



HAL
open science

Mélatonine et associations

Charlaine Cazeaud

► **To cite this version:**

| Charlaine Cazeaud. Mélatonine et associations. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02414128

HAL Id: dumas-02414128

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02414128v1>

Submitted on 16 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 21 octobre 2019
Par
Charlaine CAZEAUD

MÉLATONINE ET ASSOCIATIONS

Directeur de thèse :

Mme Élodie LAFARGE

Jury :

Président : **Mme Brigitte VENNAT** Professeur et Doyen
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Élodie LAFARGE** Maître de Conférences associés
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Muriel BARAUT Pharmacien d'officine
Exerçant à Pougues - Les - Eaux

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 octobre 2019

Par

Charlaine CAZEAUD

MÉLATONINE ET ASSOCIATIONS

Directeur de thèse :

Mme Élodie LAFARGE

Jury :

Président : **Mme Brigitte VENNAT** Professeur et Doyen
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Élodie LAFARGE** Maître de Conférences associés
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Muriel BARAUT Pharmacien d'officine
Exerçant à Pougues - Les - Eaux

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse,

*Mme Élodie LAFARGE,
Maître de Conférences associés à la faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand.*

*Je vous remercie,
Pour m'avoir suivi étapes après étapes au cours de la rédaction de cette thèse,
Pour vos conseils, vos corrections, votre disponibilité et votre sympathie,
Pour votre enseignement et votre présence tout au long de mon cursus,
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive
reconnaissance.*

À ma présidente de jury,

*Mme Brigitte VENNAT,
Doyen et professeur à la faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand.*

*Je vous remercie,
Pour m'avoir fait l'honneur et le plaisir d'accepter de présider cette thèse,
Pour avoir relu avec attention mon travail,
Pour votre enseignement et votre présence tout au long de mon cursus,
Veuillez croire en mon profond respect et ma sincère gratitude.*

À ma famille Baraut,

*Les quelques mots ne représenteront jamais assez toutes mes pensées mais je vous remercie,
Pour m'avoir soutenue tout au long de mon parcours,
Pour avoir toujours été présents à mes côtés,
Pour tout ce que vous m'avez apportée et tout ce que vous m'apportez au quotidien,
Merci infiniment pour tout.*

À Pierre-Adrien,

*Tout simplement merci du fond du cœur,
Pour être présent chaque jour à mes côtés,
Pour me faire rire et m'encourager au quotidien,
Pour m'avoir soutenue, conseillée et supportée tout au long de cette thèse,
Pour tous ces moments passés, présents et tous ceux à venir.*

À ma famille paternelle,

*Infiniment merci,
Pour avoir toujours été présents à mes côtés,
Pour m'avoir soutenue, encouragée tout au long de ces années,
Pour avoir toujours cru en moi.*

À mon Papounet,

*Tout simplement merci,
Pour avoir cru en moi à chaque instant,
Pour cette relation qui nous lie tant.*

**À ma famille maternelle,
À ma maman, À ma petite sœur,**

*Merci,
Pour avoir pensé à moi tout au long de ce parcours,
Pour les moments passés ensembles et ceux à venir.*

À ma famille Faranton,

*Tout simplement merci,
Pour m'avoir toujours accueillie à bras ouverts,
Pour m'avoir soutenue tout au long de ce parcours,
Je penserai toujours à vous.*

À ma Sandra,

*Merci,
Pour avoir rendu ce chemin tellement facile,
Pour nos révisions qui me manqueront tant,
Pour ta présence à mes côtés au quotidien,
Pour cette amitié qui nous accompagnera toujours.*

**À tous mes amis,
Plus particulièrement à ma Charlotte, Sybille, Florence...**

*Merci Merci Merci,
Pour tous ces moments passés ensemble,
Pour tous ces instants de vie, de rire et de bonheur,
Pour notre si belle amitié..*

À l'équipe de la Pharmacie de Cosne d'Allier,

*Merci,
Pour toutes les choses que vous m'avez transmises,
Pour m'avoir donné le goût et la passion de la pharmacie,
Je ferai de mon mieux pour toujours y croire.*

À l'équipe de la Pharmacie Langevin,

*Merci,
Pour m'avoir si bien accueillie dès le début,
Pour cette si belle aventure qui nous attend.*

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	13
I. Première partie : La mélatonine	14
I.1. Origine et biosynthèse	14
I.1.1. <i>Origine</i>	15
I.1.2. <i>Biosynthèse et structure chimique</i>	18
I.2. Métabolisme de la mélatonine	20
I.3. Variations de la sécrétion de la mélatonine	22
I.3.1. <i>Régulation de la sécrétion par la lumière : axe rétino- hypothalamo- hypophysaire</i>	22
I.3.2. <i>Régulation de la sécrétion par l'alimentation</i>	25
I.3.3. <i>Régulation de la sécrétion par des variations physiologiques</i>	26
I.3.4. <i>Régulation de la sécrétion par les médicaments et les substances psychoactives</i>	28
I.4. Profil plasmatique de la mélatonine	29
I.5. Mécanismes d'action	30
I.5.1. <i>Structure des récepteurs de la mélatonine</i>	31
I.5.2. <i>Signalisation des récepteurs à la mélatonine</i>	32
I.5.3. <i>Localisation des récepteurs</i>	34
I.5.4. <i>Régulation des récepteurs</i>	34
I.6. Propriétés physiologiques de la mélatonine	35
I.6.1. <i>Mélatonine et synchronisation endogène</i>	36
I.6.2. <i>Mélatonine et température corporelle</i>	36
I.6.3. <i>Mélatonine et reproduction</i>	38
I.6.4. <i>Mélatonine, système immunitaire et cancer</i>	38
I.6.5. <i>Mélatonine et activité anti-oxydante</i>	40
I.6.6. <i>Mélatonine et agrégation plaquettaire</i>	41
I.6.7. <i>Mélatonine et système cardio-vasculaire</i>	41
I.6.8. <i>Mélatonine et désynchronisation</i>	42
I.6.9. <i>Mélatonine et migraine</i>	43
I.6.10. <i>Mélatonine et troubles bipolaires</i>	44
CONCLUSION DE LA PARTIE I	45
II. Deuxième partie : Sommeil et mélatonine	46
II.1. Physiologie du sommeil	46

II.1.1.	<i>Structure du sommeil</i>	46
II.1.2.	<i>Les stades du sommeil</i>	50
II.1.3.	<i>Les systèmes de régulation du sommeil</i>	58
II.2.	Les troubles du sommeil	64
II.2.1.	<i>Insomnies</i>	65
II.2.2.	<i>Troubles circadiens du sommeil</i>	70
II.3.	Rôles de la mélatonine endogène et exogène sur le cycle du sommeil et potentielles applications thérapeutiques.	77
II.3.1.	<i>Un synchroniseur endogène chez l'Homme</i>	77
II.3.2.	<i>Effet chronobiotique</i>	78
II.3.3.	<i>Un effet hypnotique ?</i>	81
CONCLUSION DE LA PARTIE II		83

III. Troisième partie: Spécialités à base de mélatonine et associations 85

III.1.	Statut réglementaire et allégations	85
III.1.1.	<i>En France</i>	85
III.1.2.	<i>A l'étranger</i>	87
III.2.	Le CIRCADIN : unique médicament à base de mélatonine	88
III.2.1.	<i>Définition</i>	88
III.2.2.	<i>Indications, posologie et prise en charge</i>	89
III.3.	Liste des spécialités officinales à base de mélatonine	90
III.4.	CA à base de mélatonine et de plantes officinales	98
III.4.1.	<i>Généralités</i>	98
III.4.2.	<i>Phytothérapie de la sphère apaisante, anxiolytique</i>	101
III.4.3.	<i>Phytothérapie de la sphère adaptogène</i>	103
III.5.	CA à base de mélatonine, de vitamines et de minéraux	104
III.5.1.	<i>Généralités</i>	104
III.5.2.	<i>Liste des Vitamines et Minéraux</i>	106
III.5.3.	<i>Listes des autres substances à but nutritionnel ou physiologique, présentes en association avec la mélatonine dans les CA</i>	107
III.6.	Conseiller des CA à base de mélatonine au comptoir	109
III.7.	Actualités médiatiques et polémiques : vers un meilleur encadrement des spécialités à base de mélatonine ?	114

CONCLUSION GÉNÉRALE	116
----------------------------------	------------

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	118
--	------------

ANNEXES	123
----------------------	------------

SERMENT DE GALIEN	124
--------------------------------	------------

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

TABLEAUX

<u>Tableau I</u> : Les principaux CA à base de mélatonine	91
<u>Tableau II</u> : Plantes de la sphère apaisante, sédative et anxiolytique	101
<u>Tableau III</u> : Plantes de la sphère adaptogène	103
<u>Tableau IV</u> : Liste des vitamines et minéraux	106
<u>Tableau V</u> : Liste des autres substances à but nutritionnel ou physiologique	108

