit 66%) ont rapporté une amélioration des symptômes de leur insomnie après avoir pris la mélatonine à libération prolongée. Parmi ces 35 sujets, 25 prenaient des hypnotiques à l'instauration du traitement et pendant le suivi, 11 (soit 44%) ont réduit le dosage de leur hypnotique d'au moins 50% et 5 sujets ont complètement arrêté leur traitement hypnotique après avoir débuté le traitement par mélatonine à libération prolongée.

### XIII.C.1.3- Utilisation de la mélatonine à libération prolongée dans la population pédiatrique

La monographie Vidal de Circadin (58) nous apprend qu'une étude pédiatrique incluant 125 enfants a été menée avec des doses de 2, 5 ou 10 mg de mélatonine à libération prolongée sous forme orale adaptée à l'usage pédiatrique. Elle comportait une période initiale de préinclusion de 2 semaines sous placebo et une période de

traitement de 13 semaines, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles. A son issue, elle a montré une amélioration du temps de sommeil total (TST), les patients dormaient plus longtemps sous mélatonine (508 minutes) que sous placebo (488 minutes). Une diminution de la latence d'endormissement (LE) a également été observée avec la mélatonine (61 minutes) par rapport au placebo (77 minutes). Le nombre d'abandons était inférieur dans le groupe mélatonine (9 patients soit 15%) par rapport au groupe placebo (21 patients soit 32,3%). En terme d'EI apparus sous traitement, 85% des patients sous mélatonine en ont rapportés contre 77% des patients du groupe placebo. La somnolence et les maux de tête étaient plus fréquents dans le groupe mélatonine et ont principalement fait que les affections du système nerveux étaient plus fréquentes dans le groupe mélatonine avec 42% des patients concernés contre 23% dans le groupe placebo.

Il pourrait être logique de se dire pourquoi un médicament traitant l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus a été étudié sur une population pédiatrique. La réponse vient du fait que de 1998 à 2008, Circadin a bénéficié d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) chez les enfants souffrant d'un trouble du rythme veille-sommeil (60). En effet, les troubles du sommeil (délai d'endormissement et maintien du sommeil) sont fréquents chez les enfants présentant des troubles du spectre autistique (TSA) (comme l'autisme ou le syndrome d'Asperger) ou les enfants atteints de maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Smith-Magenis et le syndrome d'Angelman. Ces troubles du sommeil aggravent les déficits cognitifs, ont un impact sur les comportements au cours de la journée et contribuent à la détresse familiale. Le traitement de première ligne est comportemental avec un taux de réponse de 25%, ainsi un traitement médicamenteux est souvent nécessaire (24). La mélatonine s'est révélée être un candidat efficace. Circadin a alors obtenu une ATU dans la population pédiatrique, il a ensuite bénéficié d'une RTU comme nous l'avons déjà vu et enfin plus récemment, le 20 septembre 2018, une AMM a été délivrée à Slenyto qui bénéficie en plus depuis d'une RTU devenue CPC qui a débuté le 27 octobre 2021 pour une durée de 3 ans, le tout permettant à Slenyto de couvrir le traitement des enfants présentant un trouble du rythme veille-sommeil associé à un TSA, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome de Rett, une sclérose tubéreuse de Bourneville, un syndrome d'Angelman chez les enfants âgés de 2 à 18 ans lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes (cf page 100). Nous allons maintenant nous intéresser aux études d'efficacité et de sécurité cliniques afférentes à Slenyto dans la population pédiatrique.

### *XIII.C.2- Slenyto (66)*

L'efficacité et l'innocuité de Slenyto ont été évaluées dans une étude randomisée contrôlée versus placebo chez des enfants présentant des TSA et des troubles neuro-développementaux causés par le syndrome de Smith-Magenis qui n'avaient pas montré d'amélioration après une intervention comportementale standard sur le sommeil. Le traitement a été administré pendant une période de 2 ans. L'étude comprenait 5 périodes avec tout d'abord une période de pré-inclusion de 4 semaines, puis une période initiale en simple insu avec un placebo pendant 2 semaines, puis une période de traitement randomisé contrôlé par placebo sur 13

semaines, puis une période de traitement en ouvert sur 91 semaines, et enfin une période de sevrage en simple insu par placebo sur 2 semaines.

La population d'étude comprenait un total de 125 enfants âgés de 2 à 17 ans, d'âge moyen de 8,7 ans dont 96,8% présentaient un TSA et 3,2% un syndrome de Smith-Magenis dont le sommeil n'a pas été amélioré par une intervention comportementale. Les résultats de la période de traitement randomisée contrôlée par placebo sur 13 semaines ont démontré les effets statistiquement significatifs de Slenyto 2 mg/5 mg comparé au placebo par rapport à la valeur initiale moyenne du TST et de la LE.

Au départ de ces 13 semaines, le TST moyen était de 457,2 minutes dans le groupe Slenyto et de 459,9 minutes dans le groupe placebo. Après les 13 semaines de traitement en double insu, les participants ont dormi en moyenne 57,5 minutes de plus la nuit dans le groupe Slenyto et seulement 9,1 minutes dans le groupe placebo, avec une différence de traitement moyenne ajustée Slenyto-placebo de 33,1 minutes sur l'ensemble randomisé.

Au départ des 13 semaines, la LE moyenne était de 95,2 minutes dans le groupe Slenyto et de 98,8 minutes dans le groupe placebo. Après les 13 semaines de traitement en double insu, les enfants s'endormaient en moyenne 39,6 minutes plus rapidement avec Slenyto et 12,5 minutes plus rapidement avec le placebo, avec une différence de traitement moyenne ajustée de -25,3 minutes dans l'ensemble randomisé sans entraîner de réveil précoce.

Le taux de réponses cliniquement significatives au niveau du TST et de la LE s'est avéré significativement plus élevé avec Slenyto qu'avec le placebo (68,9% contre 39,3% respectivement).

De plus, une augmentation de la durée maximale de sommeil ininterrompu (DMSI) a été observée avec Slenyto par rapport au placebo. En effet, à l'issue de la période en double insu de 13 semaines, la valeur moyenne de la DMSI a augmenté en moyenne de 77,9 minutes dans le groupe Slenyto et seulement de 25,5 minutes dans le groupe placebo. Les différences de traitement estimées ajustées ont été de 43,2 minutes dans l'ensemble randomisé.

L'heure du réveil n'a pas été affectée puisqu'après 13 semaines, l'heure du réveil des patients a été retardée de façon non significative de 5,4 minutes avec Slenyto par rapport au placebo.

On peut encore ajouter, sans le détailler ici, que le traitement par Slenyto a entraîné une amélioration significative par rapport au placebo en ce qui concerne les comportements d'extériorisation de l'enfant et le bien-être des parents.

A la suite de ces 13 semaines, 95 patients (51 du groupe Slenyto et 44 du groupe placebo) ont reçu Slenyto 2 mg/5 mg en ouvert selon la dose utilisée lors de la phase en double insu pendant 91 semaines avec ajustement posologique en option à 2, 5 ou 10 mg par jour. Au final, 74 patients ont terminé 104 semaines de traitement, 39 ont atteint 2 ans et 35 ont suivi un traitement de 21 mois avec Slenyto. Les améliorations du TST, de la LE et de la DMSI ont été maintenues durant la période de suivi de 39 semaines.

Après la cinquième période (2 semaines de sevrage sous placebo), une réduction descriptive de la plupart des scores a été observée mais les niveaux étaient toujours significativement meilleurs que ceux de référence sans aucun signe d'effet rebond.

### *XIII.C.3- Voquily (70)*

Comme nous l'avons vu, Voquily présente 2 indications dont l'une concerne la population pédiatrique, il s'agit du traitement de l'insomnie d'endormissement chez

les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité lorsque les mesures d'hygiène de sommeil ont été insuffisantes.

Dans la rubrique efficacité et sécurité clinique de son RCP, il est fait référence à 1 étude concernant l'utilisation des traitements à base de mélatonine dans une population pédiatrique présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et des troubles du sommeil. Celle-ci nous indique que des traitements à base de mélatonine ont été étudiés dans une étude de 4 semaines, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo chez 105 enfants âgés de 6 à 12 ans, ne prenant pas de stimulant, présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et une insomnie d'endormissement chronique. Dans cette étude de 2007, les participants ont reçu de la mélatonine dosée à 3 mg lorsque leur poids corporel était inférieur à 40 kg (soit 44 patients) ou de la mélatonine dosée à 6 mg lorsque leur poids corporel était supérieur à 40 kg (soit 9 patients) par comprimés à libération rapide ou un placebo (soit 52 patients).

Les estimations moyennes de l'endormissement ont montré un avancement de 26,9 +/- 47,8 minutes avec la mélatonine et au contraire un retard de 10,5 +/- 37,4 minutes avec le placebo. Parmi les enfants ayant reçu de la mélatonine, 48,8% ont montré un avancement de l'endormissement supérieur à 30 minutes alors que ce phénomène n'a été constaté que chez 12,8% des enfants ayant reçu le placebo. De plus, une augmentation de la durée moyenne de sommeil de 19,8 +/- 61,9 minutes a été observée avec la mélatonine alors qu'une diminution de ce paramètre de 13,6 +/- 50,6 minutes a été observée avec le placebo. Ainsi, par rapport au groupe placebo, le groupe mélatonine a montré une diminution de la LE et une augmentation de l'efficacité du sommeil. En revanche, le traitement à la mélatonine n'a eu aucun effet significatif sur le comportement, les facteurs cognitifs et la qualité de vie des patients. D'autres études plus récentes ont également montré un effet positif de la mélatonine sur le délai à l'endormissement et la durée du sommeil chez les enfants souffrant d'un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (54).

Dans son autre indication, Voquily s'adresse à la population adulte dans le cadre du traitement à court terme des effets du syndrome du décalage horaire chez les adultes. En effet, comme nous l'avons vu dans la partie 1, le syndrome du décalage horaire ou jet-lag est l'une des causes de désynchronisation de l'horloge interne principale et donc des rythmes circadiens provoquant une altération du schéma de la sécrétion de la mélatonine, cette altération étant toujours associée à des troubles du rythme veille-sommeil. La rubrique efficacité et sécurité clinique de Voquily dans le cadre du syndrome du décalage horaire chez les adultes n'apporte que peu d'éléments. En effet, il nous informe que des essais cliniques ont montré que la mélatonine réduit l'ensemble des symptômes du décalage horaire évalués par les patients d'environ 44% et raccourcit la durée du décalage horaire. Il mentionne également que lors de 2 études (datant de 1989 et 2002) sur des vols traversant 12 fuseaux horaires, la mélatonine a efficacement réduit la durée du décalage horaire d'environ 33%. Il précise que la prise de mélatonine à une heure incorrecte pourrait n'avoir aucun effet ou pire aggraver le trouble, c'est pourquoi la mélatonine ne doit pas être prise avant 20 heures ou après 4 heures du matin une fois à destination lorsqu'elle est utilisée dans le but de resynchroniser le rythme circadien après un décalage horaire.

Comme l'allégation « soulager les effets subjectifs du décalage horaire » peut être revendiquée par les compléments alimentaires à base de mélatonine, d'autres résultats d'études sur ce sujet vont maintenant être présentés.

### XIII.C.4- Résultats d'études illustrant les effets de l'administration de mélatonine dans le cadre du jet-lag (26)

Dans le jet-lag, l'horloge interne principale et les oscillateurs périphériques doivent s'adapter aux synchroniseurs environnementaux du lieu de destination pour réduire les symptômes liés à ce syndrome.

Ainsi, la prévention et le traitement du syndrome du décalage horaire repose en premier lieu sur les mesures comportementales visant à s'exposer aux synchroniseurs environnementaux du lieu de destination. Il est recommandé de s'exposer autant que possible à la lumière en journée et de l'éviter pendant la période nocturne. Après un voyage vers l'Ouest, l'horloge interne principale sera en avance de phase par rapport aux synchroniseurs environnementaux du lieu de destination, le voyageur sera somnolent dans l'après-midi et en début de soirée, il lui faudra alors s'exposer à la lumière de fin de journée pour retarder sa période de sommeil. Il lui faudra ensuite éviter toute exposition lumineuse entre l'heure de coucher locale et l'heure de réveil souhaitée. Lors d'un voyage vers l'Est, l'horloge interne principale sera retardée par rapport aux synchroniseurs environnementaux du lieu de destination et le voyageur rencontrera des difficultés pour s'endormir durant les premières heures de la nuit et aura des difficultés pour se réveiller le matin. Dans ce cas, pour resynchroniser son horloge interne principale, il conviendra de créer une avance de phase en s'exposant à la lumière durant les premières heures de la journée et en raccourcissant son exposition lumineuse de fin de journée. Une activité physique et une prise des repas adaptées à l'horaire du lieu de destination contribueront aussi à la resynchronisation de l'horloge interne principale mais dans une bien moindre mesure.

A la suite de ces mesures comportementales, en second lieu si cela s'avère nécessaire, la prise de mélatonine exogène pourra être envisagée pour resynchroniser l'horloge interne principale. La pertinence de son utilisation dépendra notamment de la vulnérabilité individuelle du sujet au jet-lag, des obligations socio-professionnelles du sujet, de la durée de son séjour et des caractéristiques de son vol (direction et nombre de fuseaux horaires franchis).

En 2021, des recommandations de la société française de recherche et de médecine du sommeil (SFRMS) ont été émises quant à la mélatonine et son usage dans les troubles circadiens du rythme veille-sommeil (26). Quera-Salva et al ont regroupé et analysé les données provenant de 9 essais contrôlés randomisés qui ont étudié l'efficacité de l'administration de mélatonine exogène dans le syndrome de décalage horaire.

Les protocoles d'étude de ces essais contrôlés randomisés étaient hétérogènes et différaient selon :

- les conditions d'expérimentation : 7 études ont été réalisées sur le terrain contre 2 réalisées en condition simulée au laboratoire. Cette seconde condition permet de maîtriser l'environnement lumineux et d'obtenir un environnement contrôlé.
- la direction du vol : 7 études ont évalué l'efficacité de la mélatonine après un vol vers l'Est et 2 études l'ont étudié dans les 2 sens.
- le nombre de fuseaux horaires franchis variait selon les études entre 5 et 12.
- la forme galénique et donc la pharmacocinétique de la mélatonine : 7 études n'ont utilisé que de la mélatonine à libération immédiate mais 2 études ont évalué l'effet de la mélatonine à libération immédiate et de la mélatonine à libération prolongée. L'une d'elles, réalisée par Suhner et al en 1998 sur un grand échantillon

de 320 sujets, a comparé la forme libération immédiate à la forme libération prolongée et a conclu à la supériorité de la première même à une posologie plus faible (0,5 mg en libération immédiate contre 2 mg en libération prolongée).

- le dosage : 8 études ont utilisé des doses inférieures ou égales à 5 mg. La dose la plus faible utilisée était de 0,5 mg. Trois études ont étudié la relation dose-effet. Une posologie faible de 0,5 mg a été aussi efficace qu'une dose de 5 mg pour réduire la fatigue et la plainte de somnolence subjective, en revanche une dose plus élevée était davantage efficace pour réduire la LE et améliorer la qualité de sommeil.

- tous les essais étaient randomisés et contrôlés par placebo. Deux essais ont comparé l'effet de la mélatonine à un somnifère (zopiclone ou zolpidem) et ont montré que les somnifères étaient aussi efficaces voire plus efficaces que la mélatonine par rapport à son action hypnotique en terme de LE, de durée de sommeil et de qualité de sommeil mais présentaient bien plus d'EI.

- la durée de traitement par la mélatonine variait de 1 à 7 jours avec 3 modalités de traitement possibles : initiation du traitement 1 à 3 jours avant le départ ou pendant le vol ou seulement à l'arrivée à destination. Une seule étude a comparé l'administration de mélatonine avant le départ avec l'administration de mélatonine après l'arrivée à destination et a conclu à une moindre adaptation dans le groupe ayant débuté le traitement avant le vol.

- l'horaire de prise de mélatonine était le plus souvent celui du coucher. Une étude comparant l'efficacité d'une prise de mélatonine à heure fixe au moment du coucher à l'efficacité d'une prise de mélatonine avancée d'une heure par jour a conclu à l'absence de différence significative entre les deux approches.

Malgré ce phénomène d'hétérogénéité qui vient d'être présenté, ces essais randomisés contrôlés ont permis d'affirmer l'efficacité du traitement par la mélatonine en comparaison au placebo pour réduire les symptômes liés au syndrome de décalage horaire.

En conséquence, les recommandations de la SFRMS quant à l'utilisation de mélatonine vis-à-vis du syndrome de décalage horaire sont que l'utilisation de la mélatonine est préconisée pour soulager les symptômes du décalage horaire en particulier pour les vols en direction de l'Est et à partir de 5 fuseaux horaires et pour un séjour de plus de 3 jours. Cet usage doit être associé aux mesures comportementales visant à s'exposer aux synchroniseurs environnementaux du lieu de destination. L'usage d'une posologie supérieure à 5 mg n'est pas recommandé en raison d'un risque d'effet de débordement. L'administration de 3 à 5 mg de mélatonine à l'heure du coucher du lieu de destination permet d'associer l'effet chronobiotique et l'effet soporifique de la mélatonine. Dans le cas spécifique du syndrome de décalage horaire, c'est la mélatonine à libération immédiate qui doit être utilisée sur une courte durée (3 à 7 jours) pour accélérer la resynchronisation de l'horloge interne principale. Cependant cette durée d'utilisation recommandée peut être prolongée dans certaines circonstances telles un nombre important de fuseaux horaires franchis ou un trouble du sommeil préexistant chez le sujet à traiter. Enfin, l'administration de mélatonine avant le départ présente peu d'intérêt du fait que l'exposition aux synchroniseurs environnementaux du lieu de départ puisse s'opposer aux effets de l'administration de mélatonine. De ce fait, l'administration de mélatonine ne doit débuter que le jour d'arrivée à destination, une fois que le sujet est arrivé sur place.

Si l'on reprend les 8 gammes de compléments alimentaires à base de mélatonine prises en exemples dans ce document, 24 références ont été présentées et seules 3

d'entre elles revendiquent un effet dans le soulagement des symptômes liés au syndrome de décalage horaire : Alvityl Méla-Sommeil Flash, Chronobiane mélatonine 1 mg et Chronobiane Immédiat qui sont bien toutes trois des formes de mélatonine à libération immédiate, type de libération recommandée par SFRMS dans le cas spécifique du syndrome de décalage horaire. Les conseils d'utilisation associés à ces 3 références à savoir « 2 pulvérisations (soit 1,85 mg) dans la bouche sous la langue, à prendre avant le coucher le premier jour du voyage et quelques jours suivant le jour d'arrivée à destination » (Alvityl Méla-Sommeil Flash) et « 0,5 à 1 mg par jour avant le coucher le premier jour du voyage et les jours suivant l'arrivée à destination (4 à 8 jours) » (Chronobiane mélatonine 1 mg et Chronobiane Immédiat) sont bien en adéquation avec les recommandations de la SFRMS concernant l'utilisation de la mélatonine dans le cadre du syndrome de décalage horaire qui viennent d'être présentées tout comme elles l'étaient déjà avec l'allégation de santé prononcée en 2012 par les autorités de santé européennes concernant les compléments alimentaires à base de mélatonine à savoir comme nous l'avons vu en début de partie 2 « la mélatonine contribue à atténuer les effets du décalage horaire. Son effet bénéfique est obtenu par la consommation d'au moins 0,5 mg de mélatonine juste avant le coucher le premier jour du voyage et les jours suivant l'arrivée à destination ».

### XIII.C.5- Autres cas de troubles du rythme veille-sommeil dans lesquels des études ont présenté un effet bénéfique de l'administration de mélatonine (26)

#### XIII.C.5.1- Syndrome hypertychéméral/rythme en libre cours/rythme veille-sommeil différent de 24 heures (N24SWD)

En 2021, Quera-Salva et al (26) ont regroupé et analysé les données provenant de 3 études contrôlées randomisées qui ont étudié l'efficacité de l'administration de mélatonine exogène ou d'un agoniste des récepteurs à la mélatonine dans le N24SWD. Une étude de 2010 utilisait la mélatonine à libération immédiate à 10 mg administrée 1 heure avant l'heure de coucher souhaitée avec contrôle par placebo, une étude de 2015 utilisait la mélatonine à libération prolongée dosée à 2 mg (Circadin) administrée entre 21 heures et 22 heures avec contrôle par placebo, une autre étude de 2015 utilisait le Tasimelteon dosé à 20 mg administré 1 heure avant l'heure ciblée de coucher. Le Tasimelteon est un agoniste des récepteurs de la mélatonine, il est validé par les agences européenne et américaine du médicament avec une bonne sécurité clinique mais il ne dispose pas d'AMM en France.

L'étude utilisant la mélatonine à libération immédiate dosée à 10 mg (essai croisé portant sur 7 patients) et l'étude utilisant le Tasimelteon 20 mg (étude en groupes parallèles portant sur 84 patients) montrent une efficacité sur la synchronisation des rythmes circadiens avec une amélioration conjointe de la qualité du sommeil et de la vigilance diurne. L'étude utilisant la mélatonine à libération prolongée dosée à 2 mg est une étude en groupes parallèles portant sur 13 patients, elle conclut à une amélioration de la symptomatologie subjective, le TST a augmenté de 27 minutes et la LE a diminué de 29 minutes.

En conséquence, les recommandations de la SFRMS quant à l'utilisation de mélatonine vis-à-vis du N24SWD sont que la mélatonine est recommandée pour stabiliser l'horloge biologique et améliorer la qualité du sommeil et de la vigilance dans le N24SWD. Du fait de l'absence d'étude de relation dose-effet et d'étude

comparant les différentes formes pharmaceutiques, le comité d'expert recommande de débiter le traitement par de la mélatonine à libération immédiate dosée à 3 mg et d'augmenter progressivement les doses si besoin jusqu'à 10 mg afin d'éviter un effet de débordement. Le comité préconise un suivi mensuel pour effectuer un ajustement thérapeutique s'il en est besoin. Le Tasimelteon pourra être utilisé dans les pays où il est disponible. Le comité conclut par le fait qu'il est fortement conseillé de consulter un centre expert pour la mise en place du traitement car il est préconisé d'initier le traitement lorsque le rythme endogène du patient est en phase avec le rythme veille-sommeil souhaité.

### XIII.C.5.2- Syndrome de retard de phase

En 2021, Quera-Salva et al (26) ont regroupé et analysé les données provenant de 10 études qui ont étudié l'efficacité de l'administration de mélatonine exogène dans le syndrome de retard de phase ou l'insomnie d'endormissement chez des enfants et adolescents (6 études) et dans le syndrome de retard de phase chez des adultes (4 études).

Parmi les 6 études réalisées chez les enfants et les adolescents, 5 sont randomisées en groupes parallèles contrôlées par placebo et 1 est randomisée croisée contrôlée par placebo. Deux études ont évalué l'efficacité de la mélatonine exogène à libération immédiate le soir combinée à la lumbinothérapie le matin versus placebo. La posologie de mélatonine est comprise entre 1 et 5 mg. Pour comprendre les résultats de ces études, un paramètre doit être défini, il s'agit du DLMO (Dim Light Melatonin Onset) qui constitue un outil d'analyse de la phase circadienne chez l'homme puisqu'il détermine le début de l'ascension de la sécrétion de mélatonine en lumière faible (<10 lux). Il est le marqueur le plus fiable et robuste de la phase circadienne et peut être mesuré dans les échantillons de salive ou de plasma recueillis régulièrement en condition de faible intensité lumineuse à partir de la fin d'après-midi jusqu'à au moins l'endormissement.

Les 6 études ont évalué l'impact du traitement sur la phase circadienne en mesurant le DLMO et sur l'avancement du rythme veille-sommeil relevé par actimétrie et/ou sur l'agenda du sommeil. Les résultats les plus constants étaient un avancement significatif du DLMO et de l'heure d'endormissement. Ainsi, la mélatonine exogène administrée en fin d'après-midi ou en début de soirée, par son effet chronobiotique a été capable d'avancer la phase de sommeil. On peut citer quelques résultats d'études en exemple, ce qui va être maintenant fait en présentant la plus récente et la plus ancienne de ces 6 études.

En 2017, Van Maanen et al dans une étude contrôlée randomisée en groupes parallèles versus placebo pendant 4 semaines portant sur 84 patients âgés de 7 à 12 ans ont étudié l'effet de l'administration de 3 mg de mélatonine à libération immédiate à 19 heures sur un premier groupe, l'effet de l'administration d'un placebo à 19 heures dans un second groupe et l'effet de l'administration de lumbinothérapie pendant 30 minutes le matin entre 6 heures et 8 heures dans un troisième groupe. Les paramètres étudiés furent le DLMO, l'agenda du sommeil et l'actimétrie. La mélatonine à libération immédiate a induit par rapport au placebo une diminution de la LE de 15 minutes, un avancement de l'heure d'endormissement de 30 minutes et un avancement de 75 minutes du DLMO. La lumbinothérapie a entraîné un avancement de la phase de sommeil mais de manière moins prononcée que celle induite par l'administration de mélatonine.

En 2001, Smits et al dans une étude contrôlée randomisée en groupes parallèles versus placebo pendant 4 semaines portant sur 40 patients âgés de 6 à 12 ans ont étudié l'effet de l'administration de 5 mg de mélatonine à libération immédiate à 18 heures sur un premier groupe versus l'effet de l'administration d'un placebo à 18 heures sur un second groupe. Les paramètres étudiés furent le DLMO, l'agenda du sommeil et l'actimétrie. La mélatonine à libération immédiate a induit par rapport au placebo un avancement de 63 minutes de l'heure d'endormissement, une augmentation du TST de 41 minutes et un avancement de 57 minutes du DLMO. L'étude d'Eckerberg en 2012 a montré qu'une dose de mélatonine à libération immédiate aussi faible que 1 mg permet d'avancer la période de sommeil lorsqu'elle est administrée 3 à 4 heures avant le DLMO, i-e 4 à 6 heures avant l'heure habituelle d'endormissement.

Parmi les 4 études réalisées chez des adultes, 3 étaient randomisées croisées contrôlées par placebo et 1 était randomisée en groupes parallèles contrôlée par placebo. Ces études présentaient une hétérogénéité de méthodologie. En effet, selon les études, la mélatonine à libération immédiate a été administrée à des moments et à des posologies variables, à la dose de 5 mg 4 à 5 heures soit avant l'heure usuelle d'endormissement soit avant le DLMO et à la dose de 0,5 mg une heure avant l'heure souhaitée de coucher. Malgré cette hétérogénéité, l'ensemble des études ont mis en évidence un diminution de la LE et/ou un avancement de l'heure d'endormissement. Les paramètres étudiés étaient le DLMO, l'actimétrie et/ou la polysomnographie. Une méta-analyse a conclu à un effet significatif de l'administration de mélatonine sur l'avancement de l'heure d'endormissement et sur l'avancement du DLMO chez les patients avec un syndrome de retard de phase.

On peut citer en exemple la plus récente de ces 4 études. Elle a été réalisée par Sletten et al en 2018, il s'agissait d'une étude randomisée en groupes parallèles contrôlée par placebo pendant 4 semaines portant sur 116 patients âgés en moyenne de 28,3 ans. Les auteurs ont étudié l'effet de l'administration de 0,5 mg de mélatonine à libération immédiate associée à une thérapie cognitivo-comportementale 60 minutes avant l'heure souhaitée d'endormissement dans un premier groupe versus l'effet de l'administration d'un placebo associé à une thérapie cognitivo-comportementale 60 minutes avant l'heure souhaitée d'endormissement dans un second groupe. Les paramètres étudiés furent le DLMO et l'actimétrie. Dans cette étude, la mélatonine à libération immédiate a induit par rapport au placebo un avancement de 34 minutes de l'heure d'endormissement et une amélioration de l'efficacité du sommeil durant le premier tiers de la nuit.

L'ensemble des 10 études (populations adultes et pédiatriques confondues) ont montré que le recours à la mélatonine à libération immédiate entraînait (à un horaire approprié) un avancement de l'heure d'endormissement, un avancement du DLMO et une diminution de la LE. Les méthodologies de ces études ont notamment différencié en terme de posologie et d'horaire d'administration de la mélatonine à libération immédiate. Or, ces deux paramètres conditionnent comme nous l'avons vu en partie 1 l'ampleur de chacun des 2 effets de la mélatonine avec d'une part l'effet soporifique qui est immédiat et intervient rapidement après la prise de mélatonine et qui est dose-dépendant (plus la dose de mélatonine administrée est élevée, plus l'effet soporifique est important). D'autre part, l'effet chronobiotique qui survient de manière différée suite à la prise de mélatonine, il est dose-indépendant mais est davantage marqué suite à des prises quotidiennes et prolongées de mélatonine, il dépend de l'horaire de la prise et son effet maximal pour avancer la phase circadienne est

obtenu avec une prise qui s'effectue 4 à 6 heures avant l'heure habituelle d'endormissement.

En conséquence, des recommandations ont été émises par SFRMS quant à l'utilisation de la mélatonine dans le syndrome de retard de phase. Celles-ci indiquent que la mélatonine à libération immédiate est un traitement efficace et bien toléré dans le syndrome de retard de phase chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte avec ou sans trouble déficitaire de l'attention. A l'époque de parution de cet article (2021), il n'y avait pas de consensus quant à la posologie de mélatonine à libération immédiate à utiliser. Lorsque l'effet chronobiotique est recherché, le groupe d'experts français recommande de débuter le traitement par une faible dose à 0,5 mg à administrer 4 à 6 heures avant l'heure habituelle d'endormissement en évitant les doses élevées qui pourraient entraîner un risque de débordement. Si c'est l'effet soporifique qui est recherché, il est alors préconisé de recourir à des doses plus élevées à partir de 1 mg jusqu'à 5 mg à administrer à proximité de l'heure du coucher. Pour un entraînement de l'horloge biologique, il est recommandé de poursuivre le traitement à la mélatonine sur une durée minimale de 4 à 6 semaines et de réévaluer le patient afin de reconduire le traitement en cas de réponse insuffisante ou de récurrence de la symptomatologie à l'arrêt du traitement. Si un traitement est envisagé sur le long cours, une réévaluation de l'indication thérapeutique avec une fenêtre thérapeutique d'une semaine doit être réalisée au minimum une fois par an. Tous les cas d'utilisations de mélatonine doivent systématiquement être accompagnés des règles d'hygiène de sommeil notamment pour sensibiliser les patients à la nécessité d'avoir une exposition adaptée aux synchroniseurs et surtout à l'alternance lumière-obscurité et de maintenir une régularité des habitudes de sommeil. Ceci est encore plus vrai dans le traitement du syndrome de retard de phase où l'objectif thérapeutique est de réavancer la phase circadienne du sommeil par rapport au retard constaté et une fois ce retard corrigé, il est nécessaire de maintenir constant cet horaire de coucher nouvellement obtenu sous peine de réinduire un retard de phase.

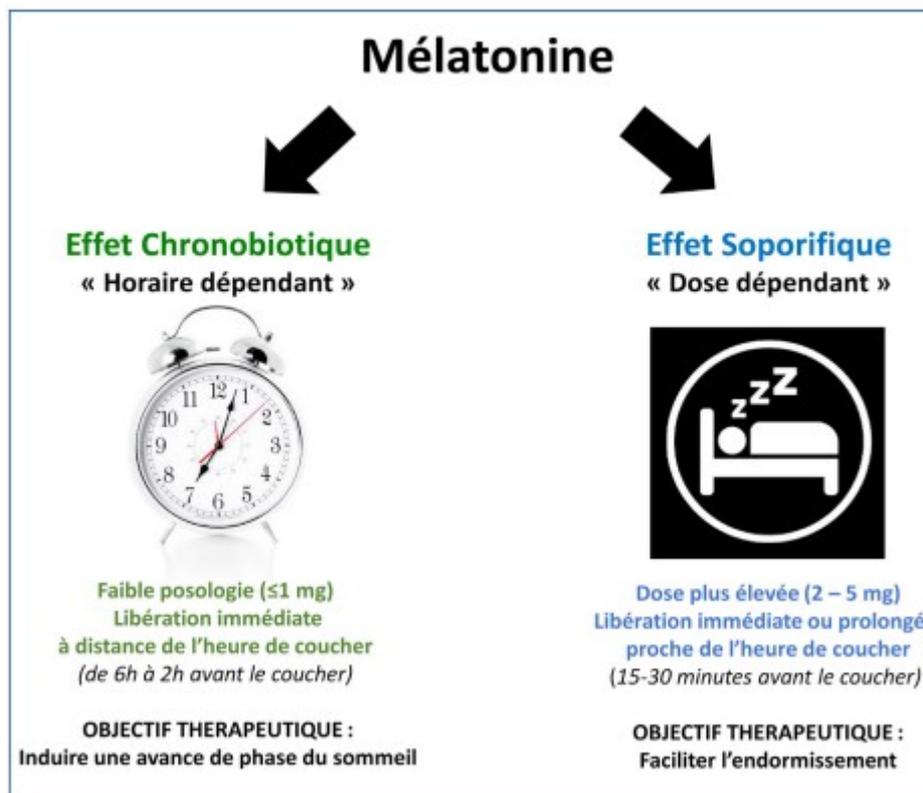


Figure 14 : Schéma montrant les spécificités des effets chronobiotique et soporifique de la mélatonine (26)

### XIII.C.6- Utilisation de la mélatonine dans les pathologies neurologiques (150)

#### XIII.C.6.1- Maladie d'Alzheimer

Beaucoup d'études se sont intéressées à une éventuelle efficacité de la mélatonine dans la maladie d'Alzheimer. La démence d'Alzheimer (DA) est caractérisée par une détérioration progressive de la mémoire, du langage et des capacités intellectuelles avec un développement en parallèle de troubles du comportement comme l'agitation en soirée et des troubles du sommeil avec de longs éveils nocturnes et une somnolence diurne. Dans cette maladie, il existe une perturbation du système circadien qui conduit à des troubles de la relation de phase entre les différents rythmes circadiens et finalement une inversion du rythme veille-sommeil. La sécrétion de mélatonine est diminuée chez les sujets âgés mais elle l'est encore plus chez les malades atteints de DA avec une baisse de l'amplitude et un décalage du rythme de sa sécrétion. L'idée a alors été de savoir si l'amélioration du profil altéré de la mélatonine chez ces patients pouvait améliorer leurs troubles du sommeil et aider leurs fonctions cognitives.

En 2021, Vecchierini et al (150) ont regroupé et analysé les données provenant de 8 études randomisées, contrôlées en groupes parallèles (6) ou en crossover (2) utilisant de la mélatonine à libération immédiate ou de la mélatonine à libération prolongée ou les deux.

Parmi elles, 3 études n'ont trouvé aucun effet bénéfique de la mélatonine sur les troubles du sommeil ou la fonction cognitive. Elles ont utilisé l'actigraphie pour

mesurer objectivement les paramètres du sommeil, elles n'ont trouvé aucune amélioration significative dans la durée du sommeil nocturne, le nombre des éveils, l'efficacité du sommeil ou dans le rapport durée du sommeil de jour/durée du sommeil de nuit. L'une de ces trois études a été réalisée en 2003 par Singer et al. Dans cette étude randomisée en groupes parallèles et contrôlée par placebo pendant 2 mois portant sur 151 patients, les auteurs ont observé que malgré l'absence d'effet significatif de la mélatonine sur les mesures objectives du sommeil par actigraphie, la qualité subjective du sommeil a été améliorée dans le groupe traité à la mélatonine à libération prolongée dosée à 2,5 mg par rapport au groupe placebo selon les aidants. La fonction cognitive, l'agitation verbale ou physique n'ont pas été améliorées lorsqu'elles furent testées.

Contrairement à ces 3 études, 5 études randomisées, contrôlées versus placebo, en double aveugle ont rapporté des effets positifs de la mélatonine sur le sommeil et parfois sur le fonctionnement cognitif. Quatre d'entre elles ont objectivé les paramètres du sommeil par actigraphie. Généralement, dans ces études, la mélatonine diminue significativement la LE, prolonge la durée du sommeil nocturne et diminue la fragmentation du sommeil. L'activité nocturne était réduite chez ces patients, il n'y avait pas d'effet sur l'activité et les siestes diurnes.

Une de ces études, plus récente (2014), portant sur 73 patients, utilisant de la mélatonine à libération prolongée dosée à 2 mg, n'utilisant que des critères subjectifs de la qualité de sommeil et avec un suivi de 24 semaines a rapporté que les améliorations du sommeil, du comportement et de la cognition sont plus significatifs après une longue durée de traitement.

Deux de ces cinq études ont utilisé de la luminothérapie le matin ou toute la journée en association au traitement par la mélatonine. Dowling et al ont réalisé en 2008 une étude randomisée, contrôlée versus placebo chez 50 patients atteints de DA avec une association de traitement lumière (le matin, pendant au moins 1 heure, à une intensité d'au moins 2500 lux, au moins 5 jours par semaine)/mélatonine (dosée à 5 mg administrée en soirée) versus lumière/placebo versus placebo seul montrant que le traitement par la lumière seule n'améliorait pas le sommeil de nuit, l'éveil en journée ou le rythme repos-activité. L'association lumière/mélatonine a augmenté significativement l'activité diurne avec une réduction de la somnolence et des épisodes de sommeil diurne, a réduit le rapport sommeil de jour/sommeil de nuit et a renforcé le rythme repos-activité dont l'amplitude a été majorée. La seconde étude faisant intervenir la luminothérapie a été réalisée en 2008 par Riemersma-Van der Lek et al sur 189 patients souffrant de DA et a montré que l'exposition à la lumière de forte intensité (1000 lux toute la journée) améliore la somnolence et l'activité diurnes, ralentit le déclin cognitif et améliore les symptômes dépressifs alors que de son côté la mélatonine (dosée à 2,5 mg et à libération intermédiaire administrée 1 heure avant le coucher) a un effet positif sur les troubles du sommeil. Le traitement combiné a atténué les comportements agressifs, a amélioré le repos nocturne et l'efficacité du sommeil, ce qui a montré que la combinaison de la luminothérapie le jour avec l'administration de mélatonine le soir semble avoir un effet synergique.

Dans toutes ces études, la mélatonine a été ajoutée au traitement standard de la démence lequel est resté identique pendant toute la durée de l'étude.

En conséquence, la SFRMS a émis des recommandations quant à l'utilisation de la mélatonine dans la DA, à savoir que l'usage thérapeutique de mélatonine peut avoir des effets bénéfiques chez les patients atteints de DA modérée à sévère et de

troubles du sommeil en améliorant la qualité du sommeil et en régularisant le rythme veille-sommeil sans modifier significativement les fonctions cognitives. Un traitement débuté au tout début de la maladie et un traitement prolongé (de durée supérieure à 4 semaines) sont plus efficaces. Le type (libération immédiate ou libération prolongée) et la posologie (de 2 à 10 mg) de mélatonine doivent encore être précisés en prenant en considération le type des troubles du sommeil : insomnies ou trouble du rythme veille-sommeil. Enfin, l'association lumineothérapie/mélatonine semble avoir un effet synergique.

#### XIII.C.6.2- Patients atteints de troubles cognitifs légers

Comme nous l'avons vu, chez les sujets âgés, la sécrétion de mélatonine diminue, ce phénomène est encore plus important chez les insomniaques, chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, mais il l'est également chez les patients atteints de troubles cognitifs légers.

En 2021, Vecchierini et al (150) ont regroupé et analysé les données provenant de 4 études hétérogènes, randomisées, contrôlées versus placebo et d'une étude rétrospective qui ont recherché un éventuel bénéfice de la mélatonine à libération immédiate sur le sommeil, la cognition et l'humeur.

Sur les 5 études, 1 seule a objectivement évalué le sommeil par actimétrie. Généralement, la LE était diminuée, la qualité subjective du sommeil était améliorée et lorsque des troubles du comportement étaient présents, ces derniers se sont améliorés ou ont disparu. Les scores de dépression se sont également améliorés quand ils étaient élevés au départ. Enfin, en général, les scores des tests cognitifs étaient meilleurs.

En conséquence, la SFRMS a émis des recommandations quant à l'utilisation de mélatonine chez les patients atteints de troubles cognitifs légers avec troubles du sommeil, à savoir que la mélatonine à la dose de 2 à 5 mg peut être prescrite à ces patients pour améliorer la LE, le sommeil et la qualité de la veille.

#### XIII.C.7- Utilisation de la mélatonine dans les troubles psychiatriques chez l'adulte (151)

En 2019, les conclusions et les recommandations d'un groupe de 11 experts de la SFRMS ont été publiées suite à une analyse de la littérature scientifique (jusqu'en novembre 2017) effectuée par leurs soins sur l'usage de la mélatonine dans les troubles psychiatriques de l'adulte suivants : troubles bipolaires, troubles dépressifs, troubles affectifs saisonniers, troubles psychotiques, troubles anxieux (dont l'anxiété périopératoire), trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité et les troubles somatoformes.

En ce qui concerne les troubles bipolaires, ils étudièrent 5 essais contrôlés randomisés, 1 essai ouvert, 1 étude de cohorte et 2 études de cas. Les troubles de l'humeur voient leur pathogénèse et leurs manifestations associées à des altérations des rythmes biologiques, ce qui peut ainsi rendre l'utilisation de mélatonine intéressante dans ces troubles. Dès les années 1980, des altérations de la sécrétion

de la mélatonine furent observées dans les troubles bipolaires avec un pic de sécrétion nocturne retardé, une amplitude de sécrétion diminuée et une sensibilité accrue à la suppression de la sécrétion vis-à-vis de la lumière. C'est à partir de ces observations qu'il a été décidé de mener des essais thérapeutiques évaluant l'intérêt de la mélatonine à la fois pour traiter les troubles du rythme veille-sommeil mais aussi pour stabiliser l'humeur.

A l'époque de publication de leur document (2019), les auteurs ont conclu que la mélatonine (à libération immédiate ou à libération prolongée) présentait un intérêt dans le traitement des symptômes d'insomnie en traitement adjuvant chez l'adulte dans l'épisode dépressif caractérisé et dans l'épisode maniaque, tout en indiquant qu'il n'y avait pas de donnée spécifique concernant un effet antidépressif de la mélatonine vis-à-vis de l'épisode dépressif du trouble bipolaire de l'adulte et que concernant l'épisode maniaque de l'adulte, les effets antimaniaques de la mélatonine étaient controversés. Par conséquent, il n'était pas possible de recommander systématiquement l'utilisation de la mélatonine dans le trouble bipolaire à visée antidépressive ou antimaniaque.

En ce qui concerne les troubles dépressifs, de nombreuses études ont retrouvé une association des troubles de l'humeur aux troubles des rythmes biologiques et notamment celui de la sécrétion de mélatonine. Il serait ainsi tentant de penser qu'une administration de mélatonine dans des conditions optimisées par rapport aux rythmes biologiques puisse entraîner une amélioration dans les troubles dépressifs.

Les auteurs, lors de leur analyse de la littérature, n'ont relevé que 3 essais randomisés contrôlés évaluant la mélatonine comme traitement adjuvant dans l'épisode dépressif caractérisé. Les recommandations qu'ils émirent quant à l'utilisation de la mélatonine dans le trouble dépressif furent les suivantes : la mélatonine (en libération immédiate ou en libération prolongée) présente un intérêt dans le traitement des symptômes d'insomnie en traitement adjuvant chez l'adulte dans l'épisode dépressif caractérisé mais il n'y a pas d'effet démontré de la mélatonine sur les symptômes dépressifs dans cette pathologie.

En ce qui concerne le trouble affectif saisonnier, les auteurs ont relevé 4 essais randomisés contrôlés évaluant la mélatonine comme traitement adjuvant dans ce trouble. Les recommandations qu'ils émirent furent les suivantes. Tout d'abord, la luminothérapie reste le traitement de référence du trouble affectif saisonnier et que la mélatonine peut être utilisée comme traitement adjuvant. La mélatonine à libération immédiate pourrait avoir un effet antidépresseur dans le trouble affectif saisonnier associé à un décalage de phase significatif à condition d'être administrée correctement selon le profil d'avance ou de retard de phase sachant qu'une minorité de patients présentent une avance de phase et répondent à la mélatonine à libération immédiate administrée le matin et que la majorité des patients présentent un retard de phase clinique et répondent à la mélatonine à libération immédiate administrée 2 à 6 heures avant le coucher. Comme l'objectif est de corriger le décalage de phase, c'est l'effet chronobiotique de la mélatonine qui est ciblé et il est ainsi recommandé d'utiliser des doses non soporifiques de mélatonine à libération immédiate de l'ordre de 0,1 mg.

En ce qui concerne les troubles anxieux, les auteurs n'ont relevé aucun essai randomisé contrôlé évaluant la mélatonine comme traitement adjuvant dans ces troubles incluant le trouble anxieux généralisé, le trouble obsessionnel compulsif, la phobie sociale, les phobies spécifiques ou le trouble stress post-traumatique. Ainsi,

en 2019, dans leur publication, les auteurs rapportaient que la mélatonine ne semblait pas présenter d'intérêt dans le traitement des symptômes d'anxiété dans le cadre de troubles anxieux ou dans le contexte de pathologies chroniques. Ils précisait que toutefois l'intérêt de la mélatonine comme traitement adjuvant de l'anxiété restait à définir car dans des modèles animaux de troubles anxieux, il avait été mis en évidence une réduction des comportements d'anxiété par l'administration de mélatonine et car plusieurs études ont avancé la possible implication d'une dysrégulation de la rythmicité circadienne et de la sécrétion de la mélatonine dans les troubles anxieux chez l'homme.