FIGURES

<u>Figure 1</u> : Face médiale de l'hémisphère cérébral (1)	17
<u>Figure 2</u> : Vue postéro-latérale du tronc cérébral (2)	17
<u>Figure 3</u> : Biosynthèse de la mélatonine (3)	19
<u>Figure 4</u> : Métabolisme de la mélatonine (4)	21
<u>Figure 5</u> : Représentation schématique de la biosynthèse de la mélatonine et de son contrôle (5)	24
<u>Figure 6</u> : Représentation de la concentration plasmatique de mélatonine en fonction de l'âge (6)	27
<u>Figure 7</u> : Représentation schématique d'un récepteur couplé aux protéines G (7)	31
<u>Figure 8</u> : Représentation des voies de signalisation couplées aux MT1 et MT2 (7)	33
<u>Figure 9</u> : Liens entre température corporelle et mélatonine (8)	37
<u>Figure 10</u> : Position des électrodes lors d'un enregistrement polysomnographique (9)	47
<u>Figure 11</u> : Évolution du sommeil en fonction de l'âge (10)	48

Figure 12 : Hypnogramme normal avec succession des cycles successifs (11)	49
Figure 13 : Exemple d'un enregistrement polysomnographique (20)	49
Figure 14 : Les ondes cérébrales (12)	50
Figure 15 : Représentation du stade I (12)	52
Figure 16 : Représentation du stade II (12)	54
Figure 17 : Représentation des stades III et IV (12)	55
Figure 18 : Représentation du stade V (12)	56
Figure 19 : Caractéristiques des différents stades du sommeil (13)	57
Figure 20 : Caractéristiques physiologiques pendant le cycle du sommeil (13)	57
Figure 21 : Régulation circadien du sommeil à deux oscillateurs (14)	61
Figure 22 : Régulation du sommeil normal par deux processus (homéostasique et circadien) (14)	62
Figure 23 : Processus de régulation des états de vigilance (14)	63
Figure 24 : Classification Internationale des pathologies du sommeil, 2005 (13)	64
Figure 25 : Représentation de l'importance des facteurs selon la sévérité de l'insomnie (15)	66
Figure 26 : Hypnogramme d'un sommeil de nuit et de jour d'un travailleur posté (16)	72
Figure 27 : Représentation des effets d'un vol Trans-méridien sur la relation sommeil/rythme circadien de la température (16)	74
Figure 28 : Représentation des troubles du rythme circadien V/S dus à un échappement pathologique de ce rythme à l'influence des synchroniseurs de l'environnement (16)	76
Figure 29 : Représentation de l'impact d'une administration exogène de mélatonine sur sa sécrétion endogène (17)	79
Figure 30 : Principe de reconnaissance mutuelle (18)	100
Figure 31 : Arbre décisionnel dans le choix d'un CA à base de mélatonine	113

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AA : Acide aminé

AC : Adénylate cyclase

Ag : Antigène

AMPc : Acide Adénosine Mono-phosphate Cyclique

AS : Apport Suffisant

ATP : Acide adénosine triphosphate

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BKCa : Canaux potassiques (K⁺) activés par le calcium (Ca²⁺)

BNM : Besoin Nutritionnel Moyen

CA : Complément Alimentaire

CAP : Cycling Alternating pattern

CYP 1A2 : Cytochrome 1A2

CYP 450 : Cytochrome P450

CRE: C-AMP Response Element

CREB: CRE binding protein.

DAG : Diacylglycérol

EEG : Électroencéphalogramme

EMG : Électromyogramme

ERK ½: « Extracellular signal regulated protein kinase »

Gi/o-Gq : Protéines G de type Gi/Go ou Gq/11

GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

GMPc : Guanosine mono-phosphate cyclique

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone

GPCRs : Superfamille des récepteurs couplés aux protéines G

GTP : Guanosine triphosphate

HIOMT : Hydroxyindole-O-méthyltransférase

IC : Calcium intracellulaire

IP3 : Inositol tri-phosphate

Kir3 : Canaux potassiques de type Kir 3

LH : Luteinizing Hormone

LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

MEK ½ : Protéine kinase dépendante des facteurs mitogènes et activant les MAP kinases

MSH : Melanocyte stimulating hormone

NAD+ : Nicotinamide adénine dinucléotide

NADP+ : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NAT : N-acétyltransférase ou 5-HT N-acétylase

NE : Norépinephrine

NK : Natural Killer

NSC : Noyau supra-chiasmatique

PGF2α : Prostaglandine de type F2α

PKA : Protéine kinase A dépendante de l'AMPc

PKC : Protéine kinase C dépendante du calcium et/ou du DAG

PLC : Phospholipase C

RL : Radicaux libres

RNP : Référence nutritionnelle pour la population

TB : Trouble bipolaire

SNC : Système nerveux central

VGCC : Canaux calciques voltage - dépendant

Introduction

A l'heure où **30 à 40 %** des français sont confrontés à l'insomnie à un moment ou à un autre au cours de leur vie (19), les solutions thérapeutiques pour y remédier deviennent de plus en plus nombreuses.

C'est pourquoi le marché des compléments alimentaires à base de mélatonine est en pleine expansion au sein des officines. En effet le secteur «sommeil, stress, humeur» se place parmi les 3 secteurs qui dominent les ventes de compléments alimentaires en pharmacie (20).

De récentes études épidémiologiques ont mis en évidence la présence de multiples pathologies chez des individus souffrant d'une altération de la sécrétion de mélatonine souvent due à une modification du rythme lumière/obscurité. Parmi les diverses pathologies on peut citer des troubles hormonaux, des troubles du sommeil, de la dépression, des troubles de la prise alimentaire et prise de poids, ou encore des troubles cardiaques et digestifs. De nombreuses études ont montré que la prise de mélatonine le soir, à un moment bien déterminé, permet de corriger certains de ces troubles.

Il existe aujourd'hui de très nombreuses références à base de mélatonine, mais alors, comment savoir quelle spécialité est la plus appropriée pour tel ou tel patient ? Quels critères pouvons-nous retenir afin d'orienter notre choix ? Quels conseils associés pouvons-nous donner afin d'apporter la réponse la plus adaptée à nos patients ?

Cette thèse a pour but d'aider l'équipe officinale à faire le point sur les caractéristiques des spécialités à base de mélatonine que l'on trouve en pharmacie afin de les conseiller au mieux aux patients.

I. PREMIÈRE PARTIE : LA MÉLATONINE

I.1. Origine et biosynthèse :

I.1.1. Origine

La mélatonine est une hormone synthétisée et sécrétée par la glande pinéale (aussi appelée épiphyse), elle fait donc partie du corps humain depuis toujours. Néanmoins, il faudra attendre 1958 pour que son nom fasse son entrée dans le monde scientifique.

C'est en 1958 qu'Aaron Bunsen Lerner publie dans le « Journal of the American Chemical Society » sa découverte fortuite. Aaron Bunsen Lerner était un dermatologue exerçant à Yale University (Etats-Unis) et avait pour objet principal d'étude le Vitiligo, une maladie induisant une dépigmentation de la peau. Il comptait déjà parmi ces découvertes celle de la MSH, hormone stimulant les mélanocytes et qui entraîne un brunissement de la peau. Selon lui, le vitiligo serait due à une sécrétion anormale d'une hormone. Son affirmation partait d'un article datant de 1917 qui précisait que l'épiphyse pouvait sécréter une hormone qui blanchirait la peau. Les auteurs de cet article avaient observé un éclaircissement de têtards sur lesquels ils avaient pulvérisé des extraits de glandes pinéales de bovins. Voici le point départ des nouvelles recherches d'A.B. Lerner qui, à partir de 1953, espéra découvrir l'hormone dont la sécrétion serait responsable de cet éclaircissement de la peau.

Quatre ans plus tard, en 1958, A.B. Lerner mis au point la synthèse de la **N-acétyl-5-méthoxy-tryptamine** qu'il appela aussi la **mélatonine**. C'est en 1960 qu'il décida d'injecter à forte dose cette hormone à des patients atteints de dermatoses. Mais contre toute attente, les patients n'ont subis aucune dépigmentation mais ont simplement ressentis une forte somnolence.

Ce fut donc grâce à une découverte fortuite que le premier effet de la mélatonine fut mis à jour. (21)

La mélatonine peut donc avoir une origine animale mais elle peut également être issue du végétal sous la forme de phytomélatonine. Néanmoins, l'ingestion de plante entraîne un apport trop faible et donc une augmentation non significative des concentrations sanguines. De plus la structure chimique de la mélatonine est assez simple d'où le fait que les chercheurs et les industriels privilégieront et privilégient la synthèse chimique plutôt que l'extraction végétale ou animale pour la suite. (22)

I.1.2. Biosynthèse et structure chimique :

- **Lieu de synthèse**

Un seul organe est responsable de la production sanguine de mélatonine. Il s'agit de la glande pinéale qui, à partir du tryptophane, va produire de la mélatonine. Ce tryptophane est capté directement dans le sang puisque la glande pinéale est située en dehors de la BHE (barrière hémato-encéphalique).

La glande pinéale, ou épiphyse, peut être de forme conique, ovoïde ou en forme de pin d'où son nom. Elle mesure entre 6 et 12 mm de longueur, 4 à 5 mm de largeur et 2 à 3 mm d'épaisseur. Elle pèse environs 100 mg chez l'homme. Elle se situe dans le cerveau au niveau du diencephale, sur le toit du troisième ventricule. Elle est à l'extérieure de la BHE. La glande pinéale est avant tout une structure nerveuse reliée au système visuel mais est également très vascularisée par des ramifications artériolaires provenant des artères choroïdiennes postérieures. La vascularisation de cette glande endocrine est caractéristique de celle d'un tissu doté d'une activité sécrétoire intense.

Concernant son anatomie, la glande pinéale se divise en lobules séparés par des cloisons qui contiennent des nerfs et des vaisseaux. Au sein de son parenchyme on distingue deux types de cellules. Les premiers types sont les **pinéaloctes** qui sont des neurones regroupés en amas et en cordons ramifiés et dont le cytoplasme contient des granulations qui renferment des molécules de sérotonine. Les deuxièmes types de cellules sont des **cellules gliales** qui trouvent leur place entre les pinéaloctes et les vaisseaux sanguins.

Concernant son activité sécrétoire, la glande pinéale est la seule responsable de la présence de mélatonine dans le sang. Certaines études l'ont démontrées par la mise en évidence de concentrations sanguines nulles de mélatonine suite à un pinéalome ou à l'exérèse totale de la glande pinéale. Néanmoins la mélatonine peut aussi être synthétisée dans d'autres structures tels que les intestins, rétine, placenta, peau... où elle exercerait une action autocrine ou paracrine. Il faut malgré tout nuancer ces lieux extra-pinéaux puisqu'à ce jour la raison de l'existence de ces lieux secondaires n'est pas encore bien définie. Par exemple, pour ce qui est de la synthèse de mélatonine par la rétine, l'hypothèse actuelle la plus probable serait celle d'une action locale de la mélatonine qui régulerait la photosensibilité rétinienne et qui serait rapidement catabolisée au même endroit d'où l'influence très faible sur la concentration plasmatique en mélatonine.

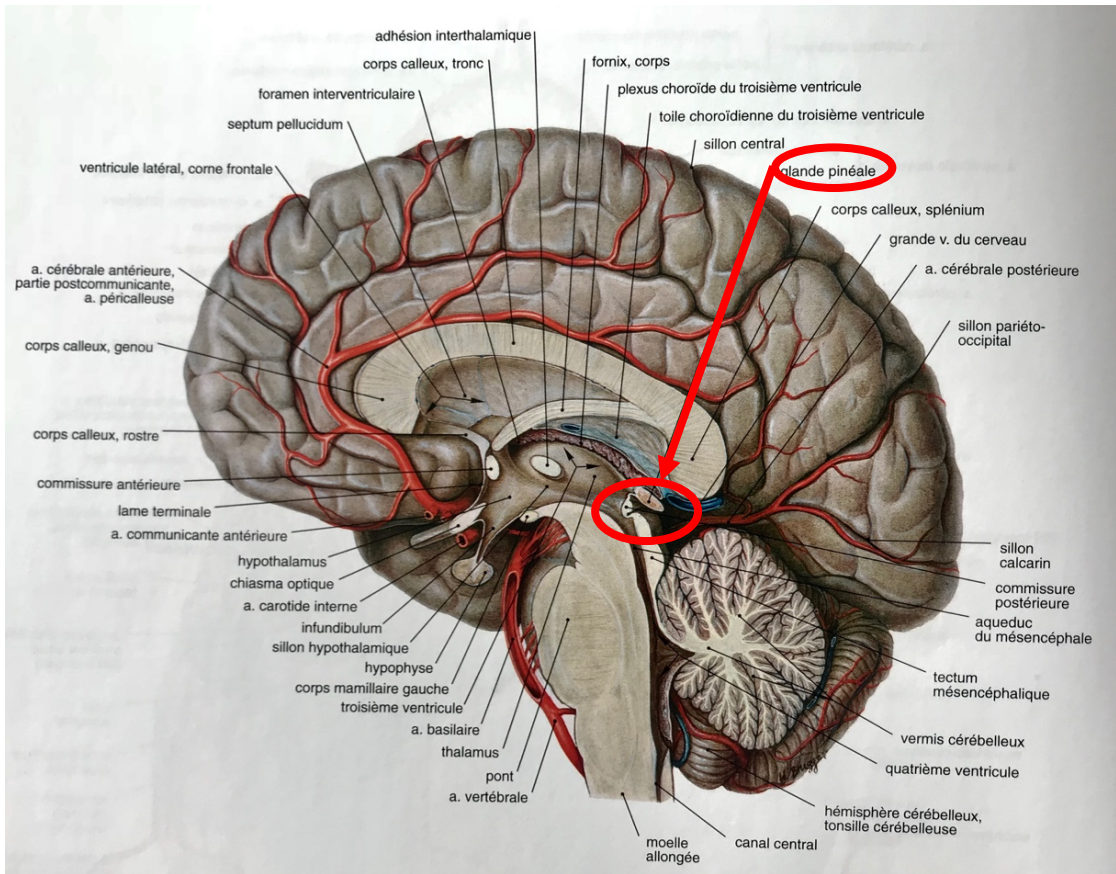


Figure 1 : Face médiale de l'hémisphère cérébral (1)

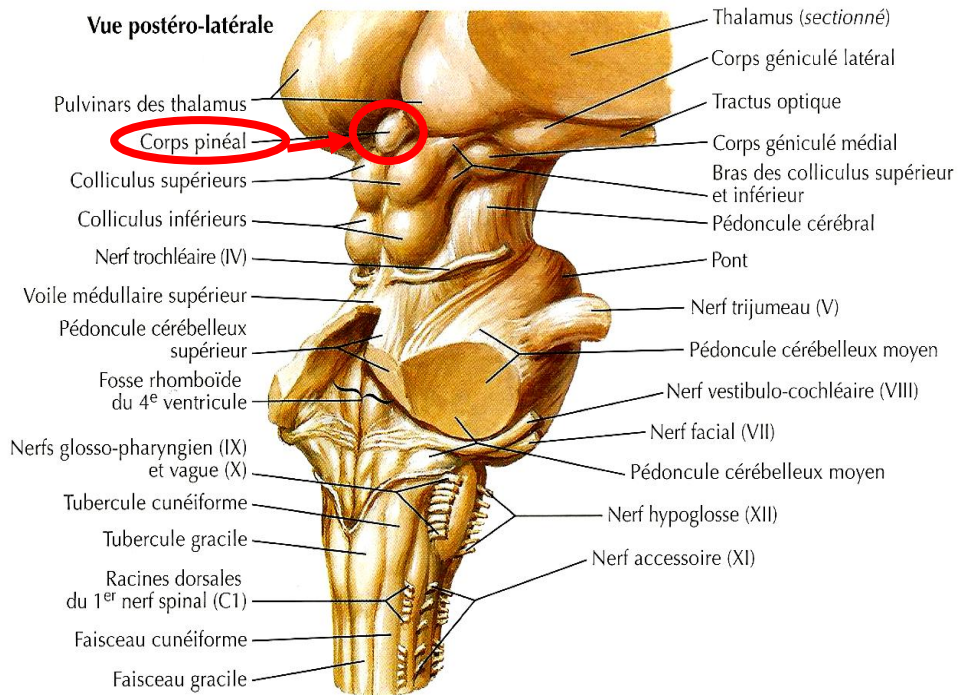


Figure 2 : Vue postéro-latérale du tronc cérébral (2)

- **Biosynthèse de la mélatonine**

La biosynthèse de la mélatonine se compose de différentes étapes.