En revanche, il existe une littérature scientifique riche concernant les effets de la mélatonine sur des symptômes anxieux, notamment en période périopératoire. Les auteurs ont relevé les données d'une méta-analyse parue en 2015 qui avait évalué les données issues de 12 essais randomisés contrôlés contre placebo dont 2 contre 1 comparateur actif, le midazolam. Ces essais portaient sur un total de 774 sujets. La conclusion fut que la mélatonine en libération immédiate, en administration unique à une dose comprise entre 3 et 10 mg une à deux heures avant une intervention chirurgicale constitue un traitement préventif efficace de l'anxiété en période périopératoire puisqu'elle a entraîné une réduction de l'anxiété pré- et postopératoire de manière supérieure au placebo et avec une non infériorité par rapport au midazolam avec un niveau de preuve élevé.

En ce qui concerne le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'adulte, les auteurs n'ont relevé aucun essai randomisé contrôlé évaluant la mélatonine comme traitement adjuvant dans cette pathologie. Pourtant, un retard de sécrétion de la mélatonine a été observé chez les adultes souffrant de cette maladie et d'insomnie, suggérant un rôle important des perturbations des rythmes circadiens dans les troubles du sommeil très fréquemment associés au TDAH. Une association marquée entre le syndrome de retard de phase du sommeil et les symptômes de TDAH a en effet été mise en évidence dans plusieurs études.

En ce qui concerne la schizophrénie, les auteurs ont relevé des essais randomisés contrôlés évaluant la mélatonine dans cette pathologie pour 4 indications : les plaintes d'insomnie, le sevrage en BZD, les dyskinésies tardives et le syndrome métabolique. Les conclusions furent que l'usage de mélatonine dans l'insomnie comorbide à la schizophrénie doit être considéré comme possible puisqu'elle a amélioré dans ce cas le sommeil sur des données objectivées par actigraphie (amélioration significative de l'efficacité du sommeil, réduction de la LE, augmentation du TST) et que cette utilisation doit suivre les mêmes recommandations que celles relatives au traitement de l'insomnie primaire (ou non-comorbide). En revanche, la mélatonine n'est pas recommandée pour le sevrage en BZD dans le cadre de la schizophrénie. Enfin, l'utilisation de la mélatonine ne peut être recommandée dans la schizophrénie pour traiter les dyskinésies tardives ou le syndrome métabolique liés au traitement par antipsychotiques du fait d'un niveau de preuve insuffisant à l'époque de publication de l'article.

En ce qui concerne les symptômes douloureux associés aux troubles somatoformes, des études ont évalué l'effet de l'administration de mélatonine dans le traitement de la symptomatologie douloureuse de ces troubles car de nombreuses données chez l'animal avaient montré une efficacité de la mélatonine dans la douleur. Les auteurs ont relevé 8 essais randomisés contrôlés évaluant la mélatonine comme traitement dans les troubles somatoformes : 2 dans la fibromyalgie, 4 dans le syndrome de

l'intestin irritable, 1 dans les douleurs de l'articulation temporomandibulaire et 1 dans le syndrome dyspeptique fonctionnel.

Les 2 essais randomisés contrôlés dans la fibromyalgie ont rapporté un effet significatif de la mélatonine sur la diminution de la douleur à la dose de 5 mg matin et soir en libération immédiate pendant 8 semaines (seule ou en association avec un antidépresseur) et à la dose de 10 mg en libération immédiate au coucher pendant 6 semaines (seule ou en association avec un antidépresseur). Une amélioration de la qualité subjective du sommeil était observée.

Les 4 essais randomisés contrôlés dans le syndrome de l'intestin irritable retrouvent un effet significatif de la mélatonine sur la diminution des symptômes douloureux de ce syndrome à une posologie de 3 mg en libération immédiate au coucher pendant 2 semaines et 8 semaines et qui semble se maintenir avec de la mélatonine en libération immédiate à la dose de 3 mg le matin et 5 mg le soir pendant 6 mois principalement dans la forme à constipation prédominante. Il n'y avait pas d'amélioration de la qualité subjective du sommeil ni des symptômes anxiodépresseurs associés.

L'essai randomisé contrôlé dans le syndrome dyspeptique fonctionnel utilisant 5 mg de mélatonine en libération immédiate pendant 12 semaines et l'essai randomisé contrôlé dans le trouble temporomandibulaire utilisant 5 mg de mélatonine en libération immédiate pendant 4 semaines montrent un effet bénéfique sur la douleur. L'administration de mélatonine s'est donc révélée efficace sur les symptômes douloureux de ces 4 pathologies et les auteurs ont conclu que la mélatonine en libération immédiate est un traitement à considérer dans les symptômes douloureux associés à la fibromyalgie, au syndrome de l'intestin irritable, au syndrome dyspeptique fonctionnel et au trouble temporomandibulaire.

Les auteurs concluent que la mélatonine exogène pourrait être utilisée chez les patients souffrant d'un trouble psychiatrique stabilisé ou en rémission pour prévenir la rechute quand persistent des symptômes d'insomnie ou des troubles du rythme veille-sommeil, notamment un syndrome de retard de phase du sommeil puisque ces derniers sont associés à la physiopathologie de nombreux troubles psychiatriques. Au cours des phases aiguës, la mélatonine pourrait être utilisée comme un traitement adjuvant lorsqu'il existe des symptômes d'insomnie ou des troubles du rythme veille-sommeil associés au trouble bipolaire, au trouble dépressif, au trouble affectif saisonnier, à l'anxiété périopératoire ou à la schizophrénie. Dans les deux cas, les effets de la mélatonine portent sur l'amélioration des troubles du sommeil et des rythmes circadiens associés aux troubles psychiatriques. Ils ajoutent que dans les 4 troubles somatoformes précédemment cités, la mélatonine est un traitement possible des symptômes douloureux. Ils rappellent que dans le cadre des troubles psychiatriques, la mélatonine fut majoritairement utilisée en association avec des traitements psychotropes (antidépresseurs, thymorégulateurs, antipsychotiques, psychostimulants, anxiolytiques) et que dans ces conditions, il est difficile d'individualiser les effets propres de la mélatonine et que par conséquent d'autres investigations quant à l'utilisation de mélatonine dans ces pathologies sont nécessaires.

## XIV- Pharmacocinétique

Absorption (5,24,58,66,70)

Comme nous l'avons vu pour la mélatonine endogène, l'aspect des profils sanguins montre un renouvellement très rapide de la mélatonine avec une demi-vie très courte et une sécrétion prolongée sur plusieurs heures pendant la nuit (sécrétion s'étalant sur 8 à 10 heures) (24). La demi-vie sanguine métabolique est de 35 minutes après une administration intraveineuse rapide de 20 µg (5,24) et d'environ 30 à 50 minutes après administration orale de plusieurs mg (5,24). Chez le volontaire sain, la biodisponibilité relative après une administration orale de 500 µg de mélatonine est de 33% (5). En effet, la biodisponibilité de la mélatonine exogène est faible et hétérogène (10 à 56%) après une administration orale de 500 µg à cause d'un effet de premier passage hépatique important (5,24). Des études initiales avec des formes orales de mélatonine à libération immédiate ont montré qu'une dose de 0,5 mg réputée faible génère des concentrations plasmatiques très supérieures à la valeur d'un pic nocturne, notion qui est peu prise en compte. Le schéma ci-dessous montre les profils plasmatiques de mélatonine obtenus chez trois sujets différents après l'administration d'une préparation orale de mélatonine à libération immédiate dosée à 1 mg de mélatonine. Dans les 3 cas, on obtient très rapidement des concentrations supraphysiologiques nettement au dessus de la valeur moyenne du pic nocturne physiologique générée par la mélatonine endogène, estimée à 100 pg/mL et ce, pour une durée beaucoup plus courte (1 à 2 heures) que celle d'un profil de sécrétion endogène de mélatonine (8 à 10 heures) (24). Ces données pharmacocinétiques ont alors conduit à développer une forme orale de mélatonine à libération prolongée dosée à 2 mg (Circadin) qui contrairement à une forme à libération immédiate va permettre d'obtenir :

- une augmentation progressive de la concentration sanguine en mélatonine,
- un pic atteint en 3 heures environ après la prise,
- une phase de plateau d'une durée d'environ 3 à 4 heures, à une concentration maximum se situant autour de 1000 pg/mL (soit tout de même 10 fois la valeur de la concentration moyenne du pic nocturne physiologique générée par la mélatonine endogène),
- un retour au taux de base dans les 10 heures suivant la prise.

Le développement de cette forme galénique à libération prolongée avait pour but de mimer le plus possible le profil de sécrétion endogène nocturne physiologique de la mélatonine (24).

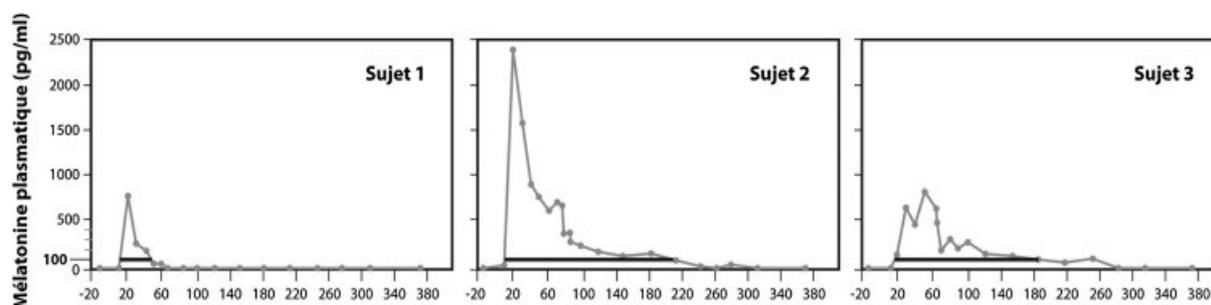


Figure 15 : Schéma des profils plasmatiques de mélatonine obtenus après l'administration d'une préparation orale de mélatonine à libération immédiate dosée à 1 mg chez 3 sujets différents (24).

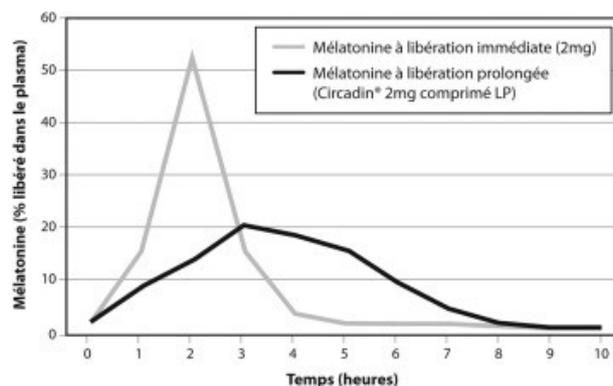


Figure 16 : Schéma de la comparaison des cinétiques plasmatiques après administration d'une préparation de mélatonine à libération immédiate et de la préparation à libération prolongée de mélatonine Circadin (24).

L'absorption de la mélatonine ingérée par voie orale est complète chez les adultes mais elle peut être réduite jusqu'à 50% chez les personnes âgées. La cinétique de la mélatonine est linéaire dans l'intervalle de doses de 2 à 8 mg (58,66).

Les monographies Vidal de Circadin et Slenyto (58,66) nous indiquent que ces deux présentations de mélatonine exogène à libération prolongée présentent une biodisponibilité de l'ordre de 15% du fait qu'il se produit un important effet de premier passage hépatique avec un taux de métabolisme lors de ce premier passage estimé à 85%.

Pour Circadin, la prise d'aliments affecte le Tmax, le taux d'absorption et la Cmax après l'administration orale d'un comprimé de Circadin dosé à 2 mg de mélatonine. La présence d'aliments retarde l'absorption de la mélatonine, ce qui retarde l'obtention du pic plasmatique de mélatonine induit par Circadin (le Tmax est obtenu 3 heures après le repas contre 0,75 heure à distance des repas, estomac vide) et réduit la concentration plasmatique maximale après le repas (la Cmax est d'environ 1020 pg/mL après un repas contre 1176 pg/mL à distance des repas, estomac vide) (58).

Pour Slenyto, suite à l'administration de 2 mg après un petit-déjeuner standardisé dans une population pédiatrique comprenant 16 enfants âgés de 7 à 15 ans présentant un trouble de spectre autistique et souffrant d'insomnie, les concentrations de mélatonine ont culminé dans les 2 heures suivant l'administration et sont restées élevées pendant les 6 heures suivantes avec une Cmax de 410 pg/mL dans la salive. Chez l'adulte, suite à l'administration de 5 mg de Slenyto après un repas, les concentrations de mélatonine ont culminé dans les 3 heures suivant l'administration, la Cmax était de 3570 pg/mL dans le plasma alors qu'à jeun, le Tmax était plus précoce (aux alentours des 2 heures) et la Cmax était inférieure (1730 pg/mL) (66).

Le RCP de Voquily (70) indique que la biodisponibilité de la mélatonine par voie orale avec son produit est de 10 à 35% en raison d'un important effet de premier passage hépatique. Le Tmax plasmatique est d'environ 20 minutes. Une dose de 3 mg de mélatonine à libération immédiate élève la Cmax plasmatique de la mélatonine à environ 8700 pg/mL, i-e très très largement au delà des 100 pg/mL représentant la valeur moyenne de pic de concentration physiologique nocturne en mélatonine endogène chez un adulte, soit environ 60 fois la concentration au pic de la sécrétion

endogène nocturne de mélatonine chez les jeunes adultes ou encore 170 fois celle des personnes plus âgées en moyenne. Le RCP de Voquily suggère également que l'apport alimentaire concomitant à la prise de mélatonine peut augmenter la biodisponibilité de celle-ci de presque 2 fois. Bien que ce phénomène ne devrait pas affecter l'efficacité ou la sécurité de la mélatonine, il est toutefois recommandé de ne pas consommer de nourriture durant l'heure qui précède et l'heure qui suit la prise de mélatonine.

Le sexe jouerait un rôle sur le développement des concentrations sanguines générées suite à l'administration de mélatonine exogène. Les monographies de Circadin et Slenyto (58,66) indiquent que chez les femmes, une augmentation de 3 à 4 fois de la Cmax est observée en comparaison aux hommes. Un facteur de variabilité de 1 à 5 de la Cmax a aussi été observé entre les différents membres du même sexe mais aucune différence pharmacodynamique n'est apparue entre les hommes et les femmes malgré les différences observées dans les niveaux sanguins.

Pour ce qui est de la distribution, de la métabolisation et de l'élimination, il conviendra de se reporter aux mêmes paragraphes de la partie 1 puisque ces 3 phases sont les mêmes pour la mélatonine exogène et la mélatonine endogène.

On peut néanmoins ajouter d'après la monographie Vidal de Slenyto (66) que la demi-vie d'élimination plasmatique de la mélatonine délivrée par ce produit est d'environ 40 minutes. Cette monographie ajoute également que les enfants prépubères et les jeunes adultes métabolisent la mélatonine plus rapidement que les adultes et que dans l'ensemble, le métabolisme de la mélatonine diminue avec l'âge, le métabolisme pré-pubertaire et pubertaire étant plus rapide que celui à un âge avancé. Les monographies Vidal de Circadin et Slenyto (58,66) indiquent également que la demi-vie terminale est de 3,5 à 4 heures.

Le RCP de Voquily (70) quant à lui annonce une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 45 minutes chez les adultes en bonne santé, en précisant que la plage normale est d'environ 30 à 60 minutes. Il ajoute qu'en moyenne cette demi-vie est comparable ou légèrement plus courte chez les enfants par rapport aux adultes. Il ajoute également que dans une petite étude, la demi-vie plasmatique pour la mélatonine exogène chez les patients atteints de cirrhose était le double de celle des patients sains du groupe contrôle.

## XV- Cas particulier des préparations magistrales à base de mélatonine (3,13,26,49,150,157-160)

La mélatonine peut en effet faire l'objet de préparations magistrales pour lesquelles il n'y a ni limite de dose ni de restriction d'âge (3,26,49).

En Avril 2018, l'ANSM publie des recommandations concernant la réalisation de préparations à base de mélatonine (157). Elle rappelle à cet effet que, selon l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique, une préparation magistrale ne peut être réalisée qu'en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique autorisée disponible sur le marché. Toute préparation magistrale doit faire l'objet d'une prescription médicale préalablement à sa réalisation. La préparation est destinée à un malade déterminé. Concernant le cas particulier de la mélatonine, elle indique que la réalisation de préparations à base de mélatonine est à réserver aux patients ne

pouvant recevoir la spécialité Circadin (Slenyto n'étant pas encore commercialisé à l'époque) dans le cadre de son AMM ou dans le cadre de son RTU (qui n'existe plus aujourd'hui du fait de l'existence de Slenyto). Cette dernière recommandation sera par la suite mise à jour en disant que la réalisation des préparations à base de mélatonine est à réserver aux patients ne pouvant recevoir les spécialités pharmaceutiques Slenyto dans le cadre de leur AMM ou de leur CPC ou la spécialité Circadin dans le cadre de son AMM (160).

Concernant la prise en charge des préparations magistrales à base de mélatonine, l'assurance maladie précise dans un tableau récapitulatif (159) (Annexe 3, page 243) que ces dernières ne peuvent pas être prises en charge que ce soit chez les enfants comme chez les adultes. Cette information est relayée dans des revues pharmaceutiques comme le moniteur des pharmacies dans un article du 19 février 2018 (158). Il est à noter que ce tableau ne mentionne pas Slenyto, ce qui est normal puisque celui-ci est arrivé sur le marché postérieurement, avec une AMM délivrée en septembre 2018. Slenyto est pris en charge dans le cadre de son AMM et de son CPC, il a une forme galénique appropriée à l'usage pédiatrique puisqu'il n'est d'ailleurs indiqué que chez les enfants âgés de 2 à 18 ans que ce soit dans le cadre de son AMM ou de son CPC. Comme nous l'avons vu en début de partie 2, Slenyto a été conçu pour avoir un profil de libération proche de celui de la mélatonine endogène. De plus, son dosage LP à 1 mg permet une adaptation aisée des doses à administrer. Son RCP précise également que les comprimés de Slenyto doivent être avalés entiers, qu'ils ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés car ils perdraient leurs propriétés de libération prolongée. Ainsi, on voit mal comment une préparation magistrale pourrait venir se substituer à Slenyto du fait qu'il existe une spécialité équivalente disponible laquelle étant particulièrement bien adaptée à l'usage pédiatrique, qu'une préparation magistrale ferait perdre le bénéfice de la forme LP de Slenyto, sauf dans les cas où certains patients ne peuvent avaler de comprimés d'où le recours à des formes liquides obtenues par des préparations magistrales, ceci pouvant être également nécessaire chez les porteurs d'une gastrostomie (160). Cependant, même si une préparation magistrale à base de mélatonine venait se substituer à l'utilisation de Slenyto, sa prescription n'entraînerait a priori pas droit à une prise en charge par l'assurance maladie à la vue du tableau récapitulatif (159) précédemment cité dans lequel la prescription de mélatonine en préparation magistrale se substituant à Circadin dans le cadre de son ancienne RTU (laquelle ouvrait droit à une prise en charge) n'octroyait pas droit à une prise en charge. D'ailleurs, les membres du comité scientifique permanent « Pédiatrie » de l'ANSM, dans un compte-rendu de la séance du 30 mai 2022 (160), rapportent « un problème de remboursement des préparations magistrales (à base de mélatonine) qui serait variable d'une région à l'autre auprès des caisses d'assurance maladie ».

Pour conclure sur ce point concernant les préparations magistrales à base de mélatonine, 2 exemples d'ordonnances issus de la pratique professionnelle vont maintenant être présentés :

- ordonnance 1 (Annexe 4, page 244) : cas d'un sujet masculin âgé de 73 ans à qui il est prescrit de la mélatonine en préparation magistrale en gélules dosées à 4 mg, 1 gélule à prendre le soir, 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas. Il est tout d'abord rappelé que ce patient suit ce traitement par mélatonine depuis plusieurs années pour des troubles du sommeil. Ces troubles concernaient alors des

réveils nocturnes dans le premier tiers ou en milieu de nuit avec difficulté voire impossibilité à réinduire le sommeil après leur survenue. Antérieurement, le dosage initial des gélules de mélatonine prescrites était de 3 mg.