Dans un premier temps, le tryptophane est converti en 5-Hydroxytryptophane grâce à l'action d'une tryptophane-hydroxylase. Puis ce 5-Hydroxytryptophane va subir une décarboxylation par l'action de la L-aromatique amino-acide-décarboxylase ce qui entraînera la production de la sérotonine (5-Hydroxytryptamine). Pour aboutir à la production de mélatonine, la sérotonine va subir deux réactions enzymatiques impliquant deux enzymes clés : tout d'abord il y a une N-acétylation par la N-acétyltransférase (NAT ou 5-HT N-acétylase) ce qui donnera la N-acétylsérotonine. La NAT est une enzyme clé permettant de contrôler la vitesse de synthèse de l'hormone. Ensuite il y a un transfert d'un groupement méthyl de la S-adénosylméthionine sur le groupe 5-hydroxy de la N-acétylsérotonine par l'action d'une hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT). (22)(23)

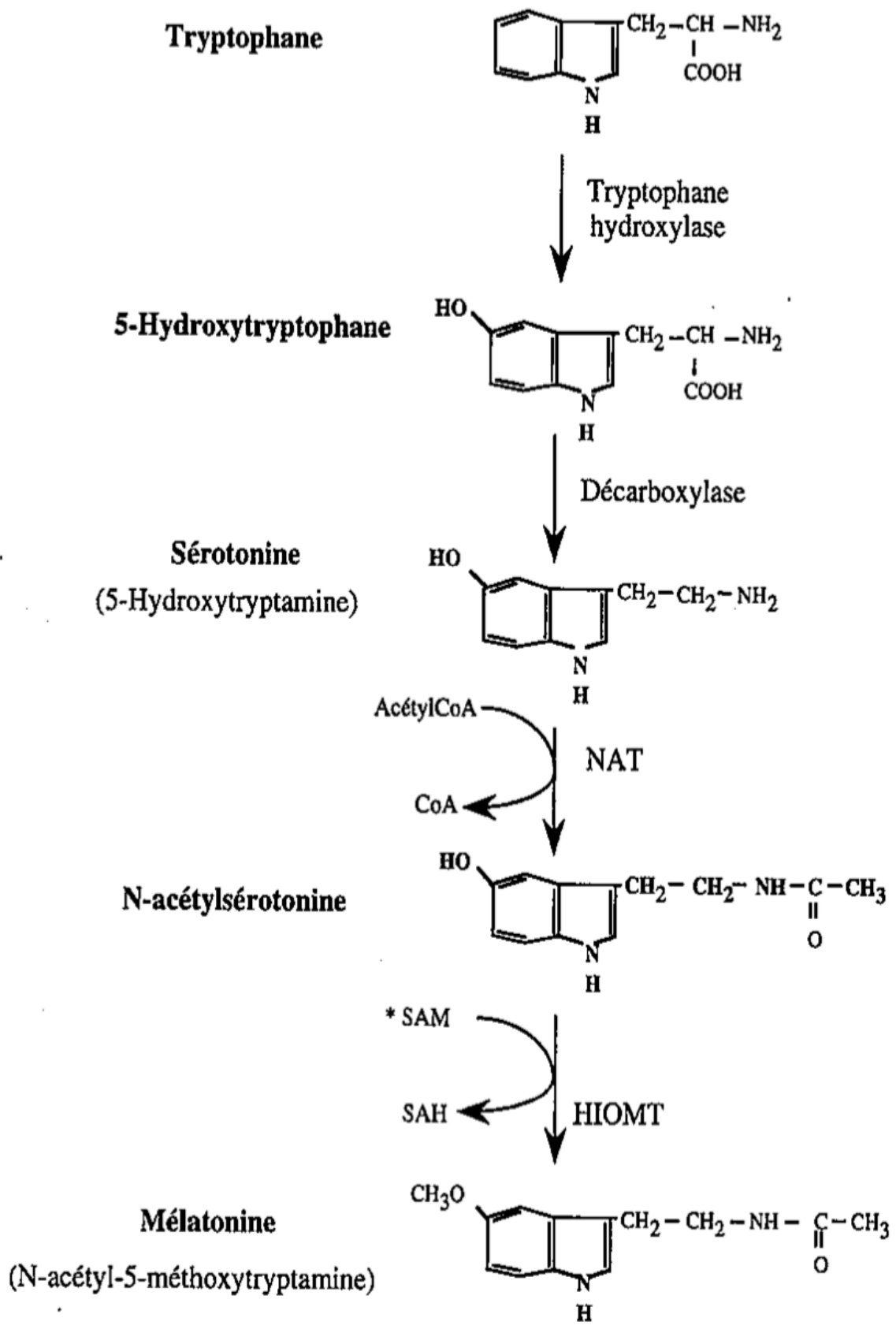


Figure 3 : Biosynthèse de la mélatonine (3)

I.2. Métabolisme de la mélatonine

La demi-vie de la mélatonine est très courte puisqu'elle n'est que de **30 min** en moyenne.

Sa biodisponibilité est faible et hétérogène suite à une administration orale de mélatonine à cause d'un **fort premier passage hépatique**.

La mélatonine circulante est essentiellement catabolisée au niveau du foie mais aussi dans le cerveau.

Au niveau du foie, la mélatonine va subir une hydroxylation majoritaire (80%) dans les hépatocytes en 6-hydroxymélatonine (enzyme à CYP450) dépourvue d'activité biologique par une 6-hydroxylase microsomale, suivie d'une élimination par le rein via une sulfoconjugaison (70 à 80% du catabolisme total) via l'acide sulfurique ou une glucuroconjugaison (5% du catabolisme total) via l'acide glucuronique. Le catabolisme hépatique est assuré de façon préférentielle par le Cyp1A2 qui métabolise aussi de nombreux médicaments ou substances naturelles (tel que le café par exemple), ce qui peut donc modifier la biodisponibilité. Toujours au niveau hépatique, il existe également des voies de désacétylation et de déméthylation. Après désacétylation, la mélatonine est transformée en 5-méthoxytryptamine, puis en acide 5-méthoxyindole acétique après oxydation. La mélatonine peut être déméthylée en N-acétylsérotinine qui peut se conjuguer avec l'acide glucuronique ou sulfurique dans le foie.

Les 20% restants du catabolisme total se font au niveau cérébral par oxydation. Il y a ouverture du noyau pyrrole de la mélatonine aboutissant à la formation de N-acétyl-5-méthoxykinurénamine passant par un intermédiaire N-formylé.

L'élimination de la mélatonine se fait pour 70 % dans les urines et pour 20 % dans les fèces en 24 heures. La voie principale d'élimination est donc urinaire et va aboutir à la formation de divers métabolites présents dans les urines, parmi eux on retrouve la 6-hydroxymélatonine sous forme de sulfate (70-80 %) et de glucuronide (5 %) et les kynurénamines (15 %). D'autres formes d'élimination urinaires sont représentées par la mélatonine elle-même (1 %) et l'acide 5-méthoxyindole acétique (0,5 %). Le 6-sulfatoxymélatonine est le métabolite urinaire principal et il peut être dosé sur la première urine du matin. Il se révélera être un bon index de la sécrétion nocturne de la mélatonine.

(4)

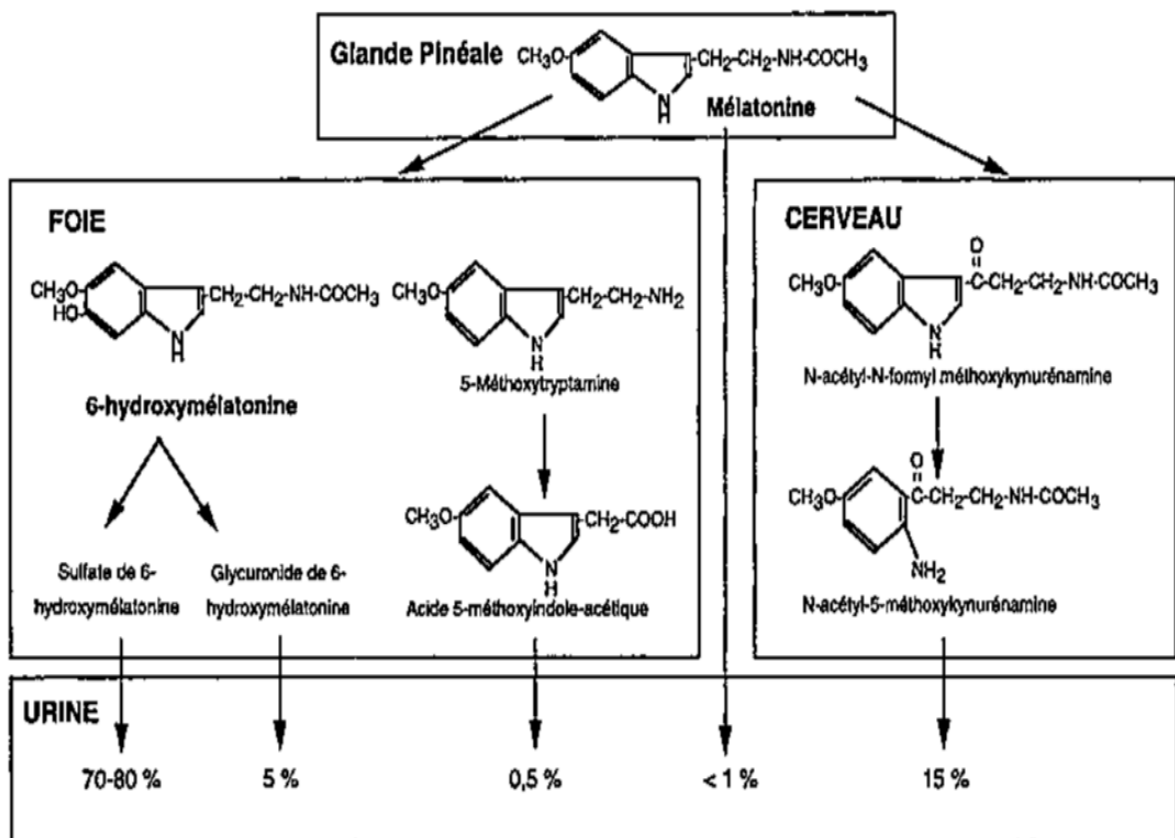


Figure 4 : Métabolisme de la mélatonine (4)

I.3. Variations de la sécrétion de la mélatonine

La sécrétion de la mélatonine est générée par une horloge qui se trouve dans les noyaux supra-chiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus, il s'agit de l'horloge circadienne qui impose à la sécrétion de la mélatonine son rythme circadien.

Ce dernier possède une grande amplitude avec des taux très bas pendant le jour et des taux élevés (jusqu'à 10 fois plus) la nuit. Le pic de sécrétion de la mélatonine se trouve la nuit vers **2-3h du matin**. Cela vaut aussi bien pour des espèces diurnes que nocturnes. Il est également très reproductible de jour en jour pour un même individu, d'où l'importance de la mélatonine en tant que marqueur de la synchronisation circadienne bien qu'il existe des différences importantes entre les individus. (23)

Le concept de base du système circadien est un axe reliant l'œil à la glande pinéale qui sécrète la mélatonine. Les messages apportés à l'œil par la lumière et l'obscurité sont relayés par le système rétino-hypothalamique dont le NSC fait partie. L'ensemble de ce système, et donc le fonctionnement de cette horloge, est contrôlé par des stimuli provenant de l'environnement externe que l'on appelle synchroniseurs ou encore agents donneurs de temps.

I.3.1. Régulation de la sécrétion par la lumière : l'axe rétino-hypothalamo-hypophysaire.

La production de la mélatonine est sous l'étroit contrôle de l'alternance lumière/obscurité qui s'exerce par l'intermédiaire du tractus rétino-hypothalamique. Elle est synthétisée et sécrétée pendant la période d'obscurité. Elle est bloquée par la lumière du jour.

Pour comprendre le rôle clé de la lumière, il faut s'intéresser à celui de la **mélanopsine** qui joue un rôle clé dans la régulation de la sécrétion. Il s'agit d'un pigment contenu dans les cellules ganglionnaires situées à la face interne de la rétine et qui sont responsables de la transmission du message lumineux. La mélanopsine possède un spectre d'absorption de la lumière maximum autour de 480 nm (lumière bleue). Cette longueur d'onde est justement la plus efficace pour bloquer la sécrétion de la mélatonine. Les NSC contrôlent l'épiphyse par l'intermédiaire d'une voie poly-synaptique, cette dernière emprunte le système nerveux central (SNC), le tronc cérébral, la moelle cervicale et thoracique supérieure, puis le système sympathique après connexion au niveau des ganglions cervicaux supérieurs. Ces derniers envoient alors des fibres à terminaison noradrénergique à la glande pinéale.

Les neurones du NSC de l'hypothalamus sont soustraits à l'effet inhibiteur de la lumière, ils libèrent de la norépinephrine (NE) qui va constituer un message neuronal. Ce dernier va induire l'élévation nocturne de la concentration de mélatonine .

En effet, la NE va induire de nombreuses stimulations qui vont aboutir à terme à l'élévation de la mélatonine. La NE va dans un premier temps stimuler les récepteurs β 1-adrénergiques présents dans les pinéaloctes ainsi que les récepteurs α -adrénergiques (mais de façon moins importante). Puis elle va induire la stimulation de l'adénylate cyclase (AC) via des protéines GS (protéines liées aux nucléotides guanines) ce qui entrainera une augmentation intracellulaire d'AMP cyclique suivie d'une libération rapide de mélatonine par l'activation de la NAT. Cette dernière est une réelle enzyme clé de la production de mélatonine puisque qu'elle présente un rythme d'amplitude très grande avec une activité nocturne 50 à 100 fois plus élevée que celle présente le jour. Contrairement à l'HIOMT qui catalyse la dernière étape de la synthèse et qui est très faiblement rythmique .

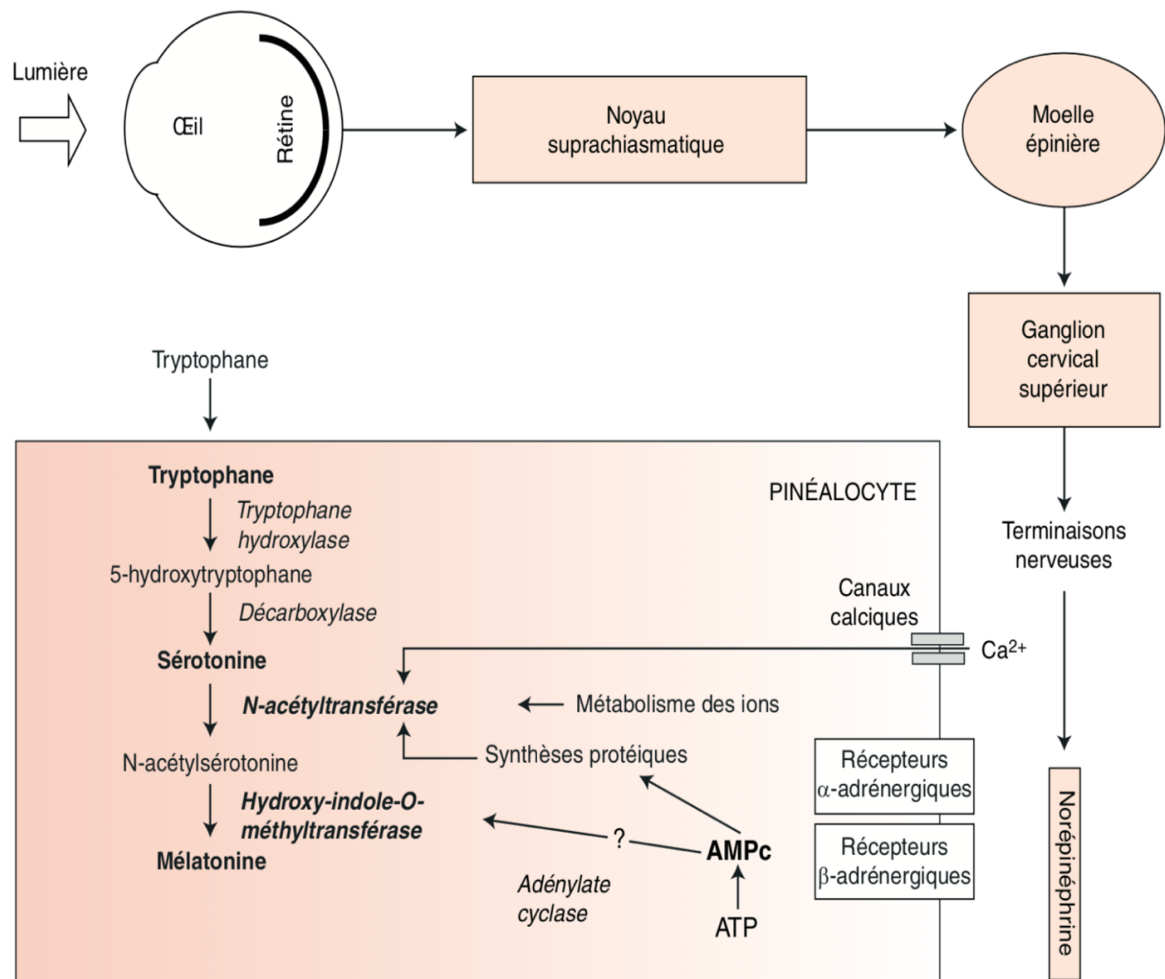


Figure 5 : Représentation schématique de la biosynthèse de la mélatonine et de son contrôle. (5)

Physiologiquement, l'activation des récepteurs β 1-adrénergiques en fin d'après-midi stimule la synthèse hormonale, avec ce pic vers 2-3 heures du matin. Ce dernier peut être mis en évidence via des dosages sanguins ou urinaires répétés sur 24 heures. La sécrétion nocturne de mélatonine persiste plusieurs heures (en moyenne 8 à 10 heures).