Que peut-on dire de cette prescription ? Tout d'abord le patient n'était pas asthmatique, ni épileptique et ne souffrait pas de maladie inflammatoire ou auto-immune. En revanche, il était atteint de DT2 et d'hypertension. En ce qui concerne la prescription du traitement à la mélatonine, on ne sait pas objectivement ce qui a conduit au choix de la prescription d'une préparation magistrale en gélules dosées à 4 mg alors que l'indication de Circadin répondait parfaitement à ce cas. Pour les compléments alimentaires à base de mélatonine, c'est différent puisque leur allégation de santé en terme de sommeil n'est que de contribuer à réduire le temps d'endormissement et non pas d'améliorer la qualité du sommeil (en diminuant le nombre de réveils nocturnes par exemple), or dans cet exemple, le sujet ne souffrait de trouble de l'endormissement initial. Les gélules prescrites dans cet exemple et plus généralement les préparations magistrales de mélatonine sont des formes à libération immédiate qui, comme nous l'avons vu dans la partie pharmacocinétique, vont conduire à une augmentation très rapide de la concentration plasmatique en mélatonine mais pour une durée courte par rapport à un profil endogène (rappelons-le 1 à 2 heures contre 8 à 10 heures). De plus, nous avons vu dans la partie pharmacocinétique, que l'administration chez l'adulte d'une gélule dosée à 1 mg de mélatonine entraîne des concentrations supraphysiologiques nettement au dessus de la valeur moyenne d'un pic nocturne physiologique générée par la mélatonine endogène estimée à 100 pg/mL. En conséquence, avec une dose de 4 mg, le pic plasmatique qui sera obtenu sera de l'ordre de plusieurs dizaines de fois supérieur à celui généré par la mélatonine endogène. En effet, Tordjman et al (13) estiment que la prise d'une dose habituelle de 1 à 5 mg permet d'obtenir dans l'heure qui suit l'ingestion des concentrations de mélatonine 10 à 100 fois supérieures au pic physiologique nocturne. Ainsi, chez notre sujet de 73 ans, l'effet soporifique risque d'être marqué. A cela s'ajoute le fait que dans notre exemple, le moment de la prise des gélules de 4 mg de mélatonine à libération immédiate a été prescrit avec un mode d'administration (1 gélule 1 à 2 heures avant le coucher) qui est celui de Circadin, i-e celui d'une forme à libération prolongée avec laquelle l'augmentation de la concentration sanguine de mélatonine se fait de manière plus progressive. Il serait donc avisé de conseiller au patient de prendre sa gélule dosée à 4 mg en libération immédiate 30 minutes avant le coucher en lui expliquant qu'avec l'effet soporifique qui va être généré, il risque déjà d'être bien somnolent avant de se coucher s'il attend un délai de 1 à 2 heures pour le faire après la prise, ce qui pourrait potentiellement l'exposer à un risque de chute ou d'accident. Les recommandations émises par les experts de la SFRMS en 2021 (150) indiquent que dans l'insomnie primaire, il n'y a aucune indication de traitement par la mélatonine à libération immédiate puisqu'en effet dans ce cas, c'est la mélatonine dosée à 2 mg en libération prolongée, 1 à 2 heures avant le coucher pendant 3 à 13 semaines qui a prouvé son efficacité comme nous l'avons vu dans la partie pharmacodynamie du fait qu'elle reproduit le rythme de sécrétion physiologique de la mélatonine et est utilisée pour remplacer une sécrétion insuffisante. Enfin, sous la prescription de cette préparation magistrale de gélules de mélatonine dosées à 4 mg figure ce que l'on appelle communément en pharmacie, « la phrase magique » laquelle dit précisément et c'est le cas dans cet exemple : « Préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible ». Beaucoup de personnes travaillant en pharmacie et peu importe leur qualification prennent cette phrase pour un sésame, i-e si cette phrase est là, alors la préparation est remboursée, ce qui est tout à fait faux. Comme nous l'avons vu avec

le tableau récapitulatif de l'assurance maladie concernant la prise en charge de la mélatonine (159), chez l'adulte, Circadin n'est pas pris en charge et les préparations magistrales de mélatonine non plus donc en théorie, phrase magique ou pas phrase magique, la préparation magistrale de notre exemple ne peut pas conduire à remboursement. Et bien notre patient de 73 ans, qui suit ce traitement depuis quelques années, n'a jamais versé 1 centime pour sa mélatonine et la pharmacie assurant la délivrance n'a jamais essuyé le moindre rejet de remboursement par rapport à cette prescription. Il ne sera fait ici aucun commentaire sur la moralité de cette histoire mais il sera quand même fait une remarque sur l'aspect thérapeutique de cet exemple. En effet, dans ce cas, Circadin est bien mieux indiqué, il permettrait de réduire la LE, d'augmenter le TST, d'améliorer la qualité du sommeil, de la vigilance matinale, de la qualité de vie du fait de ses caractéristiques pharmacocinétiques permettant de mimer le profil de sécrétion endogène de mélatonine mais son utilisation serait couteuse pour le patient alors que dans notre exemple, la mélatonine à libération immédiate ne va entraîner qu'une réduction de la LE dont le patient n'a pas besoin puisque son endormissement initial ne pose pas de problème mais ce traitement ne lui coûtera rien. On se retrouve ainsi dans une situation quelque peu aberrante où le meilleur traitement est payant et le moins efficace est remboursé.

- ordonnance 2 (Annexe 5, page 245) : cas d'un sujet féminin de 41 ans. Cette préparation avait déjà été tarifée 2 fois, le 2 novembre 2021 et le 5 décembre 2021. Lorsque la patiente est venue rechercher sa préparation, elle est arrivée au comptoir où je me trouvais. Elle me la demande, je la trouve mais son paquet n'était pas encore préparé, c'est à ce moment là que j'ai pris connaissance de son ordonnance. Voyant la posologie prescrite, je me suis permis de lui poser quelques questions ... notamment si cela faisait longtemps qu'elle prenait de la mélatonine, surtout à ce dosage là, si elle ne souffrait pas d'EI, de savoir dans quelle indication elle la prenait ... la discussion dure plusieurs minutes et au final, ce traitement n'est pas pour elle, il est pour son petit ami qui était venu passer quelques jours chez elle et qui se trouvait être à cours de son traitement par gélules de mélatonine dosées à 8 mg en libération immédiate. Notre patiente a alors demandé à son médecin traitant de lui établir une prescription à son nom à elle. Celui-ci a accepté et lui a fait une prescription d'1 mois renouvelable 1 fois. Son ami souffrait en effet de troubles du sommeil, à la fois des troubles de l'endormissement et des réveils nocturnes. Il prenait déjà ce traitement de façon régulière. En dehors de ses problèmes de sommeil, il ne souffrait d'aucune autre pathologie. Avec un dosage à 8 mg, l'effet soporifique qui va être généré sera encore plus important que dans l'exemple précédent. On peut penser que la prise de cette préparation va permettre de réduire la LE du sujet, ce qui va donc permettre de traiter ses problèmes d'endormissement. En revanche, on ne peut pas savoir dans quelle mesure la prise de ce traitement influera sur ses réveils nocturnes. Devant l'âge du sujet (début de quarantaine, sujet jeune), devant l'intensité de ses troubles et la posologie élevée de mélatonine prescrite, il est préférable de lui conseiller d'aller voir son médecin traitant pour qu'il l'oriente vers un centre du sommeil. Comme pour l'ordonnance 1, du fait de la présence de la phrase magique, la préparation fut transmise 2 fois au remboursement et il n'y a eu aucun rejet de tarification. A noter que dans cet exemple, le médecin avait ajouté devant la phrase magique « PMR » ... pour préparation magistrale remboursée.

## XVI- Conclusion de la partie 2

En France, la dose pharmacologique et la dose d'exonération de la mélatonine se confondent à 2 mg, i-e que pour une dose supérieure ou égale à 2 mg, le produit qui la contient, est qualifié de médicament par fonction, il ne peut être vendu qu'en pharmacie sur présentation d'une prescription médicale. En revanche, les produits contenant moins de 2 mg de mélatonine sont commercialisés sous le statut de complément alimentaire dont la vente est libre, ne nécessite pas de prescription médicale et peut se faire en pharmacie mais aussi dans d'autres circuits de distribution comme les parapharmacies, les supermarchés ou internet avec une absence de supervision par un professionnel de santé pour les deux derniers cas. Si la prescription de médicaments à base de mélatonine ne concerne qu'une très faible partie de la population, la vente libre de compléments alimentaires à base de mélatonine peut au contraire s'adresser à une grande partie de la population étant donné la prévalence importante des troubles du sommeil de nos jours.

Des déclarations d'EI susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine ont été transmises à l'ANSES qui s'est alors autosaisie afin d'identifier les risques sanitaires liés à la consommation de ces produits. L'analyse des cas de nutrivigilance, de pharmacovigilance, de toxicovigilance, des données recueillies à l'étranger et des données bibliographiques a conduit l'ANSES à émettre en 2018 des recommandations pour l'utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine du fait de l'existence de populations et de situations à risque dont il a beaucoup été question dans ce sujet. Cependant, il existe une très forte hétérogénéité d'affichage entre les différentes gammes de compléments alimentaires à base de mélatonine vis-à-vis de ces recommandations, ce qui peut être une source de risque pour la santé des patients. En effet, la vente libre de mélatonine sous forme de compléments alimentaires associée à l'absence d'affichage de ces recommandations peut conduire à créer une fausse image de produit sans danger auprès des consommateurs.

L'ANSES recommande également de privilégier les formulations simples n'associant pas la mélatonine à d'autres ingrédients mais comme nous l'avons vu, la plupart du temps, les fabricants associent la mélatonine à d'autres produits dans la formulation de leurs compléments alimentaires pour étoffer les allégations de leurs produits. Il existe une divergence entre les propriétés de la mélatonine médicamenteuse sur l'insomnie primaire et l'allégation de santé relative au sommeil octroyée aux compléments alimentaires renfermant l'hormone. En effet, d'une part, Circadin est le premier médicament à base de mélatonine apparu sur le marché français, il a été développé selon « l'hypothèse du remplacement de la mélatonine » dont la sécrétion s'affaiblit avec l'âge pour palier à cette déficience. Sa formulation à libération prolongée lui permet de mimer le profil de sécrétion endogène. Les études d'efficacité clinique ont conduit à des recommandations indiquant que dans l'insomnie primaire (et notamment chez le sujet de 55 ans et plus), la mélatonine à libération prolongée dosée à 2 mg, prise 1 à 2 heures avant le coucher pendant 3 semaines à 3 mois, diminue subjectivement et objectivement la LE, améliore la qualité du sommeil, la vigilance le matin et la qualité de vie avec une très bonne innocuité et sans symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement. En revanche, dans le traitement de l'insomnie primaire, il n'y a aucune indication de traitement par la mélatonine à libération immédiate qui lors d'essais contrôlés dans l'insomnie primaire n' a rapporté qu'une réduction significative de la LE sans aucune autre amélioration de la quantité de sommeil. D'autre part, la seule allégation de santé accordée aux

compléments alimentaires contenant de la mélatonine par les autorités de santé européennes en 2012 concernant le sommeil est que ces produits peuvent prétendre à réduire le temps nécessaire à l'endormissement (donc réduire la LE) sans pouvoir prétendre améliorer la qualité du sommeil, ce qui revient à se cantonner à l'effet induit par une forme de mélatonine à libération immédiate, forme utilisée par la majorité des références de compléments alimentaires contenant de la mélatonine prises en exemple dans ce document (19 références sur 24). Ces références associent notamment des plantes neurosédatives pour étoffer les allégations de leur produit comme diminuer les réveils nocturnes, prolonger le sommeil, améliorer la qualité du sommeil. Mais il est intéressant de voir que 5 références sur les 24 utilisent des formes à libération prolongée de mélatonine pour améliorer la qualité du sommeil. Par là même, elles vont au-delà de l'allégation qui leur est accordée mais peut-on réellement les en blâmer du fait que la mélatonine à libération prolongée est la plus efficace dans le traitement de l'insomnie primaire ?

La mélatonine a ensuite été développée sous une forme médicamenteuse dans la population pédiatrique (Slenyto) chez les enfants présentant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des maladies neurogénétiques où elle entraîne une diminution de la LE et une augmentation du TST.

Des études ont ensuite démontré l'intérêt de l'utilisation de la mélatonine dans le sevrage en hypnotiques (BZD et apparentés) chez les utilisateurs à long terme de ces substances, dans le traitement de certains troubles circadiens du rythme veille-sommeil, dans la prise en charge de certaines pathologies neurologiques et dans la prise en charge de certains troubles psychiatriques chez l'adulte faisant ainsi qu'il ne soit pas impossible dans l'avenir de voir apparaître de nouvelles indications aux traitements médicamenteux à base de mélatonine.

En Europe, il existe une grande hétérogénéité en ce qui concerne les statuts réglementaires de la mélatonine selon les états. Ainsi, de l'autre côté de la Manche, la mélatonine n'est tout simplement pas autorisée dans les compléments alimentaires au Royaume-Uni alors qu'en France, elle peut entrer dans la composition de ces produits pour une dose inférieure à 2 mg, nous avons d'ailleurs vu dans ce document des exemples de laboratoires qui commercialisent des compléments alimentaires dosés à 1,9 mg de mélatonine sur le sol français, ce qui a amené l'ANSES à s'interroger sur la place de la mélatonine sur le marché français sous forme de complément alimentaire à des doses comparables à celles du médicament.

Des préparations magistrales à base de mélatonine peuvent être réalisées sur prescription médicale. Elles ne sont pas concernées par des restrictions de dose ou d'âge. Elles ne permettent que de fournir de la mélatonine en libération immédiate, elles ne sont théoriquement pas prises en charge par l'assurance maladie bien que des officines tentent de les soumettre au remboursement ... et y arrivent. Les deux ordonnances prises en exemple permettent de voir que la réalisation de telles préparations peut conduire à des mésusages et des dérives.

Pour conclure cette seconde partie, le pharmacien est le professionnel du médicament. Par l'interrogatoire, il sera à même d'identifier les populations et les situations à risque définies par les recommandations de l'ANSES quant à l'utilisation de compléments alimentaires à base de mélatonine, i-e les personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes, les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et adolescents, les personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue et pouvant poser un problème de sécurité en cas de somnolence, les personnes épileptiques, les personnes asthmatiques, les personnes souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité et les personnes

suivant un traitement médicamenteux (pouvant entrer en interaction avec la prise de mélatonine). De par le fait, le pharmacien constitue un rempart, seul garant d'une délivrance effectuée avec un maximum de sécurité. Nous allons maintenant voir dans une troisième partie comment il peut assurer la délivrance de compléments alimentaires à base de mélatonine.



## **Partie 3 : le conseil officinal quant à l'utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine**

Aujourd'hui, de nombreux compléments alimentaires à base de mélatonine se font face en officine et sont disponibles aux patients en libre accès. Il incombe donc au pharmacien, vu ce qu'il a été dit précédemment, de s'assurer des bonnes modalités d'utilisation de ces produits. Mais avant cela, et avant même d'envisager toute supplémentation, comme le rappelle la mention obligatoire présente sur les emballages des compléments alimentaires « ne peut remplacer une alimentation variée et équilibrée, et un mode de vie sain », nous allons voir d'une part les règles qu'il faudrait respecter pour préserver notre sommeil et d'autre part, les mesures qui peuvent être mises en place pour aider son corps à améliorer naturellement sa production de mélatonine.

### **I- En premier lieu, vérifier le respect des règles d'hygiène de sommeil (1,2,40,58,66,152)**

La durée et la qualité du sommeil sont variables d'un individu à l'autre. Elles le sont également pour un même individu au cours de sa vie. En effet, le plus souvent, les besoins en sommeil décroissent avec l'âge. Il faut donc dormir selon ses besoins. Dans de nombreux cas, une hygiène de vie et des conseils simples favorisent un bon sommeil ou permettent de le retrouver.

-il faut se coucher et se lever tous les jours à peu près aux mêmes heures. Il est préférable d'éviter les trop longues grasses matinées qui risqueraient de décaler l'horloge biologique.

-ne pas lutter contre les signes annonciateurs du sommeil tels que les bâillements et les paupières lourdes que l'organisme nous envoie lorsqu'il est temps d'aller se coucher.

-éviter de faire des siestes trop longues ou trop tardives pour qu'elles ne deviennent pas cause d'insomnie au moment d'aller se coucher.

-le lieu de sommeil doit être calme, sans bruit, frais (de préférence avec au moins deux degrés de moins que dans les autres pièces), et fournir une totale obscurité.

-il est conseillé de ne rester au lit que pour dormir. Il est préférable de ne pas regarder la télévision au lit.

-avoir une bonne literie, i-e non déformée, pas trop molle, adaptée à la taille et au poids du ou des dormeur(s).

-le fait de pratiquer une activité sportive dans la journée favorisera l'endormissement. Toutefois, il faudra faire attention à ne pas faire un effort trop violent dans les 3 à 4 heures avant le coucher sous peine de perturber l'endormissement et le sommeil.

-prendre un bain chaud le soir peut aider à s'endormir. Outre son effet relaxant sur le corps, le bain chaud va augmenter la température corporelle et il pourrait ainsi inciter l'épiphysse à sécréter de la mélatonine pour rétablir la température en la faisant baisser et ainsi favoriser l'endormissement.

-éviter la consommation de boissons stimulantes (café, thé, sodas à base de caféine) dans les 4 à 6 heures précédant le coucher car le café contient de la caféine qui est une substance psychostimulante. Le thé, surtout noir, a les mêmes effets. Pour les personnes adeptes de ces boissons, mieux vaut privilégier leur forme décaféinée comme par exemple le café décaféiné.

-éviter de jeûner. En effet, l'alimentation influence la sécrétion de mélatonine. Des études ont montré qu'un jeûne volontaire de courte durée avec une élimination totale de l'alimentation ou la prise de moins de 350 kcal par jour pendant une période de 2 à 7 jours a réduit les concentrations sanguines de mélatonine d'environ 20%. Cependant, il n'y a pas eu de modification observée sur les métabolites de la mélatonine excrétés dans les urines. De plus, une supplémentation en glucose lors de ce jeûne volontaire a fait revenir les concentrations abaissées de mélatonine à la normale, ce qui laisserait supposer que les cellules de la glande pinéale produisant la mélatonine ont besoin d'une quantité minimale de glucose pour fonctionner normalement.

-éviter de prendre des repas trop copieux le soir. Il est préférable de manger léger, de privilégier les sucres lents, et de prendre peu de matières grasses.

-éviter l'alcool le soir. En effet, bien que l'alcool facilite l'endormissement, il désorganise le sommeil et provoque des réveils nocturnes.

Il entraîne de plus une diminution de l'efficacité de la mélatonine sur le sommeil. Lorsque l'on utilise de l'éthanol pur, la concentration de mélatonine dans le sang baisse. Des études ont montré que l'administration d'éthanol entre 19 heures et 19 heures 45 a diminué de façon dose dépendante la sécrétion de mélatonine pendant la première partie de la nuit. Mais attention, ceci n'est démontré que pour l'alcool pur car si l'on prend le cas de la bière et du vin, les données ne sont plus les mêmes car dans ces deux cas, la quantité d'éthanol n'est pas le seul facteur à entrer en ligne de compte. Le vin et la bière contiennent en effet de la mélatonine et ainsi les niveaux détectables de cette dernière dans l'organisme pourraient augmenter après l'ingestion de ces deux substances. Or pour la bière, plus le degré d'alcool est élevé, plus le contenu de la bière en mélatonine est important.

La consommation d'alcool influence la température interne corporelle. Cette dernière est diminuée par la consommation d'alcool en journée mais est augmentée par la consommation d'alcool la nuit, entraînant une diminution de moitié de l'amplitude de la variation du rythme circadien de la température. Nous avons vu dans la première partie que la sécrétion de mélatonine la nuit entraîne une baisse de la température interne corporelle laquelle favorise alors l'endormissement et le sommeil. La consommation d'alcool la nuit, en provoquant une hausse de la température interne corporelle, va aller à l'encontre de cette effet et risque de perturber le sommeil.

Enfin, l'alcool entraîne un retard de phase du rythme circadien de la mélatonine chez les personnes alcoolodépendantes que l'on ne retrouve pas chez des volontaires sains dans un protocole d'alcoolisation.

-éviter de fumer le soir et avant d'aller se coucher. D'une part pour éviter l'effet stimulant de la nicotine. Et d'autre part, comme nous l'avons vu précédemment, la mélatonine est principalement métabolisée par les enzymes CYP1A or le tabagisme provoque l'induction du CYP1A2 et est par conséquent susceptible de réduire les taux de mélatonine circulante par accélération de son métabolisme, ce qui entrainerait une réduction de l'effet biologique de la mélatonine, notamment sur le sommeil.

-arrêter les écrans (smartphones, tablettes, ordinateurs) 1h30 avant le coucher. En effet, selon des chercheurs américains, la lumière bleue émise par ces écrans perturberait la production de mélatonine. Les chercheurs ont analysé les taux de mélatonine chez 13 personnes (principalement des adolescents) après qu'ils aient utilisé un écran pour regarder un film, jouer à un jeu vidéo, ou lire. Après deux heures d'exposition à l'éclairage de ces écrans, 22% de leur mélatonine avaient disparu avec pour conséquences un retard de l'endormissement et des troubles du sommeil.

-essayer de limiter notre exposition aux champs électromagnétiques. Ces derniers ont fait la preuve de leur nuisance pour l'organisme et il semble qu'être exposé à ces champs contribue à freiner la production et le taux de mélatonine dans l'organisme. Malheureusement, ces champs sont de plus en plus présents dans notre environnement quotidien (ordinateurs, smartphones, tablettes, wi-fi sont partout). Ils viennent perturber les champs magnétiques naturels or il faut rappeler que la glande pinéale qui produit la mélatonine est une glande ancestrale. Il faudrait respecter les distances avec les écrans, éteindre ces appareils lorsqu'ils ne servent pas, et les bannir de la chambre la nuit.

-le stress est à proscrire, c'est parfois plus facile à dire qu'à faire mais il faut éviter les activités émotionnellement stressantes le soir. Il peut être opportun de se préparer au sommeil par des activités calmes ou relaxantes telles qu'écouter de la musique douce, lire, faire de la méditation ou par d'autres petits rituels apaisants, le tout dans une lumière tamisée.

-éviter d'avoir un réveil ou une horloge près du lit car une vérification trop fréquente de l'heure favorise l'insomnie.

## II- Les conseils pour aider son corps à améliorer naturellement sa production de mélatonine avant la prise de tout complément

### II.A- En accroissant le contraste jour/nuit (1,2)

Aujourd'hui, l'être humain passe de moins en moins de temps à l'extérieur mais vit au contraire enfermé dans des bureaux, des locaux ou des logements éclairés artificiellement pour y exercer diverses activités (travail, études, télévision, jeux vidéos, réseaux sociaux...) qui l'ont ainsi détourné de la lumière naturelle. Or le docteur Reiter par ses recherches a montré que l'exposition diurne à la lumière naturelle favorisait la production nocturne de mélatonine. Nous avons vu dans la première partie que la mélatonine était produite dans la glande pinéale à partir de la sérotonine. Ainsi pour avoir une bonne production de mélatonine, il est indispensable d'avoir à la base une production suffisante de sérotonine. Or l'exposition diurne à une

lumière intense et naturelle permet la production de sérotonine.

Ainsi, pour accroître le contraste jour/nuit, il peut être conseillé pendant la journée :

-d'augmenter rapidement son exposition à la lumière matinale du jour en ouvrant les volets dès le réveil.

-de déjeuner dans les pièces les plus ensoleillées de la maison.

-d'éviter autant que possible de porter des lunettes de soleil le matin pour exposer nos yeux à la lumière du soleil matinal sans pour autant se mettre dans des conditions préjudiciables pour notre vue.

-de passer du temps à l'extérieur pendant la partie du jour la plus lumineuse (entre 10 heures et 14 heures).

-et la nuit, dans la chambre, d'être plongé dans une obscurité totale (volets fermés, lumières éteintes, utiliser un masque de nuit si besoin).

## II.B- Par l'alimentation : consommation d'aliments riches en mélatonine et en ses précurseurs (1,2,30,156)

Tout comme le fait de dormir et boire, manger est vital. L'alimentation nous apporte les nutriments indispensables à notre métabolisme et notre survie. La mélatonine et ses précurseurs peuvent également nous être apportés par l'alimentation pour suppléer leurs productions endogènes respectives (hormis le cas du tryptophane qui rappelons le est un acide aminé essentiel et donc que le corps humain ne synthétise pas et pour lequel nous dépendons déjà forcément d'un apport exogène). Cependant, tous les aliments ne contiennent pas forcément de mélatonine ou ses précurseurs et ceux qui en contiennent peuvent en apporter à des teneurs très variables. Il faut donc choisir les bons aliments. Nous allons voir ceux qui peuvent être les plus intéressants.

Il faut néanmoins garder à l'esprit que l'effet de l'alimentation n'est pas aussi important que celui du contraste jour/nuit.

### II.B.1- Consommation d'aliments riches en mélatonine (1,2,30)

Il a été établi que la consommation d'aliments riches en mélatonine contribue à l'élévation des concentrations sériques de mélatonine et de la capacité antioxydante dans l'organisme humain, constituant ainsi des avantages pour la santé humaine.

Des quantités notables de mélatonine ont été détectées dans certains aliments d'origine végétale : avoine, maïs, gingembre, tomate, fraise, banane, orge, cerise, olive, riz, noix, raisin. La mélatonine peut être aussi trouvée dans certains produits d'origine animale comme l'agneau, le boeuf, le poulet, l'oeuf, le saumon et ces deux derniers produits (oeuf et saumon) présentent des teneurs en mélatonine plus élevées que les viandes.

Il faudra les consommer le soir quelques heures avant le coucher.

Il est à noter que pour un même végétal, les teneurs en mélatonine qu'ils contiennent varient selon les variétés. Par exemple, certaines variétés de raisin (Nebbiolo et Croatina) présentent des teneurs très élevées en mélatonine (0,8 à 0,9 ng/g) alors que d'autres (comme le Cabernet franc) en contiennent beaucoup moins (0,005 ng/g). La variété de raisin Merlot contiendrait une teneur en mélatonine de 3,9 ng/g.

Autre exemple, le lait de vache produit la nuit contiendrait plus de mélatonine que le lait de vache non transformé en général. Cela vient du fait que la mélatonine est un composant naturel du lait et sa concentration suit un rythme journalier avec une

augmentation de sa concentration dans le lait produit au cours de la nuit par la vache.

La cerise griotte est une variété de cerise riche en mélatonine.

Certaines expériences humaines ont été menées avec des fruits démontrant que la consommation de cerises douces, de prunes ou de jus de raisin par des sujets jeunes, d'âge moyen et âgés augmentait les niveaux de 6-sulfatoxymélatonine urinaire. Une étude croisée a montré que les taux sériques de mélatonine augmentaient jusqu'à 5 fois après la consommation de fruits tropicaux comme les bananes, les oranges et l'ananas.

Aliment	Teneur en mélatonine
Tomate (2)	3 à 114 ng/g
Noix (2)	3 à 4 ng/g
Céréales (riz, orge) (2)	300 à 1000 pg/g
Banane (30)	0,66 ng/g
Gingembre (30)	1,42 ng/g
Avoine (30)	1,8 ng/g
Agneau (30)	1,6 ng/g
Boeuf (30)	2,1 ng/g
Saumon (30)	3,7 ng/g
Poulet (30)	2,3 ng/g
Oeuf (30)	6,1 ng/g
Fraises (2)	1 à 11 ng/g
Huile d'olive (2)	53 à 119 mg/mL
Vin (2)	50 à 230 pg/mL
Bière (2)	52 à 170 pg/mL
Lait de vache (non transformé) (2)	3 à 25 pg/mL
Lait de vache produit la nuit (2)	10 à 40 ng/mL

*Tableau illustrant les teneurs en mélatonine de quelques aliments (2,30)*

### *II.B.2- Avoir des apports suffisants en vitamine B, zinc et acide gras (1,2)*

Les vitamines B, le zinc et les acides gras polyinsaturés ont une importance dans la synthèse de mélatonine. Il faut donc consommer en quantité suffisante des aliments qui en contiennent. L'alimentation moderne est déjà riche en acides gras polyinsaturés de la famille des oméga-6, il faudra rechercher à consommer les aliments riches en oméga-3.

Sources en vitamines B	Sources en zinc	Source en oméga-3
Levure de bière	Huîtres	Huile de colza ou de noix
Amandes, noisettes, noix, ....	Foie de veau	Noix
Abats	Boeuf	Maquereau
Fruits	Crabe	Saumon
Produits laitiers	Langouste	Crevettes
Légumes secs (lentilles, haricots secs, pois chiches, ...)		Sardines
	Germes de blé	Mâche

*Tableau illustrant les aliments sources de vitamines B, de zinc et d'acides gras oméga-3 (2)*

### II.B.3- Consommation d'aliments riches en tryptophane (2,156)

Comme nous l'avons vu dans la première partie, la synthèse de mélatonine dans la glande pinéale se fait en quatre étapes à partir du tryptophane. Pour rappel, cet acide aminé essentiel doit par ordre chronologique : être ingéré, puis absorbé, il se retrouve alors dans la circulation sanguine depuis laquelle il est capté directement par la glande pinéale située à l'extérieur de la BHE, il est enfin acheminé dans les pinéaloctes. La synthèse de mélatonine va dépendre de la quantité de tryptophane arrivant jusqu'aux pinéaloctes et elle est réduite après une déplétion aiguë en tryptophane.

Et c'est là que les choses se compliquent. Comme nous allons le voir, pour le tryptophane, il existe plusieurs problématiques à savoir son apport alimentaire, ses diverses utilisations, son stockage, sa dégradation.

En effet, le tryptophane est indispensable à la synthèse de mélatonine par les pinéaloctes mais il est également indispensable à la synthèse de sérotonine au niveau cérébral. Les neurones qui synthétisent la sérotonine dans le cerveau (principalement dans le raphé) sont eux situés à l'intérieur de la BHE. L'apport alimentaire de tryptophane va donc devoir être réparti dans les différentes voies de synthèses où il joue le rôle de précurseur.

En ce qui concerne l'apport alimentaire, comme nous l'avons déjà dit, le tryptophane est un acide aminé essentiel mais il se trouve que c'est aussi l'un des moins abondants dans l'alimentation puisqu'il ne représente que seulement 1% des acides aminés présents dans les protéines. Il faudrait un apport minimal de l'ordre de 200 mg/jour dont une très faible partie sera transformée en sérotonine. C'est dans le foie que sont situées les réserves de l'organisme en tryptophane, mais elles sont très faibles. Ainsi, l'apport quotidien mentionné ci-dessus suffit à peine à couvrir nos besoins. Par ailleurs le tryptophane est fragile, il est détruit par une cuisson trop prolongée ou une chaleur trop intense. Il y a également des horaires à respecter pour consommer des aliments contenant du tryptophane. Idéalement, il faudrait les consommer 6 à 8 heures avant le coucher pour que la digestion des protéines soit complète, que le tryptophane soit stocké dans le foie puis progressivement libéré dans la circulation sanguine.

Le fait de devoir traverser la BHE est un facteur pénalisant pour le tryptophane, c'est pourquoi il sera moins problématique de produire de la mélatonine par la glande

pinéale située hors de la BHE que de la sérotonine au niveau cérébral pour laquelle le tryptophane devra traverser la BHE. Quelques mots sur ce sujet, une fois dans le sang, le tryptophane va en partie se lier à l'albumine or seul le tryptophane plasmatique libre (i-e non lié à l'albumine) peut pénétrer dans le cerveau. En général, on estime que moins de 1% du tryptophane ingéré de par les aliments parvient à traverser la BHE et à pénétrer dans le cerveau. C'est très peu mais cela s'explique également par le fait que le tryptophane entre en compétition avec 5 autres acides aminés (tyrosine, phénylalanine, valine, leucine, isoleucine) pour pouvoir emprunter le transporteur permettant de lui faire passer la BHE, et malheureusement, cette compétition n'est pas à son avantage. Par exemple, un excès ou une insuffisance de tyrosine freinera le passage du tryptophane dans le cerveau. Il faut consommer des aliments riches en tryptophane lors d'un repas à base de glucides car ces derniers favorisent indirectement l'entrée du tryptophane dans le cerveau. En effet, les concentrations des 5 acides aminés, avec lesquels le tryptophane entre en compétition, varient en fonction de la proportion de glucides et de protéines consommée : plus un repas contient de protéines, plus le tryptophane absorbé aura de concurrents à la compétition pour passer la BHE et si les transporteurs sont saturés ce sera au détriment du passage du tryptophane vu que la compétition de transport n'est pas à son avantage. Ainsi, un repas majoritairement glucidique favorisera l'augmentation des concentrations de tryptophane dans le cerveau alors qu'un repas très protéiné en favorisera une diminution.

Aliments	Teneurs exprimées en mg/100g d'aliment
Morue déshydratée et salée	704
Viande	400 à 450 selon la viande, le morceau, et le type de cuisson
Soja (isolat de protéines)	1116
Graines de courges, de citrouille	569
Parmesan	518
Persil lyophilisé	516
Gruyère	421
Lait en poudre écrémé	495

*Tableau illustrant les teneurs en tryptophane de quelques aliments en contenant (2)*

Ceci concernait la problématique de l'apport du tryptophane mais il y a également le problème de la destruction du tryptophane dans l'organisme.

D'une part, l'organisme peut utiliser le tryptophane pour fabriquer différentes protéines. Chez les personnes ayant une consommation insuffisante en vitamine B3, le foie va en produire en utilisant du tryptophane sachant que pour produire 1 à 2 mg de vitamine B3, il faut 60 mg de tryptophane. Le tryptophane peut aussi être rapidement dégradé chez des sujets présentant un déficit en vitamine B6 même si ce dernier est léger. A l'inverse, des études effectuées chez des rats montreraient qu'une dose importante de vitamine B6 pourrait empêcher la destruction du tryptophane dans le foie et favoriser son passage dans le cerveau. Ceci souligne encore une fois l'importance d'un apport suffisant en vitamines B et notamment la B6 puisqu'il faut un apport suffisant de celle-ci pour avoir une bonne production de mélatonine mais également pour éviter la destruction du tryptophane, son

précurseur.

D'autre part, lors de sa destruction dans le foie, le tryptophane est oxydé par une enzyme, la tryptophane-2,3-dioxygénase. Plus cette enzyme est activée, plus le tryptophane est détruit. Or l'activité de cette enzyme est augmentée par le cortisol, les glucocorticoïdes, de fortes doses de tryptophane lui-même (semblables à celles qui seraient issues de la consommation de compléments alimentaires utilisés pour une supplémentation en tryptophane mais pas des doses en tryptophane provenant de l'alimentation seule), mais également par la consommation d'alcool. Ainsi donc, la consommation d'alcool perturbe une nouvelle fois l'action biologique de la mélatonine comme nous l'avons vu précédemment, mais cette fois-ci, en favorisant le catabolisme du tryptophane précurseur de la mélatonine.

### III- Attitude du pharmacien d'officine dans la délivrance de compléments alimentaires à base de mélatonine suite à une demande d'un patient ou d'une proposition officinale

Pour pouvoir conseiller au mieux et avec un maximum de sécurité l'utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine, le pharmacien va devoir d'une part tenir compte des recommandations de l'ANSES relatives à l'utilisation de ces produits et d'autre part déterminer le cadre d'utilisation que le patient souhaite en faire pour vérifier que l'usage de ces produits soit approprié. Ainsi, l'interrogation du patient et la discussion qui s'en suivra pourront lui indiquer si la délivrance est possible ou non.

#### III.A- Etablissement d'une discussion à partir des recommandations de l'ANSES

Cela peut paraître bête mais la première chose à faire sera de s'assurer de l'identité du destinataire qui fera l'éventuel usage du complément alimentaire à base de mélatonine pour éviter la situation rencontrée avec l'ordonnance 2 où les gélules de mélatonine dosées à 8 mg devaient en théorie être prises par notre patiente de 41 ans alors qu'en réalité elles étaient destinées à son petit ami. Une question comme « est ce pour vous même ou quelqu'un d'autre ? » suffira pour obtenir la réponse souhaitée. Il est en effet extrêmement fréquent qu'en pharmacie une personne vienne chercher un produit pour une autre. Si la personne en présence n'est que le mandataire, il faudra se renseigner sur l'âge et le sexe du destinataire et s'il s'avère que ce dernier est une femme en âge de procréer, il faudra se renseigner sur l'existence d'une grossesse ou d'un allaitement en cours. Par ces questions, le pharmacien pourra d'emblée recommander la non utilisation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine aux enfants, aux adolescents, aux femmes enceintes ou allaitantes.

Une fois cette étape validée, le pharmacien devra se renseigner sur l'état physiopathologique du destinataire en demandant si ce dernier ne souffre pas de pathologies particulières dans un premier temps et dans un second temps préciser les pathologies pouvant poser problème avec la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine en citant les différentes pathologies ciblées par les recommandations pour s'assurer qu'aucun oubli n'a été fait par le destinataire

ou son mandataire. Cette étape pourrait être réalisée par les questions suivantes : « vous ne souffrez pas de problèmes de santé particuliers ? Pas de maladies inflammatoires ou auto-immunes ? Pas d'asthmatique ? Pas épileptique ? ». On pourra éviter de parler des troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité pour ne pas mettre mal à l'aise le destinataire ou le mandataire, il sera possible de juger de cela lors de la consultation de l'historique médicamenteux. S'il s'avère que le destinataire souffre d'une pathologie inflammatoire ou auto-immune, le pharmacien pourra recommander la non utilisation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine et au besoin expliquer pourquoi vu ce qu'il a été dit sur le sujet en partie 2. S'il s'avère que le destinataire est asthmatique ou épileptique, il faudra lui expliquer que lors d'études, des résultats controversés ont été rapportés quant à l'utilisation de la mélatonine sur l'asthme ou de la mélatonine sur l'épilepsie et qu'un éventuel risque d'aggravation des symptômes de la maladie est possible par la prise de compléments alimentaires contenant de la mélatonine et que s'il souhaite bénéficier de l'utilisation de ces produits, il lui faut d'abord demander un avis médical.

Ensuite, le pharmacien devra s'intéresser au traitement médicamenteux du destinataire. Il peut alors lui poser la question : « prenez vous un traitement ? » ou s'il le peut consulter son dossier pharmaceutique. S'il découvre un risque d'interaction (cf partie 2) entre le traitement du patient et la prise de complément alimentaire contenant de la mélatonine, plusieurs choix sont possibles suivant l'interaction relevée. Il est à noter que le Vidal ne mentionne pas d'association contre-indiquée en ce qui concerne la mélatonine. Ainsi, si par exemple le patient prenait de la fluvoxamine dans son traitement, vu l'effet qu'engendre celle-ci sur le métabolisme de la mélatonine et que le Vidal mentionne clairement que cette association est à éviter, il est clair que cette association devrait être évitée par le pharmacien. Dans ce cas le patient devrait revoir son médecin pour discuter avec lui du bénéfice d'un traitement à la mélatonine qui signifierait sûrement changer d'antidépresseur. Dans le cas où le patient prendrait un traitement intercurrent comme des quinolones, on pourrait tout simplement lui dire de ne pas prendre le complément alimentaire à base de mélatonine pendant le traitement par ces antibiotiques. Pour les traitements chroniques ayant un effet inducteur ou inhibiteur sur le CYP 1A2, il faudrait orienter le patient vers son médecin pour avoir son avis sur l'intérêt d'un traitement à la mélatonine face au risque de l'interaction rencontrée. De la même manière, les interactions pharmacodynamiques associant la mélatonine aux médicaments à propriétés sédatives, aux médicaments dont elle potentialise ou inhibe l'activité (comme par exemple la nifédipine) nécessitent un avis médical. Pour une interaction comme celle qui a lieu entre la mélatonine et la warfarine, il est impératif d'avoir l'aval de son médecin et de l'informer de l'ajout d'un médicament ou d'un complément alimentaire comme la mélatonine à son traitement puisque nous avons vu qu'elle pourrait potentiellement entraîner des variations de l'INR et une augmentation de l'activité anticoagulante de la warfarine. A l'occasion de cette revue de l'historique médicamenteux du patient, le pharmacien aura l'opportunité de voir si le patient souffre de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité et l'informer le cas échéant de la nécessité d'avoir un avis médical préalable à la prise d'un complément alimentaire contenant de la mélatonine. Enfin, le pharmacien attirera l'attention du patient quant aux effets des substances exogènes (que sont l'alcool et le tabac) sur le traitement à la mélatonine comme il l'a été décrit précédemment.

Le pharmacien attirera l'attention du patient sur le fait que le principal EI de la mélatonine est le risque de somnolence et qu'ainsi, la réalisation d'une activité

nécessitant une vigilance soutenue et pouvant poser un problème de sécurité ne pourra être effectuée qu'après l'écoulement d'un laps de temps suffisant (au moins 6 heures) suivant la prise du complément alimentaire contenant de la mélatonine.

### III.B- Etablissement d'une discussion autour du cadre de l'utilisation des compléments alimentaires contenant de la mélatonine

Ici, il va être question de poser les limites du conseil officinal quant à l'utilisation des compléments alimentaires à base de mélatonine, i-e savoir dans quelles situations il est possible de délivrer ces produits et dans quelles situations le patient doit être orienté vers un médecin.

#### *III.B.1- L'insomnie*

En ce qui concerne l'insomnie, le conseil officinal va s'adresser aux patients atteints d'insomnie primaire ou non-comorbide qui est un trouble chronique avec des difficultés à initier et/ou maintenir le sommeil au moins 3 fois par semaine et pendant 3 mois associée à des troubles ou une détresse diurnes malgré des conditions adéquates pour trouver le sommeil et non expliquée par d'autres troubles du sommeil.

Il faut prendre garde au fait que l'insomnie peut être un signal d'une maladie physique comme par exemple le diabète, l'hyperthyroïdie, une maladie infectieuse, des problèmes cardiovasculaires (telle l'hypertension artérielle), des troubles neurologiques, un syndrome des jambes sans repos, les troubles somatoformes. Elle peut aussi se révéler comme l'un des symptômes d'une maladie psychique comme par exemple la dépression, la schizophrénie, le trouble affectif saisonnier, le trouble bipolaire, le TDAH, les troubles anxieux. Dans ces cas là, on ne parle plus d'insomnie primaire ou non comorbide mais d'insomnie comorbide. Pour cette raison, devant un tableau d'insomnie chronique, il conviendra de toujours orienter le patient vers son médecin pour éliminer le risque d'insomnie comorbide et donc de maladie sous-jacente.

En France, la seule indication médicamenteuse à la mélatonine dans l'insomnie de l'adulte correspondant à la détermination après interrogatoire d'une insomnie chronique à laquelle sont appliqués les conseils d'hygiène du sommeil après lesquels sont réalisées une évaluation de la gêne et des troubles diurnes ainsi que la recherche de pathologies associées et en l'absence de ces dernières, la mélatonine est indiquée sous forme libération prolongée chez les sujets âgés de 55 ans et plus soit l'indication de Circadin qui dit que Circadin est indiqué en monothérapie pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez les patients de 55 ans ou plus. Les compléments alimentaires contenant de la mélatonine vont eux offrir une plus grande souplesse puisqu'ils peuvent être utilisés chez l'adulte quel que soit l'âge et ne peuvent prétendre que contribuer à réduire le temps nécessaire à l'endormissement à condition de délivrer 1 mg de mélatonine et d'être pris avant le coucher.

Ainsi, à l'officine devant un tableau d'insomnie primaire, le pharmacien en ayant un grand choix de compléments alimentaires contenant de la mélatonine à disposition va pouvoir faire son choix parmi ceux-ci pour traiter au mieux les symptômes de l'insomnie de son patient. Des exemples de situations peuvent être cités :

- un patient vient pour une insomnie d'endormissement, il a du mal à s'endormir mais une fois que le sommeil est lancé, il n'est pas affecté par des réveils nocturnes. Dans ce cas là, on va lui conseiller une forme de complément alimentaire contenant seulement de la mélatonine dosée à 1 mg en libération immédiate comme c'est le cas pour Chronobiane Mélatonine 1 mg (1 comprimé à prendre 30 minutes avant le coucher) ou Valdispert sommeil rapide 1 mg comprimé (1 comprimé à prendre 15 minutes avant le coucher). Ce dernier produit offrant la possibilité lors d'une utilisation ultérieure de passer au dosage supérieure soit 1,9 mg si la première utilisation au dosage de 1 mg n'a pas été pleinement efficace.

- un patient vient parce qu'il souffre d'une insomnie du petit matin, i-e qu'il s'endort sans problème mais se réveille vers 4 ou 5 heures du matin et il n'arrive pas à retrouver le sommeil. Dans ce cas, on pourra lui conseiller Chronobiane Protect LD 1,9 mg (1 comprimé à prendre 30 minutes avant le coucher) qui grâce à sa libération différée de mélatonine pourra retarder dans le temps le pic de mélatonine.

- un patient vient parce que de temps à autres il souffre d'une insomnie de milieu de nuit, i-e qu'il s'endort normalement mais il se réveille dans la nuit, une ou plusieurs fois, et a des difficultés pour se rendormir. Comme son endormissement ne pose pas de problème et que ces manifestations ne se produisent tous les jours, une alternative intéressante a été développée en parallèle des formes à libération immédiate de comprimés, gommés, gélules qui, elles, joueraient sur le temps d'endormissement et imposeraient une prise journalière du fait de l'impossibilité de savoir pour le patient les jours où ses réveils nocturnes vont le déranger. Il s'agit de formes sprays conçues en autre pour ces cas de réveils nocturnes. On pourra donc dans ce cas de figure conseiller Alvityl Méla-Sommeil Flash (2 pulvérisations sous la langue à prendre pendant la nuit dès le réveil dans la limite de 2 pulvérisations par tranche de 24 heures) ou Somnispray (2 pulvérisations buccales dans la limite de 2 fois dans la nuit en cas de réveil nocturne). Ces formats permettent vraiment ainsi un usage le plus ponctuel possible.

- cas d'un patient de moins de 55 ans qui présente à la fois des difficultés d'endormissement et des phénomènes de réveils nocturnes. Dans ce cas, en plus des troubles du sommeil, une composante anxieuse est naturellement développée par le patient qui appréhende en se demandant comment la nuit suivante va se passer du fait d'un sommeil encore plus altéré quantitativement et qualitativement que dans les cas précédents. Cette anxiété va alors contribuer à l'aggravation des troubles du sommeil déjà existants, d'où le risque d'apparition d'un cercle vicieux. Dans ce cas, on pourra opter pour un complément alimentaire délivrant de la mélatonine en libération immédiate pour contribuer à réduire le temps d'endormissement, associé à un mélange de plantes neurosédatives (cf partie 2) dont les propriétés, à savoir diminution de la nervosité, du stress, de l'agitation et favorisant le calme, la relaxation et la bonne humeur, favoriseront un meilleur sommeil avec une amélioration de la qualité du sommeil, une diminution des réveils nocturnes, un sommeil plus serein et plus réparateur. Il sera alors possible de conseiller un des compléments alimentaires suivants : Herbesan Noctaphyt 3 tricouche sommeil, Alvityl Méla-Sommeil, Alvityl Méla-Sommeil LIB, Valdispert 4 actions (1 ou 1,9 mg), Valdispert Intégral, Mag 2 sommeil, EuphytoseNuit (sachet ou comprimé), ZzzQuil Sommeil et ZzzQuil Fort-Sommeil, tous pris à raison d'une unité de prise 30 minutes avant le coucher, ou encore Somnplex pris à raison de 2 comprimés 30 minutes avant le coucher.