La sécrétion de mélatonine étant sensible à la lumière qui la bloque, elle peut être facilement décalée, altérée par notre mode de vie et en particulier par les écrans. En effet, l'exposition à une lumière de faible intensité comme celle générée par un écran d'ordinateur va décaler la sécrétion de mélatonine en soirée, activant ainsi la vigilance et retardant l'endormissement, surtout si la lumière bleue est très présente dans le spectre lumineux

émis par les LED. La sécrétion de mélatonine peut être aussi modifiée par l'exposition à la lumière artificielle si elle est de durée et d'intensité suffisante. (22)(5)

L'action de la lumière agit donc de façon différente sur la sécrétion de la mélatonine en fonction de l'heure d'exposition. Ainsi, si l'exposition a lieu lors du pic de sécrétion nocturne, cela va entraîner une inhibition totale de la sécrétion de mélatonine et ce pendant toute la durée d'exposition. A l'inverse, si l'exposition a lieu le matin, cela aura pour conséquence une *avance de phase*, c'est-à-dire que le pic de sécrétion de la mélatonine sera avancé dans le temps. Autre cas possible, si l'exposition a lieu en fin d'après-midi, dans ce cas il y aura un *retard de phase* signifiant donc que le pic sera retardé par rapport à sa localisation temporelle habituelle. Enfin, s'il y a une absence totale de lumière (lors de l'obscurité), il n'y a plus de synchronisation entre le rythme circadien de mélatonine et l'environnement, il y a donc un *déphasage* avec le cycle extérieur lumière-obscurité c'est ce que l'on appelle aussi le *phénomène de libre-cours*. (23)

Le fait que la sécrétion de mélatonine soit en majorité déterminée par le contrôle β -adrénergique signifie également que lors de l'administration d'antagonistes des récepteurs β -adrénergiques comme le *Propranolol*, sa synthèse sera alors inhibée. Néanmoins l'inverse n'est pas forcément vrai puisque une étude (4) a montré que l'administration d'agonistes β -adrénergiques chez l'homme le matin lorsque les taux sont très bas, ne stimule pas la sécrétion de mélatonine puisque sa sécrétion est quasi inexistante pendant la phase de lumière.

I.3.2. Régulation de la sécrétion par l'alimentation

Comme nous l'avons vu précédemment, la mélatonine a pour précurseur le tryptophane qui est en grande partie apporté par l'alimentation. Il est dans logique de

penser que cette dernière va donc pouvoir influencer la production de la mélatonine. Par conséquent, intéressons-nous d'avantage à lui.

Le **tryptophane** est l'un des acides aminés (AA) le plus impliqué dans le contrôle du comportement alimentaire. Il est à l'origine de la **mélatonine** mais aussi de la **sérotonine**. Il pénètre à travers la BHE via un système de transport facilité de type compétitif pour l'ensemble de tous les AA neutres dont il fait partie. Ce point est essentiel pour comprendre l'impact du type de repas qui augmentera la production de l'un de ses métabolites principaux, la mélatonine. C'est le rapport entre les concentrations plasmatiques en AA neutres et la concentration plasmatique en tryptophane qui va déterminer le flux entrant des AA neutres. Si l'on veut que les productions de sérotonine et mélatonine soient au maximum il faut donc que la concentration de tryptophane soit plus élevée que celle des AA neutres. C'est justement le cas lors de la prise d'un repas riche en glucides et faibles en protéines. Les aliments riches en tryptophane tels que les œufs, le poisson, les légumes secs, les volailles, les tomates par exemple, vont permettre une augmentation de la sécrétion de mélatonine. Il faudra donc favoriser ce type d'aliments le soir si l'on veut avoir un sommeil de bonne qualité comme nous le verrons plus tard au cours de la partie II. (24)

Nous avons donc observé que certains aliments permettent de booster la sécrétion de mélatonine, or ce n'est pas le cas de tous bien évidemment. En effet, parmi les aliments qui auront plutôt tendance à diminuer cette production, on retrouve les aliments riches en protéines et donc en tyrosine (viande rouge, avocat ...) puisqu'ils vont favoriser la synthèse de dopamine au détriment de la sérotonine.

I.3.3. Régulation de la sécrétion par des variations physiologiques

Les concentrations plasmatiques de mélatonine ne sont pas stables au cours d'une vie, bien au contraire. Elles varient au fil du temps puisqu'elles seront élevées pendant la

première enfance puis elles vont diminuer pendant le développement jusqu'à l'âge adulte où elles se stabiliseront quelques années avant de devenir irrégulières et de diminuer année après année. Pour se donner une idée, vers l'âge de 60 ans la production de mélatonine a diminuée de moitié comparé à celle produite à l'âge de 20 ans. (6)

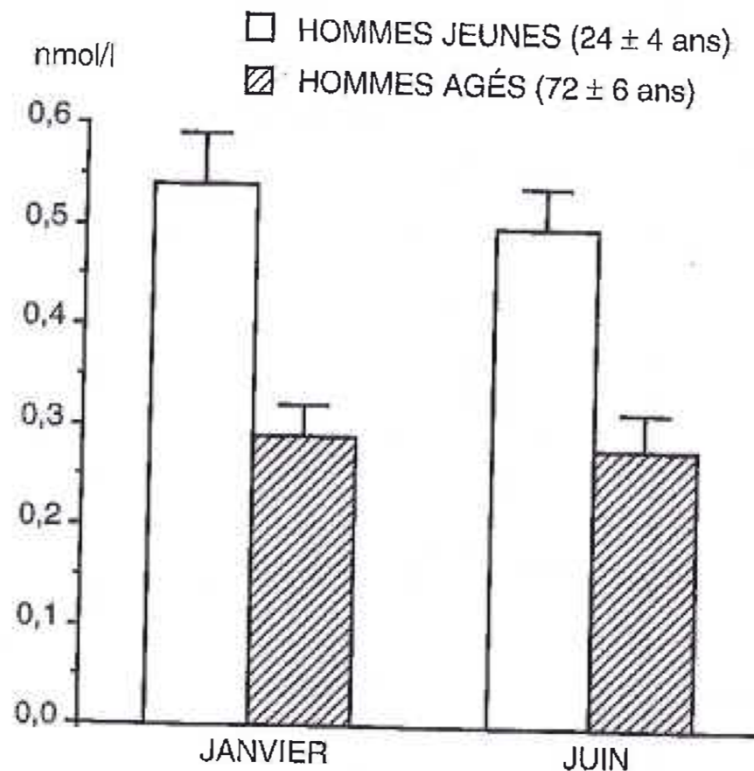


Figure 6 : Représentation de la concentration plasmatique de mélatonine en fonction de l'âge. (6)

Différents mécanismes peuvent être à l'origine de cette diminution, parmi eux on retrouve le fait que plus on vieillit et plus la glande pinéale se détériore et se calcifie avec le temps, qu'il y a une diminution du nombre et/ou de la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques dans la membrane des pinéaloctes et enfin qu'il existe une diminution de l'activité de la NAT qui est, pour rappel, l'enzyme clé de la production de mélatonine. (23)

Ces principales causes ont été confirmées lors d'une récente étude sur le vieillissement de la glande pinéale de la musaraigne qui présente de nombreuses similarités avec celle de l'Homme. Cette étude a permis de révéler qu'avec l'âge, la glande pinéale subit des altérations ultra-structurales qui touchent principalement les pinéaloctes dont le cytoplasme se densifie ainsi que la matrice mitochondriale, il y a aussi une multiplication des corps denses et des corps dits «concrétiques» induisant une raréfaction des produits de sécrétion. Tout ceci définit un processus de ralentissement du métabolisme cellulaire avec l'âge. Ainsi cette étude semble montrer que la diminution de sécrétion de mélatonine avec l'âge est due à un phénomène intrinsèque des pinéaloctes sans en impliquer pour autant leur contrôle nerveux, du moins pour le moment. (25)

I.3.4. Régulation de la sécrétion par les médicaments et les substances psychoactives

La sécrétion de la mélatonine peut aussi être influencée par l'action de certains médicaments qui pourront soit l'augmenter soit l'inhiber.

Parmi les substances stimulant la production on peut y trouver les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou encore les neuroleptiques. Quant à celles qui vont plutôt avoir tendance à la diminuer on peut y trouver les bêtabloquants, les benzodiazépines ou encore les AINS.

I.4. Profil plasmatique de la mélatonine

La demi-vie de la mélatonine est très courte, elle n'est que de 30 min en moyenne.

Concernant le stockage de la mélatonine, il n'a pas lieu dans l'épiphyse et son taux de renouvellement est très rapide. Il s'agit donc bien d'un profil plasmatique hormonal. La sécrétion a lieu de préférence la nuit, atteignant son taux maximal vers 2-3 heures du matin comme dit précédemment. Elle est transportée dans le plasma par l'albumine sérique. Ses concentrations nocturnes varient entre 30 pg/mL et 200 pg/mL. De plus, les concentrations plasmatiques diminuent avec l'âge. (11)

Concernant la synthèse de mélatonine, elle est nocturne et la durée de son pic est directement proportionnelle à la durée de la nuit. La durée de la synthèse est donc très variable puisqu'elle va dépendre de la longueur des jours et des nuits variant eux-mêmes en fonction des saisons, d'où le fait que la durée de sécrétion sera plus courte en été qu'en hiver. Sans oublier les habitudes individuelles de chacun.

Sa biodisponibilité est faible et hétérogène suite à une administration orale de mélatonine à cause d'un fort premier passage hépatique. (22)

Le profil plasmatique circadien de la mélatonine est stable pour un même individu mais présente de fortes différences entre les individus.

I.5. Mécanisme d'action

L'action de la mélatonine s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs situés sur les membranes cellulaires qui seront plus ou moins stimulés en fonction de l'exposition des individus à la lumière.

Son action est permise grâce à différents mécanismes dont la présence de récepteurs spécifiques, par l'interaction de la mélatonine avec des protéines intracellulaires, telle que la calmoduline ou les protéines associées à la tubuline. De plus, la mélatonine présente des effets antioxydants directs et indirects impliqués dans des mécanismes biochimiques généraux.

Des études ont mis en évidence deux groupes de sites pharmacologiquement distincts appelés MEL 1 (de haute affinité, picomolaire 10^{-12} M) et MEL 2 (de basse affinité, nanomolaire 10^{-9} M). On distingue également trois sous-types de récepteurs, à savoir MT1 et MT2 qui appartiennent au groupe de haute affinité MEL 1 ainsi que MT3 qui lui appartient au groupe de basse affinité MEL 2.

Au final, chez l'homme il existe donc **trois types de récepteurs membranaires (MT1, MT2 et MT3) et deux types de récepteurs nucléaires (ROR et RZR).**

Nous allons essentiellement nous intéresser aux récepteurs membranaires de la mélatonine.

I.5.1. Structure des récepteurs membranaires de la mélatonine

Bien qu'il existe des sous-types, leur structure globale reste en grande partie similaire puisqu'elle se compose de sept domaines transmembranaires (TM), ce qui démontre d'ailleurs leur appartenance à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCRs).

Néanmoins les trois sous-types de récepteurs sont codés par des gènes différents puisque ceux MT1 sont sur les chromosomes 4 et ceux MT2 sur les chromosomes 11.

L'ensemble des récepteurs de la mélatonine possède donc des caractéristiques communes avec les autres GPCRs (une extrémité N-terminale extracellulaire, une extrémité C-terminale intracellulaire, 7 domaines TM ainsi que certains acides aminés) mais certains éléments les différencient notamment certaines « empreintes » telle que la séquence NRY qui remplace la séquence DRY (ou ERY) habituellement présente sur les groupes de GPCRs et qui est en aval de TM3. Cela permet de confirmer le fait que les récepteurs de la mélatonine forment un groupe distinct dans la superfamille des GPCRs. (7)

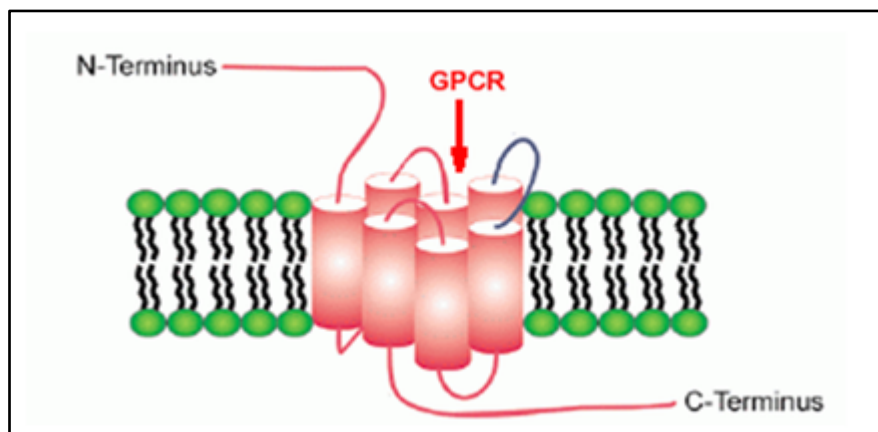


Figure 7 : Représentation schématique d'un récepteur couplé aux protéines G (7)

I.5.2. Signalisation des récepteurs à la mélatonine

Dans de nombreux tissus, les récepteurs MT1 sont couplés négativement à l'adénylate cyclase (Ac) via une protéine Gi/o sensible à la toxine pertussique. Cela aura pour action l'inhibition de la stimulation de l'AMPc par la forskoline et inhibe donc par conséquent la voie de production de la protéine kinase A (PKA) dépendante de l'AMPc. Il y a également inhibition de la phosphorylation de la protéine se liant à la réponse génique de l'AMPc qui est la protéine CREB (C-AMP Response Element (CRE) binding protein). La conséquence globale de l'ensemble de cette cascade inhibitrice sera l'inhibition de l'expression des gènes précoces tels que c-fos et junB. De la même façon, grâce au mécanisme dépendant de l'AMPc, la mélatonine va inhiber la phosphorylation des protéines-kinases et des facteurs de transcription activés par les facteurs mitogènes (MEK1/2, MAP Kinases et ERK1/2).

La fixation de la mélatonine aux récepteurs MT1 va induire une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire (IC) et la stimulation de la PKC suite à l'activation de la phospholipase C (PLC) par les sous-unités $\beta\gamma$ de la protéine Gi. Le recrutement de calcium IC par ces récepteurs est aussi permis grâce à leur couplage avec une protéine G de type Gq. Ces deux mécanismes expliquent donc l'effet potentialisateur de la mélatonine sur la libération d'acide arachidonique induite par la prostaglandine F2 α . L'activation de ces récepteurs MT1 entraîne aussi la stimulation de courants de potassium hyperpolarisants de type Kir3 (canaux couplés aux protéines Gi) impliqués dans l'inhibition de l'activité électrique spontanée des NSC.

Tout comme les MT1, les récepteurs MT2 sont couplés au métabolisme des phosphoinositides (PIP2 transformé en IP3 sous l'action de la PLC) conduisant à l'activation de la PKC et donc à l'augmentation du calcium IC. Ils inhibent aussi l'accumulation de GMPc (guanosine mono-phosphate cyclique).

Enfin, concernant les MT3, leur activation stimule l'hydrolyse des phosphoinositides.

(7)