- un patient de plus de 55 ans vient à la pharmacie, il s'endort normalement mais avec un phénomène d'avance de phase qui le fait s'endormir tôt en soirée et le fait se réveiller tôt le matin, son sommeil étant entrecoupé de réveils pendant la nuit,

il se sent plus fatigué en journée et moins vigilant que par le passé. Ici, c'est typiquement le rationnel de développement de Circadin qui est décrit avec « l'hypothèse du remplacement de la mélatonine », on s'orientera donc vers le choix d'un complément alimentaire contenant de la mélatonine sous forme à libération prolongée comme EuphytoseNuit LP 1,9 mg (1 comprimé à prendre 1 heure avant le coucher) ou encore Chronobiane LP 1 mg qui offre la possibilité de débuter le traitement à un dosage plus faible qui s'il s'avère insuffisant pourra être majoré avec Chronobiane LP 1,9 mg le mois suivant (tous deux utilisés à raison d'1 comprimé à prendre 1 heure avant le coucher) ou encore Chronobiane Protect LD 1,9 mg (1 comprimé à prendre 30 minutes avant le coucher).

### *III.B.2- Le syndrome de jet-lag*

Comme nous l'avons vu en partie 2, dans le cas du jet-lag, l'horloge interne principale et les oscillateurs périphériques doivent s'adapter aux synchroniseurs locaux du lieu de destination afin de réduire les symptômes liés au syndrome de décalage horaire. Ainsi, en premier lieu, la prévention et le traitement de ce syndrome repose sur des mesures comportementales visant à s'exposer à ces synchroniseurs locaux et notamment l'alternance lumière/obscurité faisant qu'il est recommandé de s'exposer autant que possible à la lumière en journée et de l'éviter en période nocturne.

En pratique, prenons tout d'abord l'exemple d'un voyage vers l'Ouest avec un franchissement de 5 fuseaux horaires. Si l'heure de départ du voyage depuis la France est 12 heures (midi), cela veut dire qu'au même moment sur le lieu de destination, il est 7 heures du matin. Considérons maintenant que le vol dure 5 heures. Cela signifie qu'à l'arrivée à destination, localement il est 12 heures (midi) mais que notre horloge biologique, elle, est encore à l'heure française donc 17 heures, elle se trouve donc en avance de phase par rapport à l'heure locale. Ainsi, l'objectif du sujet pour synchroniser son horloge biologique aux synchroniseurs du lieu de destination va être de « tenir » ou donc de rester éveillé jusqu'à l'heure locale du coucher, ce qui fait qu'il sera somnolent dans l'après midi ou en début de soirée. Pour ce faire, il devra retarder son horloge biologique et donc sa période de sommeil lors de son arrivée à destination en s'exposant à la lumière de fin de journée. De plus, le voyageur devra éviter de s'exposer à la lumière lorsqu'il se réveillera au cours de la nuit avant l'heure de réveil souhaitée. On comprend ainsi que lors d'un voyage vers l'Ouest, du fait de devoir tenir en allongeant sa période de veille, un sujet s'endormira facilement le soir de l'arrivée à destination car la fatigue et la pression de sommeil accumulées pendant 5 heures de plus qu'une journée classique auront facilement raison de lui, c'est pourquoi, lors d'un voyage vers l'Ouest, il n'est pas nécessaire d'avoir recours à la mélatonine. C'est lors du trajet retour qui s'effectuera lui vers l'Est que son usage sera utile.

En effet, prenons maintenant l'exemple inverse, celui d'un voyage vers l'Est avec un franchissement de 5 fuseaux horaires. Si l'heure de départ du voyage depuis la France est 12 heures (midi), cela veut dire qu'au même moment sur le lieu de destination, il est 17 heures. Considérons maintenant que le vol dure 5 heures. Cela signifie qu'à l'arrivée à destination, localement il est 22 heures mais notre horloge biologique, elle, est encore à l'heure française donc 17 heures, elle se trouve donc en retard de phase par rapport à l'heure locale. Dans ce cas, le voyageur rencontrera des difficultés pour s'endormir durant les premières heures de la nuit (notamment la première nuit à l'arrivée à destination) car au moment du coucher à l'heure locale, sa

phase d'éveil aura duré 5 heures de moins qu'une journée classique et le lendemain, il sera en difficulté pour se réveiller le matin. Passée cette difficile première nuit, pour resynchroniser son horloge interne principale, le voyageur devra avancer celle-ci en s'exposant notamment à la lumière durant les premières heures de la journée (et donc tôt le matin) et éviter une exposition à une forte lumière en fin de journée. Comme il est beaucoup plus difficile d'avancer la phase de l'horloge biologique que de la retarder, c'est dans ce cas d'un voyage vers l'Est avec un nombre important de fuseaux horaires franchis que l'utilisation de la mélatonine va être efficace. En effet, par son effet soporifique, elle va favoriser la somnolence, une réduction de la LE et le sommeil et par son effet chronobiotique, elle va être capable d'avancer la phase de l'horloge interne principale en étant administrée en fin de journée et ce dès le jour d'arrivée à destination qui soulagera fortement le passage de la première nuit sur le lieu de destination.

En 2012, les autorités de santé européennes ont octroyé une allégation de santé aux compléments alimentaires contenant de la mélatonine dans le cadre du syndrome de jet-lag en estimant que ces produits pouvaient prétendre à soulager les effets subjectifs du décalage horaire à condition de délivrer 0,5 mg de mélatonine par portion et d'être pris avant le coucher le jour du départ et les jours suivant l'arrivée à destination.

Comme nous l'avons vu en partie 2, en 2021, les experts de la SFRMS ont émis des recommandations quant à l'utilisation de la mélatonine dans le cadre du syndrome de jet-lag. Ils déclarent que l'usage de la mélatonine est préconisé pour alléger les symptômes du décalage horaire en particulier pour les vols en direction de l'Est à partir de 5 fuseaux horaires et pour un séjour de plus de 3 jours. Dans le cas du jet-lag, c'est la mélatonine à libération immédiate qui doit être utilisée sur une courte durée, 3 à 7 jours, pour accélérer la resynchronisation de l'horloge interne. Cette durée de prise peut être prolongée en fonction du nombre de fuseaux horaires franchis et d'un trouble du sommeil préexistant. Enfin, le début de l'administration de la mélatonine doit se faire avant le coucher à partir de la première nuit suivant l'arrivée à destination étant donné que son administration avant le départ présente peu d'intérêt en raison d'une exposition simultanée avec les synchroniseurs externes du lieu de départ qui pourraient contrer l'effet de la mélatonine.

Ainsi donc, au comptoir, pour le conseil d'un complément alimentaire contenant de la mélatonine dans le cadre du jet-lag, le pharmacien devra tout d'abord expliquer au patient qu'en premier lieu, la prévention et le traitement du syndrome de jet-lag repose sur les mesures comportementales qui ont été décrites ci-dessus, visant à s'exposer aux synchroniseurs locaux du lieu de destination et notamment l'alternance lumière/obscurité. A cet effet, il expliquera l'attitude à adopter par le voyageur lors d'un voyage vers l'Ouest et lors d'un voyage vers l'Est. Il lui expliquera que la mélatonine n'est pas nécessaire lors d'un voyage vers l'Ouest mais qu'elle pourra être utilisée lors d'un voyage vers l'Est à partir de 5 fuseaux horaires franchis et pour un séjour de plus de 3 jours. En effet, pour un séjour de 3 jours ou moins, il est préférable de rester synchroniser à l'heure du lieu de départ pour éviter d'effectuer 2 resynchronisations de l'horloge biologique sur un laps de temps très court pour ne pas la perturber inutilement. Le pharmacien informera le patient que la prise s'effectuera avant le coucher à partir de la première nuit suivant l'arrivée sur le lieu de destination pour une durée de 3 à 7 jours (recommandations) ou de 4 à 8 jours (exemple de produits pouvant être conseillés qui vont être cités ci-après), cette durée pouvant être allongée de quelques jours en cas de franchissement d'un nombre de

fuseaux horaires très important (par exemple 12 fuseaux). A partir de ce moment là, le pharmacien conseillera un complément alimentaire contenant de la mélatonine à libération immédiate qui mentionnera l'allégation santé octroyée par les autorités de santé européennes en 2012 en indiquant au patient d'utiliser une dose de 0,5 mg par jour au coucher et que si l'effet obtenu n'est pas suffisant, il est possible d'utiliser une dose de 1 mg à la prise suivante.

Dans ce document, sur les 24 références prises en exemple, seulement 3 revendiquaient cette allégation :

- Alvityl Méla-Sommeil Flash : en cas de décalage horaire : 2 pulvérisations (soit 1,85 mg) dans la bouche, sous la langue pour une action rapide. Ne pas dépasser 2 pulvérisations par tranche de 24 heures. A prendre avant le coucher le premier jour du voyage et quelques jours suivant le jour d'arrivée à destination.

- Chronobiane Mélatonine 1 mg : en cas de décalage horaire : prendre ½ à 1 comprimé (soit 0,5 à 1 mg) par jour avant le coucher le premier jour du voyage et les jours suivant l'arrivée à destination (4 à 8 jours).

- Chronobiane Immédiat : en cas de décalage horaire : faire 1 à 2 pulvérisations (soit 0,5 à 1 mg) sous la langue juste avant le coucher le premier jour du voyage et les jours suivant l'arrivée à destination (4 à 8 jours).

### III.B.3- Le syndrome de retard de phase du sommeil

Il n'y a pas à l'heure actuelle d'allégation de santé octroyée par les autorités de santé européennes aux compléments alimentaires contenant de la mélatonine leur permettant de revendiquer un effet dans le cadre de la prise en charge du syndrome de retard de phase du sommeil puisque rappelons le, la seule allégation santé relative au sommeil est que ces produits peuvent prétendre réduire le temps nécessaire à l'endormissement. Cependant parmi les 8 gammes prises en exemple, il en est une, la gamme Chronobiane, qui indique que deux de ses références (Chronobiane Mélatonine 1 mg et Chronobiane Immédiat) sont destinées aux personnes présentant des difficultés d'endormissement, notamment en cas de retard de phase.

Comme nous l'avons vu dans la partie 2, en 2021, les experts de la SFRMS ont émis des recommandations quant à l'utilisation de la mélatonine dans le cadre du syndrome de retard de phase. Ainsi, il serait tout à fait possible à l'officine de prendre en charge un patient adulte dans le cadre d'un syndrome de retard de phase vu la description qui en a été faite en partie 1 et que sa principale manifestation consiste en des difficultés d'endormissement. Le pharmacien s'orientera alors vers une forme de mélatonine à libération immédiate. Il n'y a pas à ce jour de consensus quant à la posologie de mélatonine à utiliser. Mais dans ce syndrome, le but est de réavancer la phase de l'horloge interne principale pour contrecarrer le retard, c'est donc l'effet chronobiotique qui est principalement recherché et dans ce cas, le traitement pourra être débuté à la dose de 0,5 mg à administrer 4 à 6 heures avant l'heure habituelle d'endormissement, cela permettra d'éviter en partie l'effet soporifique. Pour obtenir un entraînement de l'horloge, les experts recommandent de poursuivre le traitement sur une durée minimale de 4 à 6 semaines puis de réévaluer le patient afin de reconduire le traitement en cas de réponse insuffisante ou de récurrence de la symptomatologie à l'arrêt du traitement. Il est donc tout à fait envisageable devant un tel cas de conseiller à l'officine un produit dosé à 0,5 mg en mélatonine à libération immédiate à prendre 4 à 6 heures avant l'heure habituelle d'endormissement pendant une durée de 4 à 6 semaines et d'ensuite revoir le patient. Si le retard a été

corrige alors il suffira au patient de poursuivre les règles d'hygiène de sommeil visant à le sensibiliser à une exposition adaptée aux synchroniseurs, surtout l'alternance lumière/obscurité et de maintenir une régularité des habitudes de sommeil pour ne pas risquer de réinduire un retard de phase. Si en revanche, après 4 à 6 semaines, la réponse est insuffisante ou s'il y a récurrence de la symptomatologie à l'arrêt du traitement, il faudra alors orienter le patient vers son médecin.

Un dernier conseil est que dans les trois cas, prise en charge de l'insomnie primaire, du syndrome de jet-lag et du syndrome de retard de phase, la prise de mélatonine devrait s'effectuer à distance des repas, au moins 2 heures avant et au moins 2 heures après chez les individus normoglycémiques et idéalement 3 heures après un repas pour les personnes présentant une forte intolérance au glucose ou un diabète (vu le RCP de Voquily) du fait qu'une augmentation de la signalisation mélatoninergique va stimuler les récepteurs MT2 présents à la surface des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas, ce qui induira une inhibition de la libération d'insuline.

## IV- Conclusion de la partie 3

Comme nous venons de le voir dans cette partie, le pharmacien joue un rôle important dans la délivrance de compléments alimentaires à base de mélatonine puisqu'en tout premier lieu il commence par rappeler le premier traitement à mettre en place lorsqu'il existe des troubles du sommeil, i-e les règles d'hygiène de sommeil pour tenter de corriger ces troubles de la manière la plus naturelle possible. Si le respect de ces règles ne permet pas de corriger les troubles, il a au moins le mérite de construire des bases saines pour la prise en charge à venir. Dans un second temps, le pharmacien indiquera aux patients des moyens naturels pour optimiser leur taux sanguin de mélatonine et l'amplitude circadienne du profil plasmatique de cette hormone par une exposition optimale au synchroniseur principal régulant la sécrétion de l'hormone, i-e l'alternance lumière/obscurité, et par l'apport d'aliments riches en mélatonine et en ses précurseurs. Enfin, dans un troisième temps, le pharmacien analysera si le cas du patient lui faisant face est compatible avec la délivrance d'un complément alimentaire contenant de la mélatonine tant d'un point de vue sécuritaire de par le respect des recommandations émises par l'ANSES concernant l'utilisation de ces produits que d'un point de vue indicatoire de par la vérification que l'usage souhaité du produit soit bien en conformité avec les effets et allégations qui lui sont reconnus.

Ce rôle du pharmacien sur la délivrance de compléments alimentaires contenant de la mélatonine peut être exercé en pharmacie et en parapharmacie. En revanche, dès que l'on passe dans d'autres circuits de distribution avec notamment internet et la petite/moyenne/grande distribution, le patient se retrouve livré à lui-même et n'a plus personne pour l'orienter sur l'utilisation de la mélatonine qui comme nous l'avons vu dans ce sujet est tout sauf anodine. Il n'a alors personne qui lui rappellera les règles d'hygiène du sommeil pourtant le traitement numéro 1 des troubles du sommeil (ces règles ne sont pas mentionnées sur les emballages des compléments alimentaires), personne ne lui rappellera non plus les moyens naturels pour potentialiser son taux et son rythme de mélatonine (informations non communiquées sur les emballages des compléments alimentaires). Personne ne sera là pour s'assurer de l'usage à bon escient du complément alimentaire, ce qui est particulièrement dangereux, la mention « contribue à réduire le temps nécessaire à l'endormissement » est vague et ne définit aucun cadre, ainsi un individu commençant une dépression laquelle peut se manifester par une insomnie et s'automédicant sur un internet ou en supermarché ne va pas aller voir tout de suite son médecin alors que le pharmacien l'aurait immédiatement orienter vers un avis médical, ce qui aboutira à un retard de la prise en charge et à un développement plus important de la pathologie avant la prise en charge médicale. Enfin, personne ne sera là pour rappeler au patient le respect des recommandations émises par l'ANSES, ce qui posera un problème important du point de vue sécuritaire étant donné que ces recommandations sont indiquées de manière très hétérogènes sur les emballages des compléments alimentaires par les fabricants.

A la vue de tous ces éléments et notamment des risques encourus, on peut se poser la question du bien-fondé de la mise à disposition de la mélatonine sous un statut permettant sa vente libre et en l'absence de toute supervision pharmaceutique potentielle à des doses très proches de la dose pharmacologique.

## **Conclusion finale**

La mélatonine est une neurohormone produite par la glande pinéale à partir du tryptophane. Elle a été découverte en 1958. Elle est présente chez tous les êtres vivants avec une structure moléculaire unique. Selon un rythme circadien, sa synthèse et sa sécrétion s'effectuent à la période nocturne quelque soit l'espèce (diurne ou nocturne) d'où le fait qu'elle soit qualifiée d'hormone de l'obscurité. Elle définit la nuit biologique et renseigne l'organisme sur la position de l'alternance jour-nuit pour le mettre en phase avec l'environnement et pour ainsi adapter au mieux les grandes fonctions physiologiques de notre corps. Le rythme circadien du signal mélatonine est généré et contrôlé par une horloge interne principale située dans les NSC de l'hypothalamus antérieur laquelle est synchronisée sur 24 heures par un facteur environnemental majeur, l'alternance lumière/obscurité. Son profil plasmatique représente l'un des rythmes circadiens les plus robustes et constitue un marqueur de la synchronisation circadienne de l'organisme. Elle joue un rôle d'hormone donneuse de temps distribuant un message circadien et saisonnier à une majorité des structures de l'organisme de par son caractère amphiphile et la distribution ubiquitaire de ses récepteurs MT1 et MT2. De par le grand nombre de structures sur lesquelles elle va agir, aussi bien au niveau central que périphérique, elle assure la synchronisation des différentes fonctions physiologiques et comportementales de l'organisme à l'environnement photique dans lequel il se trouve, elle constitue ainsi un synchroniseur endogène capable de renforcer les différents rythmes circadiens, de les stabiliser, de les maintenir en phase entre eux pour aboutir à une cohérence physiologique. Chez l'Homme, elle va agir sur le sommeil et le rythme veille-sommeil par un double effet, d'une part l'effet chronobiotique et d'autre part l'effet soporifique. L'administration de mélatonine exogène a des effets sur le sommeil du sujet sain en diminuant la LE et en augmentant le TST sans altérer son architecture. Des études dans lesquelles la mélatonine exogène a été administrée à des patients présentant des troubles du sommeil et du rythme veille-sommeil liés à une altération de la sécrétion de mélatonine endogène, ont ensuite été menées. Ainsi, pour palier à l'affaiblissement de la sécrétion endogène de mélatonine apparaissant avec l'âge, « l'hypothèse du remplacement de la mélatonine » a entraîné le développement du premier médicament à base de mélatonine apparu sur le marché français, Circadin. Sa formulation à libération prolongée lui permet de mimer le profil de sécrétion endogène. Les études d'efficacité clinique ont conduit à des recommandations indiquant que dans l'insomnie primaire (et notamment chez les sujets de 55 ans et plus), la mélatonine à libération prolongée dosée à 2 mg (Circadin), prise 1 à 2 heures avant le coucher pendant 3 semaines à 3 mois, diminue subjectivement et objectivement la LE, améliore la qualité du sommeil, la vigilance le matin et la qualité de vie avec une très bonne innocuité et sans symptôme de sevrage à l'arrêt du traitement. La mélatonine a ensuite été développée sous une forme médicamenteuse dans la population pédiatrique (Slenyto) chez les enfants présentant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des maladies neurogénétiques où elle entraîne une diminution de la LE et une augmentation du TST. D'autres études ont démontré l'intérêt de l'utilisation de la mélatonine dans le sevrage en hypnotiques (BZD et apparentés) chez les utilisateurs à long terme de ces substances, dans le traitement de certaines troubles circadiens du rythme veille-sommeil, dans la prise en charge de pathologies neurologiques et dans la prise en

charge de certains troubles psychiatriques chez l'adulte avec un bénéfice notable et un très bon profil d'innocuité soit un rapport bénéfices/risques très positif faisant ainsi qu'il ne serait pas impossible dans l'avenir de voir apparaître de nouvelles indications au traitement médicamenteux à base de mélatonine. En France, la dose d'exonération et la dose pharmacologique de la mélatonine se confondent à 2 mg et la mélatonine existe sous 3 formes : les compléments alimentaires (contenant moins de 2 mg de mélatonine), les médicaments (contenant 2 mg ou plus de mélatonine) et les préparations magistrales. La vente de médicaments contenant de mélatonine se fait uniquement en pharmacie sur présentation d'une prescription médicale alors que les compléments alimentaires sont en vente libre, ne nécessite pas de prescription médicale, leur vente peut se faire en pharmacie mais également en parapharmacie, en supermarché ou sur internet. Dans les deux derniers cas de figure, le vente se fait en l'absence de toute supervision par un professionnel de santé. De nos jours, la prévalence importante des troubles du sommeil dans la population générale fait que la vente libre de compléments alimentaires contenant de la mélatonine peut s'adresser à une grande partie de la population. Or, comme nous l'avons vu, la mélatonine agit sur un grand nombre de structures au niveau central et périphérique faisant que la prise de mélatonine exogène ne va pas agir uniquement sur le sommeil d'un individu mais va également avoir des répercussions sur de nombreuses autres fonctions de l'organisme qu'elle va moduler, pouvant ainsi potentiellement aboutir à l'induction d'effets néfastes. La survenue d'EI apparus suite à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine a abouti à ce que l'ANSES émette en février 2018 des recommandations concernant l'utilisation de ces produits du fait de l'existence de populations et de situations à risque. Cependant, ces recommandations sont relayées de manière très hétérogène sur les emballages des compléments alimentaires contenant de la mélatonine par les fabricants, ce qui peut être une source de risque pour la santé des patients. En effet, la vente libre de mélatonine sous forme de compléments alimentaires associée à l'absence d'affichage de ces recommandations peut conduire à créer une fausse image de produit sans danger auprès des consommateurs alors que la réalité des choses, c'est que la mélatonine présente certes un très bon profil d'innocuité en général mais qu'il paraît judicieux d'éviter son usage ou de le soumettre à avis médical dans les populations et les situations à risque cibles des recommandations de l'ANSES. Ainsi, la mélatonine ne peut pas être utilisée universellement par tout le monde.

La seule allégation de santé relative au sommeil octroyée aux compléments alimentaires contenant de la mélatonine à savoir « la mélatonine contribue à réduire le temps nécessaire à l'endormissement » s'apparente à la seule diminution de la LE, seul effet généré par la mélatonine à libération immédiate lors d'essais contrôlés dans l'insomnie primaire, forme utilisée dans la majorité des références de compléments alimentaires à base de mélatonine pris en exemple dans ce document. Les fabricants veulent étoffer les allégations de santé relatives au sommeil de leurs produits et pour cela majoritairement, ils associent la mélatonine en libération immédiate à d'autres substances, notamment des plantes neurosédatives. Mais dans une minorité de cas, des fabricants ont développé des compléments alimentaires contenant de la mélatonine à libération prolongée pour améliorer la qualité du sommeil, allant alors au-delà de l'allégation qui leur est accordée allant même jusqu'à revendiquer un effet auquel ils ne peuvent normalement pas prétendre.

Le pharmacien joue un rôle important dans la délivrance de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. En premier lieu, il commence par rappeler que le respect des règles d'hygiène de sommeil constitue le premier traitement à

mettre en place lorsqu'il existe des troubles du sommeil. Dans un second temps, il indique aux patients des moyens naturels pour optimiser leur taux sanguin de mélatonine et l'amplitude circadienne du profil plasmatique de cette hormone par une exposition optimale au synchroniseur principal régulant sa sécrétion i-e l'alternance lumière/obscurité et par l'apport d'aliments riches en mélatonine et en ses précurseurs. Dans un troisième temps, il analyse si le cas du patient lui faisant face est compatible avec la délivrance d'un complément alimentaire contenant de la mélatonine tant d'un point de vue sécuritaire de par le respect des recommandations émises par l'ANSES concernant l'utilisation de ces produits que d'un point de vue indicatoire de par la vérification que l'usage souhaité du produit soit bien en conformité avec les effets et allégations qui lui sont reconnus. Ce rôle ne pourra pas être exercé lorsque le patient se procurera le complément alimentaire contenant de la mélatonine sur internet ou dans la petite/moyenne/grande distribution et où il se retrouvera livré à lui même. Ainsi, le pharmacien constitue un rempart, il est le seul garant d'une délivrance de ces produits effectuée avec un maximum de sécurité et d'efficacité. Ainsi, il est clair que l'utilisation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine présente des bénéfices dans le traitement des troubles du sommeil, ces bénéfices étant optimisés par la délivrance par le pharmacien qui indiquera au patient le bon cadre d'utilisation de ces produits en comparaison à une vente de ces produits sans supervision pharmaceutique. La mélatonine n'est pas une substance anodine, même si son profil d'innocuité est très favorable, l'existence de populations et de situations à risque peut rendre son utilisation dangereuse ou à risque. Ces risques seront identifiés grâce aux recommandations de l'ANSES par le pharmacien qui recommandera aux patients concernés par ces recommandations la non utilisation de ces produits ou un avis médical préalable à leur utilisation, de ce fait la délivrance pharmaceutique minimisera les risques pour le patient alors que la vente de ces produits sans supervision pharmaceutique, elle, sera plus à risque. On arrive donc à la conclusion que la délivrance pharmaceutique va optimiser les bénéfices et minimiser les risques lors de la délivrance de compléments alimentaires à base de mélatonine en comparaison à la vente de ces produits sans supervision pharmaceutique et qu'ainsi le rapport bénéfices/risques de l'utilisation d'un complément alimentaire contenant de la mélatonine dans le cadre de troubles du sommeil sera bien supérieur dans le cadre d'une délivrance pharmaceutique que dans le cadre d'une vente sans supervision pharmaceutique.

A la vue de tous ces éléments et notamment des risques encourus, on peut se poser la question du bien-fondé de la mise à disposition de la mélatonine sous un statut permettant sa vente libre en l'absence de supervision pharmaceutique potentielle à des doses très proches de la dose pharmacologique en France.

Enfin, en dehors de ses effets bénéfiques sur les troubles du sommeil et du rythme veille-sommeil, la mélatonine exerce d'autres activités bénéfiques dans l'organisme comme une activité antioxydante, une neuroprotection et des effets oncostatiques faisant ainsi qu'un jour il ne serait pas impossible de voir apparaître de nouvelles indications médicamenteuses pour les médicaments en contenant et/ou de nouvelles allégations de santé pour les compléments alimentaires en contenant dans le but de mettre à profit ces autres activités bénéfiques.



## **Annexes**

-Annexe 1 : Liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15, sous conditions (page 240)

-Annexe 2 : Communiqué de presse du 15 novembre 2022 de la DGCCRF sur les compléments alimentaires à base de mélatonine (page 241 et 242)

-Annexe 3 : Les conditions de prises en charge de la mélatonine par l'assurance maladie (page 243)

-Annexe 4 : Ordonnance numéro 1 (page 244)

-Annexe 5 : Ordonnance numéro 2 (page 245)

**Liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15, sous conditions**

NOM	COMMENTAIRE	LIMITE INDICATIVE (mg)
caféine	La quantité de caféine par dose journalière recommandée doit être inférieure ou égale à la dose reconnue comme sûre (200 mg)	200
carnitine	La quantité de carnitine par dose journalière recommandée doit être inférieure ou égale à la dose reconnue comme sûre (2000 mg)	2000
chondroïtine	La quantité de chondroïtine par dose journalière recommandée doit être inférieure à la dose pharmacologique (3000 mg de chondroïtine sulfate sodique)	900 (CSS)
créatine	La quantité de créatine par dose journalière recommandée doit être inférieure ou égale à la dose reconnue comme sûre (3000 mg)	3000
glucosamine	La quantité de glucosamine par dose journalière recommandée doit être inférieure à la dose pharmacologique (1178 mg de glucosamine).	1000
lycopène	La quantité de lycopène par dose journalière recommandée doit être inférieure ou égale à la dose fixée par les décisions de la Commission européenne, reconnue comme sûre (15 mg)	15
mélatonine	La quantité de mélatonine par dose journalière recommandée doit être inférieure à la dose pharmacologique (2 mg).	1,8
phytostanols	La quantité de stanols / stérols par dose journalière recommandée doit être inférieure ou égale à la dose fixée par les décisions de la Commission européenne, reconnue comme sûre (3000 mg). Les mentions d'étiquetage prévues à l'annexe III du règlement (ue) n°1169/2011 s'imposent.	3000
phytostérols	La quantité de stanols / stérols par dose journalière recommandée doit être inférieure ou égale à la dose fixée par les décisions de la Commission européenne, reconnue comme sûre (3000 mg). Les mentions d'étiquetage prévues à l'annexe III du règlement (ue) n°1169/2011 s'imposent.	3000

*Cette liste n'a pas de valeur réglementaire. Elle constitue une aide dans le cadre de la mise en oeuvre de la téléprocédure.*

## COMMUNIQUÉ DE PRESSE

### Compléments alimentaires à base mélatonine

Paris, le 15/11/2022

*A la suite de la publication en avril 2018 des recommandations de l'Anses dans le cadre de son évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine, la DGCCRF a réalisé en 2021 une enquête sur l'appropriation de ces recommandations par les professionnels notamment en matière d'étiquetage des produits et sur la vérification des teneurs en mélatonine annoncées et des allégations de santé.*

*Les résultats de cette enquête conduisent à rappeler à l'attention des populations sensibles les recommandations ou restrictions d'emploi des compléments alimentaires à base de mélatonine formulées par l'Anses.*

L'amélioration du sommeil est l'une des principales motivations conduisant les consommateurs français à prendre des compléments alimentaires. Ceux contenant de la mélatonine occupent une place de choix parmi ces références et leur marché s'est considérablement développé ces dernières années (environ 700 nouvelles références entre 2019 et 2021).

La mélatonine est une hormone sécrétée principalement par l'épiphyse pendant la nuit. Sa fonction physiologique est d'apporter à l'organisme, au cerveau en particulier, l'information sur le nyctémère (alternance jour/nuit au cours d'un cycle de 24 heures), favorisant ainsi l'endormissement.

Seules deux allégations de santé relatives à la mélatonine sont autorisées<sup>1</sup> :

- « **la mélatonine contribue à atténuer les effets du décalage horaire** ». Cette allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire contenant au moins 0,5 mg de mélatonine par portion et si le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation d'au moins 0,5 mg juste avant le coucher le premier jour du voyage et les quelques jours suivant le jour d'arrivée à destination ;
- « **la mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement** ». Cette allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire contenant 1 mg de mélatonine par portion et si le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation de 1 mg avant le coucher.

Dans le cadre de ces missions relatives à la protection et à l'information des consommateurs, la DGCCRF est intervenue dans 74 établissements (62 responsables de la mise sur le marché français ou fabricants et 12 distributeurs, dont des pharmacies). La teneur en mélatonine a été mesurée dans 51 échantillons de compléments alimentaires contenant de la mélatonine.

<sup>1</sup> Règlement (CE) n°432/2012 modifié de la Commission établissant une liste d'allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires

L'enquête révèle que pour 90% des échantillons prélevés, la teneur en mélatonine dosée est cohérente avec celle mentionnée sur l'étiquette et que l'apport journalier en mélatonine lié à la consommation des compléments alimentaires est inférieur à 2 mg/jour comme le recommande l'Anses.

Cependant, les résultats de l'enquête indiquent que le consommateur n'est pas correctement informé sur la dose de mélatonine nécessaire pour obtenir l'effet annoncé (à partir d'1 mg pour la réduction du temps d'endormissement et de 0,5 mg pour celle de l'effet du décalage horaire). 45% des étiquettes examinées ne sont ainsi pas conformes aux dispositions du règlement définissant les conditions d'utilisation des allégations de santé relatives à la mélatonine.

Par ailleurs, en 2018, l'Anses a publié un avis sur les risques que présente la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine, qui recommande :

- o de déconseiller cette consommation aux personnes sensibles notamment souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes, aux femmes enceintes ou allaitantes, aux enfants et aux adolescents, aux personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue et pouvant poser un problème de sécurité en cas de somnolence.
- o de soumettre cette consommation à un avis médical pour les personnes épileptiques, les personnes asthmatiques, les personnes souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité et les personnes sous traitement médicamenteux.
- o de limiter la prise de mélatonine à un usage ponctuel.
- o de privilégier les formulations simples n'associant pas la mélatonine à d'autres ingrédients.
- o de ne pas dépasser la dose de 2 mg par jour de mélatonine<sup>2</sup>.

Dans son enquête, la DGCCRF a constaté de la part des opérateurs une intégration très hétérogène des recommandations à l'intention des populations sensibles. Certaines mentions sont mêmes contradictoires avec les recommandations de l'Anses. C'est le cas, par exemple, des compléments alimentaires dont l'étiquette indique qu'ils peuvent être consommés par les enfants ou de compléments alimentaires dans lesquels la mélatonine est associée à d'autres ingrédients : près de 70% des étiquetages examinés mentionnent que la mélatonine est associée à une ou plusieurs plantes/extraits de plantes.

Les anomalies constatées relatives aux exigences réglementaires en matière d'information des consommateurs (étiquetage) notamment, ont donné lieu à 9 mesures de police administrative et à la rédaction de 26 avertissements.

**Les résultats de cette enquête amènent à renouveler l'appel à la vigilance des consommateurs les plus sensibles identifiés par l'Anses s'agissant de la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. En particulier, ils ne doivent pas hésiter à demander l'avis d'un professionnel de santé avant d'utiliser ce type de complément alimentaire et lire attentivement les informations présentées sur le produit.**

**Liens utiles :**

- [Communiqué de l'Anses du 11 avril 2018](#), sur les conclusions de son avis relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine.

- [Infographie](#) : compléments alimentaires : les conseils de l'Anses pour limiter les risques.

- [Le dispositif de Nutrivigilance](#)

Service presse de la DGCCRF  
01 44 97 23 91  
[presse@dgccrf.finances.gouv.fr](mailto:presse@dgccrf.finances.gouv.fr)

<sup>2</sup> Un complément alimentaire ne peut pas apporter une dose équivalente à 2 mg de mélatonine par portion journalière (dose journalière correspondant à celle d'un médicament délivré sous prescription médicale) sous peine d'être qualifié de médicament par fonction.



## MÉLATONINE

### Les conditions de prises en charge par l'Assurance Maladie

BÉNÉFICIAIRE	INDICATION	PRESCRIPTION	CONDITIONS DE PRESCRIPTION	PRISE EN CHARGE
Enfant < 6 ans	Troubles du sommeil	CIRCADIN®	Liste II Sur prescription médicale	<b>NON</b>
		Mélatonine en préparation magistrale		<b>NON</b>
Enfant de 6 à 18 ans	Troubles du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neuro-génétiques <sup>(1)</sup>	CIRCADIN®	RTU (juillet 2015) <ul style="list-style-type: none"><li>• Prescription initiale par un spécialiste en Neurologie, Pédiatrie, Psychiatrie.</li><li>• Renouvellement par tout médecin.</li><li>• Ordonnance avec mention « prescription dans le cadre de la RTU ».</li></ul>	<b>OUI</b> dans le cadre de la RTU pour un montant maximal de 800 € par patient/an <sup>(2)</sup>
		Mélatonine en préparation magistrale		<b>NON</b>
		CIRCADIN®	Liste II Sur prescription médicale	<b>NON</b>
Adulte	Troubles du sommeil	Mélatonine en préparation magistrale		<b>NON</b>
		CIRCADIN®	Liste II Sur prescription médicale	<b>NON</b>

BVA DEP Com. 1020118

(1) Syndrome de Rett, syndrome de Smith-Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse, troubles du spectre autistique.

(2) Arrêté de prise en charge au JORF du 17/06/2016.

**CABINET MEDICAL -**

**Consultations tous les jours**  
uniquement sur rendez-vous  
Par tél ou en ligne sur :  
[maiaa.com](http://maiaa.com)  
**Absent le jeudi**

Sains-du-Nord, le 20/02/2023

Faire 18 unités le soir, pendant 1 mois.

NE PAS DELIVRER

---

**Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)**

---

**Allopurinol 100 mg comprimé ( ZYLORIC )**

Prendre 1 comprimé le soir après le repas avec un grand verre d'eau, pendant 1 mois.

Renouvelable 2 fois

**Mélatonine 4 mg gelules (à préparer)**

Prendre 1 gelule 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas pendant 1 mois.

(Préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible)

**Vitamine D3 (cholecalcérol) 50 000 UI solution buvable en ampoule ( ZYMAD 50 000 UI )**

Prendre 1 ampoule par mois pendant 3 mois . . . . . NE PAS DELIVRER . . . . .

**Macrogol 4000 10 g sachet ( FORLAX )**

Prendre 1 à 2 sachets le matin à dissoudre dans un verre d'eau, selon transit.

NE PAS DELIVRER

---

Nombre de produits : \*\*18\*\*

---

Allergies et intolérances : pas d'antécédent connu

Clairance de la créatinine : 73,2 mL/min (13/10/2022, CKD-EPI)

*[Signature]*  
20/02/2023

**Pour les appels et les demandes de rendez-vous, veuillez (sauf urgence) appeler avant 10 heures !**  
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement par chèque ou carte bancaire est accepté.

SUR RENDEZ-VOUS  
LUNDI - MERCREDI - VENDREDI  
DE 15 H A 20 H  
MARDI - JEUDI  
DE 8 H A 13 H  
SAMEDI  
DE 8 H A 11 H

62570/21

L'ARR " préparation à but thérapeutique ou  
l'absence de spécialités équivalentes disponibles ".  
une gélule de Melatonin dosée à huit milligrammes  
à prendre le soir au coucher pendant vingt jours par

~~Archeval 15.12.21~~  
Archeval : 02.11.21  
Archeval : 05.12.21

10137910002

Remmelalle 1/21

POUR LES VISITES, SAUF URGENCE, PRIÈRE D'APPELER AVANT 10 H.  
MEMBRES D'UNE ASSOCIATION DE GESTION AGRÉÉE, LE RÉGLEMENT DES HONORAIRES PAR CHÈQUE EST ACCEPTÉ.



## **Bibliographie**

- 1 Barbier du Vimont H. Mélatonine : bienfaits et mode d'emploi. Editions Médicis. 2013.
- 2 Karleskind B. Indispensable mélatonine : sommeil, hypertension, humeur, cancer ... Bénéfices et mode d'emploi de la mélatonine. Thierry Souccar Editions. 2014.
- 3 ANSES. 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. Saisine n°2016-SA-0209. 2018.
- 4 Frémy M, Frémy D. Quid 2006. Editions Robert Laffont. 2005.
- 5 Claustrat B. Mélatonine : aspects biochimiques, physiologiques et pharmacologiques en relation avec les phénomènes rythmiques et le sommeil. Médecine du sommeil. 2020;17:177-94.
- 6 Guardiola-Lemaitre B. Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatoninergiques : effets pharmacologiques et perspectives thérapeutiques. Ann Pharm Fr. 2005;63:385-400.
- 7 Touitou Y. A propos du système circadien chez l'homme : de l'horloge interne à la sécrétion de mélatonine. Ann Pharm Fr. 2016;74:331-4.
- 8 Touitou Y. Désynchronisation de l'horloge interne, lumière et mélatonine. Bull Acad Natle Méd. 2011;195(7):1527-49.
- 9 Masson-Pévet M. La mélatonine dans le système circadien. Journ Soc Biol. 2007;201(1):77-83.
- 10 Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. Médecine du sommeil. 2009;6:12-24.
- 11 Claustrat B, Brun J, Chazot G. Mélatonine, rythme veille-sommeil et sommeil. Médecine du sommeil. 2005;1:11-9.
- 12 Claustrat B, Leston J. Melatonin : physiological effects in humans. Neurochirurgie. 2015;61(2-3):77-84.
- 13 Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellisant E, Jaafari N, Fougerou C. Melatonin : pharmacology, functions and therapeutic benefits. Curr Neuropharmacol. 2017;15(3):434-43.
- 14 Taillard J, Gronfier C. Les troubles du sommeil. Chapitre 3 : régulation circadienne et homéostatique du sommeil et de la veille. 3e édition. Elsevier Masson. 2019;29-45.

- 15 Foulkes N, Sassone-Corsi P, Borjigin J, Snyder S. Rythmic transcription : the molecular basis of circadian melatonin synthesis. *Trends in Neurosciences*. 1997;20(10):487-92.
- 16 Borjigin J, Li X, Snyder S. The pineal gland and melatonin : molecular and pharmacologic regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999;39:53-65.
- 17 Schomerus C, Korf H. Mechanisms regulating melatonin synthesis in the mammalian pineal organ. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1057:372-83.
- 18 Zawilska J, Skene D, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacological Reports*. 2009;61(3):383-410.
- 19 Ganguly S, Gastel J, Weller J, Schwartz C, Jaffe H, Namboodiri M, and al. Role of a pineal cAMP-operated arylalkylamine N-acetyltransferase/14-3-3-binding switch in melatonin synthesis. *Biological Sciences*. 2001;98(14):8083-8.
- 20 Ganguly S, Weller J, Ho A, Chemineau P, Malpoux B, Klein D. Melatonin synthesis : 14-3-3-dependent activation and inhibition of arylalkylamine N-acetyltransferase mediated by phosphoserine-205. *Biological Sciences*. 2005;102(4):1222-7.
- 21 Coon S, Klein D. Evolution of arylalkylamine N-acetyltransferase : emergence and divergence. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2006;252(1-2):2-10.
- 22 Pandi-Perumal S, Trakht I, Srinivasan V, Maestroni G, Zisapel N, Cardinali D, and al. Physiological effects of melatonin : role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology*. 2008;85(3):335-53.
- 23 Rosiak J, Zawilska J. 14-3-3 proteins : a role in the regulation of melatonin biosynthesis. *Postepy Biochem*. 2006;52(1):35-41.
- 24 Quera-Salva M, 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;44:548-57.
- 25 Guardiola-Lemaitre B. Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatoninergiques : perspectives thérapeutiques. *Jour Soc Biol*. 2007;201(1):105-13.
- 26 Quera-Salva M, Kilic-Huck U, Vecchierini M. La mélatonine et son usage dans les troubles circadiens du rythme veille sommeil : recommandations de la société française de recherche et de médecine du sommeil (SFRMS). *Médecine du sommeil*. 2021;18:55-69.
- 27 Schuster C. Sites et mécanismes d'action de la mélatonine chez les Mammifères : les récepteurs MT1 et MT2. *Journ Soc Biol*. 2007;201(1):85-96.
- 28 Guardiola-Lemaitre B, Quera-Salva M. Principles and practice of sleep medicine. Chapter 36 : Melatonin and the regulation of sleep and circadian rhythms. Fifth edition. Meir H. Kryger, Thomas Roth, William C. Dement. 2011;420-30.

- 29 Dubocovich M, Delagrangé P, Krause D, Sugden D, Cardinali D, Olcese J. International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):343-80.
- 30 Kamfar W, Khraiweh H, Ibrahim M, Elrggal M, Ghaith M, Azzeh F, and al. Comprehensive review of melatonin as a promising nutritional and nutraceutical supplement. *Heliyon.* 2024;10(2).
- 31 Liu J, Clough S, Hutchinson A, Adamah-Biassi E, Popovska-Gorevski M, Dubocovich M. MT1 and MT2 melatonin receptors : a therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016;56:361-83.
- 32 Jockers R, Petit L, Brydon L, De Coppet P, Strosberg A. Structure et fonction des récepteurs de la mélatonine. *Soc Biol.* 1998;192:659-67.
- 33 Jockers R, Delagrangé P, Dubocovich M, Markus R, Renault N, Tosini G et al. Update on melatonin receptors : IUPHAR Review 20. *Br J Pharmacol.* 2016;173(18):2702-25.
- 34 Dubocovich M. Melatonin receptors : role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Medicine.* 2007;8(3) : 34-42.
- 35 Dauvilliers Y. Les futurs médicaments des troubles du sommeil et de la vigilance. *Bull Acad Nati Med.* 2020;204:1047-52.
- 36 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.
- 37 Cruz-Sanabria F, Carmassi C, Bruno S, Bazzani A, Carli M, Scarselli M, Faraguna U. Melatonin as a chronobiotic with sleep-promoting properties. *Curr Neuropharmacol.* 2023;21(4):951-87.
- 38 [www.sommeil.org](http://www.sommeil.org) (consulté le 10 février 2024)
- 39 [sleepdoctor.fr](http://sleepdoctor.fr) (consulté le 10 février 2024)
- 40 [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr), article: Insomnie : symptômes, causes, traitements et prévention. Publié le 14 mars 2023. (consulté le 31 mars 2023)
- 41 Geoffroy P. La mélatonine : traitement efficace ou poudre de perlimpinpin? *Médecine du sommeil.* 2020;17:155-7.
- 42 HAS. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de Circadin (mélatonine) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. 2015.
- 43 ANSM-BIODEX. Protocole de suivi des enfants de 2 à 18 ans traités par Slenyto pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à un syndrome de Rett, à un syndrome d'Angelman ou à une sclérose tubéreuse. 2021.

- 44 [www.orpha.net](http://www.orpha.net), Le syndrome de Smith-Magenis. Septembre 2012. (consulté le 18 février 2024)
- 45 Guan Q, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Mechanisms of melatonin in obesity : a review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(1):218.
- 46 Karamitri A, Vincens M, Chen M, Jockers R. Diabète : approches thérapeutiques émergentes. Implication des mutations du récepteur de la mélatonine MT2 dans la survenue du diabète de type 2. *Médecine/sciences.* 2013;29:778-84.
- 47 Targhazeh N, Reiter R, Rahimi M, Qujeg D, Yousefi T, Shahavi M, and al. Oncostatic activities of melatonin : roles in cell cycle, apoptosis, and autophagy. *Biochimie.* 2022;202:34-48.
- 48 [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr), Mélatonine : complément alimentaire. Article du 15 novembre 2019. (consulté le 7 mars 2023)
- 49 [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr), Compléments alimentaires de mélatonine : l'ANSES met en garde sur de possibles risques et s'interroge. Mis à jour le 12 avril 2018. (consulté le 7 mars 2023)
- 50 [www.anses.fr](http://www.anses.fr), Alimentation et nutrition humaine. L'ANSES recommande à certaines populations d'éviter la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Article du 26 avril 2018. (consulté le 14 mars 2023)
- 51 [www.economie.gouv.fr](http://www.economie.gouv.fr), Liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15, sous conditions-DGCCRF. (consulté le 7 mars 2023)
- 52 [www.lemoniteurdespharmacies.fr](http://www.lemoniteurdespharmacies.fr), article/vidéo : Un patient épileptique demande de la mélatonine pour des troubles du sommeil : on lui répond quoi ? Publié le 19 juillet 2022. (consulté le 17 novembre 2023)
- 53 [www.anses.fr](http://www.anses.fr), Alimentation et nutrition humaine. Les compléments alimentaires sont-ils utiles pour notre santé ? Article du 26 février 2022. (consulté le 14 mars 2023)
- 54 [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr), Mélatonine : non sans danger, notamment chez les enfants. Mis à jour le 2 août 2022. (consulté le 7 mars 2023)
- 55 Bocquet F, Degrasat-Théas A, Paubel P, Peigné J. Seule la dose fait le poison : la saga contentieuse de la mélatonine. *Journal de droit de la santé et de l'assurance maladie.* 2023;17:58-62 (hal-04200299).
- 56 [www.lepharmaciendefrance.fr](http://www.lepharmaciendefrance.fr), Simon L. Mélatonine : vers une exonération à 2 mg. Publié le 10 mai 2017. (consulté le 5 décembre 2023)
- 57 [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr), Conseil d'Etat, première-sixième chambres réunies, 31 mars 2017, numéro 397644, Inédit au recueil Lebon. (consulté le 5 décembre 2023) ECLI:FR:CECHR:2017:397644.20170331
- 58 [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr), Monographie Circadin 2 mg cp lp. Source RCP du 24 janvier 2022.

(consulté le 31 mars 2023)

59 [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr), Circadin 2 mg comprimé à libération prolongée, remboursé à titre dérogatoire dans certaines maladies. Mis à jour le 19 mai 2011. (consulté le 7 mars 2023)

60 [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr), Circadin (mélatonine) : désormais pris en charge dans le cadre d'une RTU en pédiatrie. Mis à jour le 21 juin 2016. (consulté le 7 mars 2023)

61 HAS. Bon usage du médicament. Quelle place pour la mélatonine (Circadin®) dans le traitement de l'insomnie ? 2009.

62 [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr), Mélatonine : substance active à effet thérapeutique. Mis à jour le 03 février 2016. (consulté le 7 mars 2023)

63 ANSM-BIODEX. Protocole de suivi des enfants de 6 à 18 ans traités par Circadin pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à un syndrome de Rett, de Smith-Magenis, d'Angelman, d'une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique. 2015.

64 HAS. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de Circadin (mélatonine) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. 2015.

65 [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr), liste des spécialités en accès dérogatoire (pour Circadin et Slenyto) (consulté le 6 décembre 2023)

66 [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr), Monographie Slenyto 1 mg cp lp. Source RCP du 5 juin 2023. (consulté le 1 novembre 2023)

67 ANSM-BIODEX. RTU Slenyto. Protocole de suivi des enfants de 2 à 18 ans traités par Slenyto pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à syndrome de Rett, à un syndrome d'Angelman ou à une sclérose tubéreuse. 2021.

68 ANSM-BIODEX. CPC Slenyto-Résumé de rapport de synthèse numéro 1. Période du 29 mars 2022 au 1 mars 2023. 2023.

69 HAS. Synthèse d'avis de la commission de transparence sur Slenyto. 2019.

70 [agence-prd.ansm.sante.fr](http://agence-prd.ansm.sante.fr), RCP Voquily 1 mg/mL, solution buvable. Mis à jour le 21 septembre 2022. (consulté le 23 décembre 2023)

71 [www.herbesan.fr](http://www.herbesan.fr). (consulté le 12 décembre 2023)

72 [alvityl.fr](http://alvityl.fr). (consulté le 12 décembre 2023)

73 [zzzquil.fr](http://zzzquil.fr). (consulté le 12 décembre 2023)

74 [www.euphytosegamme.fr](http://www.euphytosegamme.fr). (consulté le 12 décembre 2023)

75 [chronobiane.pileje.fr](http://chronobiane.pileje.fr). (consulté le 13 décembre 2023)

- 76 [www.valdispert.fr](http://www.valdispert.fr). (consulté le 14 décembre 2023)
- 77 [www.cooper.fr](http://www.cooper.fr). (consulté le 18 décembre 2023)
- 78 [lestroischenes.com](http://lestroischenes.com). (consulté le 17 décembre 2023)
- 79 [www.economie.gouv.fr](http://www.economie.gouv.fr), DGCCRF. Communiqué de presse du 15 novembre 2022. Compléments alimentaires à base de mélatonine. (consulté le 28 décembre 2023)
- 80 Sutherland E, Martin R, Ellison M, Kraft M. Immunomodulatory effects of melatonin in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(8):1055-61.
- 81 Sutherland E, Ellison M, Kraft M, Martin R. Elevated serum melatonin is associated with the nocturnal worsening of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(3):513-7.
- 82 Karasu-Minareci E, Kaya Y, Belgin Yildirim F. The achilles heel in melatonin : asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2012;11(3):246-52.
- 83 Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Salpietro C, Arrigo T, Barberi I, and al. Melatonin and atopy : role in atopic dermatitis and asthma. *Int J Mol Sci*. 2014;15(8):13482-93.
- 84 Mazzocchi G, Kvetnoy I, Mironova E, Yablonskiy P, Sokolovich E, Krylova J, and al. The melatonergic pathway and its interactions in modulating respiratory system disorders. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111397.
- 85 [www.santemagazine.fr](http://www.santemagazine.fr), Article : Mélatonine : faut-il en prendre ou pas ? Publié par Blanc E, Belin N. Mis à jour le 18 octobre 2023. (consulté le 19 novembre 2023)
- 86 Sasaki H, Zhang Y, Emala C, Mizuta K. Melatonin MT2 receptor is expressed and potentiates contraction in human airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;321(6):991-1005.
- 87 [medicalxpress.com](http://medicalxpress.com), Melatonin exacerbates asthma. 2021.
- 88 Sandyk R, Tsagas N, Anninos P. Melatonin as a proconvulsive hormone in humans. *International Journal of Neuroscience*. 1992;63(1-2):125-35.
- 89 Sheldon S. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *The Lancet*. 1998;351(9111):1254.
- 90 Molina-Carballo A, Munoz-Hoyos A, Reiter R, Sanchez-Forte M, Moreno-Madrid F, Rufo-Campos M, and al. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsivant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy : two years' experience. *Journal of Pineal Research*. 1997;23(2):97-105.
- 91 Banach M, Gurdziel E, Jedrych M, Borowicz K. Melatonin in experimental seizures and epilepsy. *Pharmacological Reports*. 2011;63(1):1-11.

- 92 Goldberg-Stern H, Oren H, Peled N, Garty B. Effect of melatonin on seizure frequency in intractable epilepsy : a pilot study. *J Child Neurol*. 2012;27(12):1524-8.
- 93 Jain S, Besag F. Does melatonin affect epileptic seizures ? *Drug Saf*. 2013;36(4):207-15.
- 94 Jain S, Horn P, Simakajornboon N, Beebe D, Holland K, Byars Anna, Glauser T. Melatonin improves sleep in children with epilepsy : a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Medicine*. 2015;16(5):637-44.
- 95 Vishnoi S, Raisuddin S, Parvez S. Glutamate excitotoxicity and oxidative stress in epilepsy : modulatory role of melatonin. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2016;35(4):365-74.
- 96 Tarcin G, Uzunhan T, Kacar A, Kucur M, Saltik S. The relationship between epileptic seizure and melatonin in children. *Epilepsy & Behavior*. 2020;112:107345.
- 97 Vasileva Z. Melatonin and Epilepsy. *Folia Med (Plovdiv)*. 2021;63(6):827-33.
- 98 Akyuz E, Kullu I, Arulsamy A, Shaikh M. Melatonin as an antiepileptic molecule : therapeutic implications via neuroprotective and inflammatory mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(8):1281-92.
- 99 Verma N, Maiti R, Mishra B, Jha M, Jena M, Mishra A. Effect of add-on melatonin on seizure outcome, neuronal damage, oxidative stress, and quality of life in generalized epilepsy with generalized onset motor seizures in adults : a randomized controlled trial. *J Neurosci Res*. 2021;99(6):1618-31.
- 100 Maiti R, Verma N, Mishra B, Jha M, Jena M. Effect of add-on melatonin on seizure outcome, neuronal damage, oxidative stress, and quality of life in generalized epilepsy in adults : a randomized controlled trial. *Neurological Sciences*. 2023;455:121551.
- 101 Maghbooli M, NajafAbadi S, MalekMahmoudi G, Molseghi M. Effect of add-on melatonin on seizure outcomes and quality of sleep in epilepsy with idiopathic generalized tonic-clonic seizures alone in adult patients : cross-sectional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Brain Behav*. 2023;13(2):e2860.
- 102 Liu Z, Zhu J, Shen Z, Ling Y, Zeng Y, Yang Y, Jiang G. Melatonin as an add-on treatment for epilepsy : a systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2024;117:133-41.
- 103 Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia*. 2001;42(9):1208-10.
- 104 Zhao C, Wang P, Mao Y, Dan Y, Wu Q, Li X, and al. Potential role of melatonin in autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;48:1-10.
- 105 Hardeland R. Melatonin and inflammation-story of a double-edged blade. *J Pineal Res*. 2018;65(4):e12525.

- 106 Ren W, Liu G, Chen S, Yin J, Wang J, Tan B, and al. Melatonin signaling in T cells : functions and applications. *J Pineal Res.* 2017;62(3):e12394.
- 107 Manka S, Majewska E. Immunoregulatory action of melatonin. The mechanism of action and the effect on inflammatory cells. *Postepy Hig Med Dosw.* 2016;70(0):1059-67.
- 108 Lin G, Huang S, Chen S, Wang C, Chang D, Sytwu H. Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):11742-66.
- 109 Lin G, Huang S, Chen Y, Hueng D, Chien M, Chia W, and al. Melatonin prolongs islet graft survival in diabetic NOD mice. *J Pineal Res.* 2009;47(3):284-92.
- 110 Maestroni G, Cardinali D, Esquifino A, Pandi-Perumal S. Does melatonin play a disease-promoting role in rheumatoid arthritis ? *Journal of Neuroimmunology.* 2005;158(1-2):106-11.
- 111 El-Awady H, El-Wakkad A, Saleh M, Muhammad S, Ghaniema E. Serum melatonin in juvenile rheumatoid arthritis : correlation with disease activity. *Pak J Biol Sci.* 2007;10(9):1471-6.
- 112 MacDonald I, Huang C, Liu S, Tang C. Reconsidering the role of melatonin in rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2877.
- 113 Maestroni G. The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001;10(3):467-76.
- 114 Farez M, Mascanfroni I, Mendez-Huergo S, Yeste A, Murugaiyan G, Garo L, and al. Melatonin contributes to the seasonality of multiple sclerosis relapses. *Cell.* 2015;162(6):1338-52.
- 115 Damasceno A, Santos Moraes A, Farias A, Damasceno B, Dos Santos L, Cendes F. Disruption of melatonin circadian rhythm production is related to multiple sclerosis severity : a preliminary study. *Journal of the neurological Sciences.* 2015;353(1-2):166-8.
- 116 Chen S, Huang S, Chen J, Wang K, Yang Y, Liu P, and al. Melatonin enhances interleukin-10 expression and suppresses chemotaxis to inhibit inflammation in situ and reduce the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *International Immunopharmacology.* 2016;31:169-77.
- 117 Munoz-Jurado A, Escribano B, Caballero-Villarraso J, Galvan A, Agüera E, Santamaria A, Tunez I. Melatonin and multiple sclerosis : antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulator mechanism of action. *Inflammopharmacology.* 2022;30(5):1569-96.
- 118 Alvarez A, Lardone P, Alvarez Sanchez N, Cruz Chamorro I, Santos Sanchez G, Ponce Espana E, and al. Melatonin synergistically potentiates the effect of methylprednisolone on the reduction of neuroinflammation in the experimental

- autoimmune encephalomyelitis (EAE) mouse model of multiple sclerosis. *IBR Neuroscience Reports*. 2023;15(1):S266.
- 119 Ortiz G, Briones-Torres A, Benitez-King G, Gonzalez-Ortiz L, Palacios-Magana C, Pacheco-Moises F. Beneficial effect of melatonin alone or in combination with glatiramer acetate and interferon  $\beta$ -1b on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Molecules*. 2022;27(13):4217.
- 120 Lyssenko V, Nagorny C, Erdos M, Wierup N, Jonsson A, Spegel P, and al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nature Genetics*. 2009;41(1):82-8.
- 121 Garaulet M, Gomez-Abellan P, Rubio-Sastre P, Madrid J, Saxena R, Scheer F. Common type 2 diabetes risk variant in MTNR1B worsens the deleterious effect of melatonin on glucose tolerance in humans. *Metabolism*. 2015;64(12):1650-7.
- 122 Tuomi T, Nagorny C, Singh P, Bennet H, Yu Q, Alenkvist I, and al. Increased melatonin signaling is a risk factor for type 2 diabetes. *Cell Metabolism*. 2016;23(6):1067-77.
- 123 Bonnefond A, Froguel P. The case for too little melatonin signalling in increased diabetes risk. *Diabetologia*. 2017;60(5):823-5.
- 124 Patel R, Rathwa N, Palit S, Ramachandran A, Begum R. Association of melatonin & *MTNR1B* variants with type 2 diabetes in Gujarat population. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;103:429-34.
- 125 Saki N, Sarhangi N, Afshari M, Bandarian F, Meybodi H, Hasanzad M. MTNR1B common genetic variant is associated with type 2 diabetes mellitus risk. *Gene Reports*. 2020;20:100695.
- 126 Patel R, Parmar N, Palit S, Rathwa N, Ramachandran A, Begum R. Diabetes mellitus and melatonin : where are we ? *Biochimie*. 2022;202:2-14.
- 127 Li Y, Wang H, Zhang Y. *Melatonin receptor 1B* gene rs10830963 C/G polymorphism associated with type 2 diabetes mellitus : an updated meta-analysis of 13,752 participants. *Heliyon*. 2022;8(11):E11786.
- 128 Rönn T, Wen J, Yang Z, Lu B, Du Y, Groop L, and al. A common variant in MTNR1B, encoding melatonin receptor 1B, is associated with type 2 diabetes and fasting plasma glucose in Han Chinese individuals. *Diabetologia*. 2009;52(5):830-3.
- 129 Faure S. Les incrélines. *Actualités pharmaceutiques*. 2017;56(571):13-7.
- 130 Papagiannidou E, Skene D, Ioannides C. Potential drug interactions with melatonin. *Physiology and Behavior*. 2014;131:17-24.
- 131 Sajith S, Clarke D. Melatonin and sleep disorders associated with intellectual disability : a clinical review. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2007;51(1):2-13.

- 132 [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr) (consulté le 17 avril 2024)
- 133 [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr), Conduite automobile : actualisation de la liste des médicaments à risque de somnolence. Article du 23 mars 2017. (consulté le 18 avril 2024)
- 134 Bordet R. Système mélatoninergique, rythmes biologiques et troubles de l'humeur. *L'encéphale*. 2006;32:802-9.
- 135 Kholghi G, Eskandari M, Shokouhi Qare Saadlou M, Zarrindast M, Vaseghi S. Night shift hormone : how does melatonin affect depression ? *Physiology & Behavior*. 2022;252:113835.
- 136 Wang Y, Jiang Y, Zou M, Liu J, Zhao H, Wang Y. Antidepressant actions of melatonin and melatonin receptor agonist : focus on pathophysiology and treatment. *Behavioural Brain Research*. 2022;420:113724.
- 137 Hansen M, Danielsen A, Hageman I, Rosenberg J, Gögenur I. The therapeutic or prophylactic effect of exogenous melatonin against depression and depressive symptoms : a systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24(11):1719-28.
- 138 Lewy A, Bauer V, Cutler N, Sack R. Melatonin treatment of winter depression : a pilot study. *Psychiatry research*. 1998;77(1):57-61.
- 139 Serfaty M, Osborne D, Buszewicz M, Blizard R, Raven P. A randomized double-blind placebo-controlled trial of treatment as usual plus exogenous slow-release melatonin (6 mg) or placebo for sleep disturbance and depressed mood. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25:132-42.
- 140 Hickie I, Rogers N. Novel melatonin-based therapies : potential advances in the treatment of major depression. *The Lancet*. 2011;378(9791):621-31.
- 141 Quera-Salva M, Hartley S, Barbot F, Alvarez J, Lofaso F, Guilleminault C. Circadian rhythms, melatonin and depression. *Curr Pharm Des*. 2011;17(15):1459-70.
- 142 Shokri-Mashhadi N, Darand M, Rouhani M, Yahay M, Feltham B, Saraf-Bank S. Effects of melatonin supplementation on BDNF concentrations and depression : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Behavioural Brain Research*. 2023;436:114083.
- 143 Demirhan Kayacik A, Ilcioglu K. Effects of melatonin intake on depression and anxiety in postmenopausal women : a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Womens Ment Health*. 2024;27(2):265-73.
- 144 Rahman S, Kayumov L, Shapiro C. Antidepressant action of melatonin in the treatment of delayed sleep phase syndrome. *Sleep Medicine*. 2010;11(2):131-6.
- 145 Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin : a new clinical approach. *Arch Intern Med*. 1999;159(20):2456-60.

- 146 Garzon C, Guerrero J, Aramburu O, Guzman T. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aging Clin Exp Res.* 2009;21(1):38-42.
- 147 Kunz D, Bineau S, Maman K, Milea D, Toumi M. Benzodiazepine discontinuation with prolonged-release melatonin : hints from a German longitudinal prescription database. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2012;13(1):9-16.
- 148 Hajak G, Lemme K, Zisapel N. Lasting treatment effects in a postmarketing surveillance study of prolonged-release melatonin. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30(1):36-42.
- 149 Chung S, Youn S, Park B, Lee S, Kim C. The effectiveness of prolonged-release melatonin in primary insomnia patients with a regular sleep-wake cycle. *Sleep Med Res.* 2016;7(1):16-20.
- 150 Vecchierini M, Kilic-Huck U, Quera-Salva M. La mélatonine (MEL) et son utilisation dans les pathologies neurologiques et l'insomnie : recommandations de la Société française de recherche et de médecine du sommeil (SFRMS). *Médecine du sommeil.* 2021;18:70-89.
- 151 Geoffroy P, Micoulaud Franchi J, Lopez R, Schroder C. Republication de : Utilisation de la mélatonine dans les troubles psychiatriques chez l'adulte : recommandations d'experts de la Société française de recherche et de médecine du sommeil (SFRMS). *Médecine du sommeil.* 2020;17:195-209.
- 152 [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr), article : insomnie de l'adulte. Mis à jour le 19 mars 2024. (consulté le 4 mai 2024)
- 153 Simon E, Afif A, M'Baye M, Mertens P. Anatomy of the pineal region applied to its surgical approach. *Neurochirurgie.* 2015;61(2-3):70-6.
- 154 Harisha K, Arava S, Singh S, Pariplavi M. A morphological study of human pineal gland in post-mortem cases. *Morphologie.* 2023;107(357):193-8.
- 155 Zaccagna F, Brown F, Allinson K, Devadass A, Kapadia A, Massoud T, Matys T. In and around the pineal gland : a neuroimaging review. *Clinical Radiology.* 2022;77(2):e107-19.
- 156 Pereira J, Pradella Hallinan M, Cardoso Alves R. Secondary to excessive melatonin synthesis, the consumption of tryptophan from outside the blood-brain barrier and melatonin over-signaling in the pars tuberalis may be central to the pathophysiology of winter depression. *Medical Hypotheses.* 2017;98:69-75.
- 157 ANSM. Préparations à base de mélatonine. Recommandations. 2018.
- 158 [www.lemoniteurdespharmacies.fr](http://www.lemoniteurdespharmacies.fr), Drouadaine A. Mélatonine : l'assurance maladie réprecise les conditions de prise en charge. Publié le 19 février 2018. (consulté le 7 mai 2024)

159 L'Assurance Maladie des Hauts-de-Seine. Mélatonine : les conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie. 2018.

160 ANSM. Comité scientifique permanent « Pédiatrie ». Compte-rendu de la séance du 30 mai 2022.



Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom : VITOUX**  
**Prénom : Peter**

**Titre de la thèse : De la mélatonine endogène aux médicaments et compléments alimentaires à base de mélatonine : rapport bénéfices/risques dans les troubles du sommeil.**

**Mots-clés : mélatonine, compléments alimentaires, médicaments, sommeil, rythme veille-sommeil, mises en garde, précautions d'emploi, recommandations.**

---

**Résumé :** La mélatonine est une neurohormone produite par la glande pinéale. Dénommée à tort « hormone du sommeil », il s'agit en réalité de « l'hormone de l'obscurité » puisque quelle que soit l'espèce, sa synthèse et sa sécrétion s'effectuent à la période nocturne selon un rythme circadien. Elle définit la nuit biologique et renseigne l'organisme sur la position de l'alternance jour/nuit pour le mettre en phase avec l'environnement et pour ainsi adapter au mieux les grandes fonctions physiologiques de l'organisme. Chez l'Homme, elle va agir sur le sommeil et le rythme veille-sommeil par un double effet, l'effet chronobiotique d'une part et l'effet soporifique d'autre part. Les conditions de « vie moderne » actuelles et le vieillissement de la population font que les pathologies affectant le sommeil sont de plus en plus fréquentes avec en première position l'insomnie. Face à cela, depuis quelques années, des compléments alimentaires à base de mélatonine sont apparus sur le marché en étant disponibles librement à la vente et connaissent un certain succès populaire pour soulager les troubles du sommeil. Leur vente n'est pas réservée à la distribution pharmaceutique faisant potentiellement qu'elle puisse se faire sans supervision par un professionnel de santé. En février 2018, l'ANSES a émis des recommandations quant à l'utilisation des compléments alimentaires contenant de la mélatonine du fait de l'existence de populations et de situations à risques. En effet, de par son effet pléiotrope, la mélatonine ne va pas agir uniquement sur le sommeil d'un individu mais elle va avoir des répercussions sur de nombreuses autres fonctions de l'organisme, soit de manière bénéfique, soit de manière potentiellement néfaste faisant qu'elle ne puisse pas être utilisée universellement par tout le monde. Le pharmacien constitue alors le seul garant d'une délivrance effectuée avec un maximum de sécurité.

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur HENNEBELLE Thierry**, Professeur des Universités en Pharmacognosie, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille.

**Directeur de thèse : Monsieur DINE Thierry**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier en Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille.

**Membre extérieur : Monsieur LEMAITRE Sébastien**, Pharmacien adjoint en officine à Douchy-les-Mines (59).