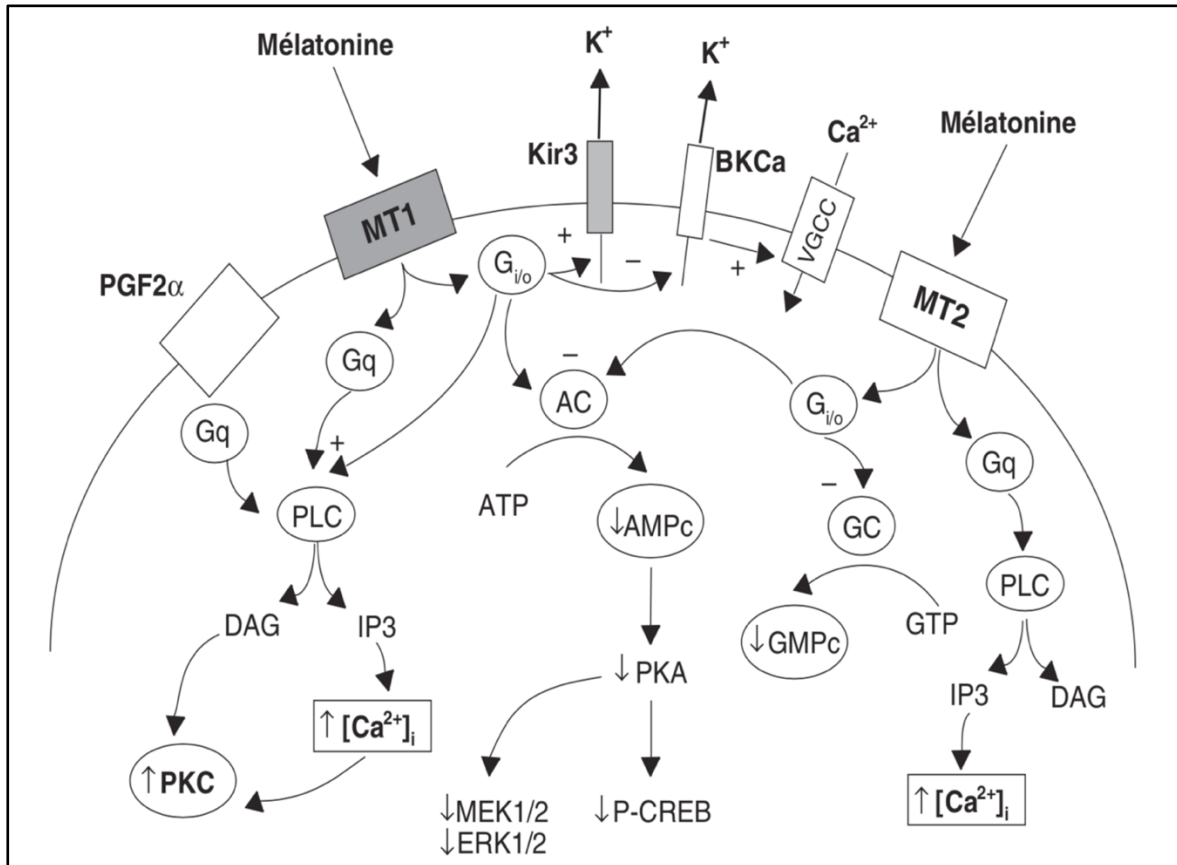


Figure 8 : Représentation des voies de signalisation couplées aux MT1 et MT2 (7)

AC = adénylate cyclase ; AMPc = adénosine monophosphate cyclique ; ATP = adénosine triphosphate ; BKCa = canaux potassiques (K⁺) activés par le calcium (Ca²⁺) ; DAG = diacylglycérol ; ERK 1/2 = « extracellular signal regulated protein kinase » (protéine kinase régulée par un signal extracellulaire) ; Gi/o-Gq = protéines G de type Gi/Go ou Gq/11 ; GC = guanylate cyclase : GMPc = guanosine monophosphate cyclique ; GTP = guanosine triphosphate ; IP3 = inositol tri- phosphate ; Kir3 = canaux potassiques de type Kir 3 ; MEK 1/2 = protéine kinase dépendante des facteurs mitogènes et activant les MAP kinases ; P-CREB = forme phosphorylée de la protéine se liant à l'élément de réponse génique de l'AMPc ; PGF2α = prostaglandine de type F2α ; PKA = protéine kinase dépendante de l'AMPc ; PKC = protéine kinase dépendante du calcium et/ou du DAG ; PLC = phospholipase de type C activée par les protéines Gq/11 ; VGCC = canaux calciques voltage-dépendant.

I.5.3. Localisation des récepteurs

Les MT1 sont présents dans pratiquement toutes les structures du SNC, notamment dans les NSC de l'hypothalamus et la pars tuberalis de l'adénohypophyse, dans le cortex, dans l'hippocampe, dans les vaisseaux sanguins et aussi dans certaines cellules immunitaires. Les MT2 se retrouvent quant à eux dans la rétine, dans le NSC, le SNC et les cellules cancéreuses. Les MT3 sont présents dans l'hippocampe, le cortex et l'hypothalamus. Enfin, les récepteurs nucléaires sont situés principalement dans la pars tuberalis de l'hypophyse et dans les cellules cancéreuses. (26)

Cette localisation permet d'expliquer les effets de la mélatonine sur le SNC, sur les hormones de la reproduction (axe hypothalamo-hypophyso-gonadique) et sur la fonction surrénalienne. Ces récepteurs sont aussi présents au niveau périphérique dans plusieurs tissus notamment les poumons, la rate, le thymus, les reins, le tractus gastro-intestinal (GI), la prostate, les vaisseaux sanguins, les lymphocytes, les neutrophiles et le tissu adipeux. Cette localisation multiple permet d'expliquer le **rôle joué par la mélatonine sur les systèmes immunologique, GI, cardio-vasculaire et sur le métabolisme glucidique.**

Les MT3, qui présentent un site actif identique à celui de l'enzyme quinone réductase 2 (GR2), seraient quant à eux responsables de **l'activité anti-oxydante de la mélatonine.**

I.5.4. Régulation des récepteurs

La régulation de la densité des récepteurs de la mélatonine est assez originale puisqu'elle présente un *cycle nyctéméral*, tout comme la mélatonine elle-même, qui est inversement corrélé aux concentrations de MEL plasmatiques (valeurs élevées le jour et faibles durant la nuit). La densité de ces récepteurs sera maximale lors de la transition

jour/nuit. De plus, il est important de savoir que la mélatonine module l'expression de ses propres récepteurs.

Des études réalisées sur des rats et des hamsters ont permis de mettre en évidence que le signal nocturne lié à la sécrétion de mélatonine dépend plutôt de sa durée que de sa quantité. Cela a aussi permis de démontrer que l'heure à laquelle la densité des récepteurs de la mélatonine est maximale se situe avant la transition jour/nuit or il s'agit aussi de la période critique de la journée pour l'administration de la mélatonine et de son activité pharmacologique.

A noter que la densité des récepteurs à la mélatonine diminue avec l'âge dans les artères alors qu'elle reste constante dans les NSC tout au long de la vie. (7)

I.6. Propriétés physiologiques de la mélatonine

De par le fait que la glande pinéale est l'organe terminal du système visuel, elle constitue un transducteur neurochimique. Elle a donc pour rôle d'informer l'organisme sur la photopériode (ou la durée de la nuit) grâce à la sécrétion de mélatonine. Cette dernière permet donc d'ajuster, de décaler, de synchroniser les rythmes biologiques.

Le rôle de la mélatonine dans l'homéostasie du corps humain n'est pas encore bien connu, néanmoins différentes études ont permis de mettre en évidence certaines actions physiologiques qu'elle possède.

La mélatonine étant lipophile, elle traverse très facilement la membrane cellulaire et ses actions peuvent être très nombreuses puisqu'elle ne met pas forcément en jeu ses récepteurs membranaires spécifiques.

On parle très souvent du rôle de la mélatonine dans les troubles du sommeil (que nous aborderons dans la partie II.3.) mais nous allons voir qu'elle possède d'autres actions et possiblement de nombreuses pistes à continuer d'explorer pour des utilisations futures.

I.6.1. Mélatonine et synchronisation endogène

La mélatonine est considérée comme un **synchroniseur endogène** puisque son rôle est entre autres d'annoncer la nuit à l'organisme, qu'il soit humain ou animal. Elle va donc permettre l'adaptation à l'environnement de certaines fonctions physiologiques telle que celle de la reproduction. En effet, prenons l'exemple du mouton, chez qui la mélatonine atteint sa concentration critique en automne (liée à l'augmentation de la durée de la nuit), et qui va stimuler la spermatogénèse et l'ovulation.

Cette adaptation est permise par la mélatonine qui va informer les organismes animaux photopériodiques des variations annuelles des durées respectives de l'éclairement (photophase) et de l'obscurité (scotophase) au cours des 24 heures.

Pour ce qui est des organismes humains, la mélatonine va jouer le **rôle de synchroniseur endogène pour l'ensemble des régulations physiologiques impliquant un rythme circadien**. Son rôle est d'autant plus important que dans l'espèce humaine la saisonnalité s'est fortement atténuée au fil du temps. (22)

I.6.2. Mélatonine et température corporelle

L'horloge circadienne génère le rythme de la température centrale corporelle qui présente son maximum en fin de journée, lorsque la vigilance est la plus importante, puis il y aura une diminution progressive qui favorisera l'installation du sommeil. Enfin il y aura des

valeurs plus basses entre 2 heures et 6 heures du matin ce qui contribuera au maintien de l'endormissement.

La mélatonine possède ici un rôle une nouvelle fois important puisqu'elle va renforcer l'amplitude du creux nocturne par un effet vasodilatateur périphérique qui va favoriser la perte thermique notamment au niveau des membres inférieurs et ayant pour conséquence une perte de la température centrale. Ceci va ainsi renforcer le sommeil nocturne.

La sécrétion de mélatonine se déclenche en moyenne deux heures avant l'installation du sommeil. Le sommeil physiologique chez les sujets jeunes résulte d'une étroite coopération entre la mélatonine, la température corporelle et la somnolence. Néanmoins, avec le vieillissement, un retard d'endormissement et/ou une fragmentation du sommeil peuvent apparaître, conséquence probable d'une désynchronisation qui s'installe petit à petit avec l'âge.

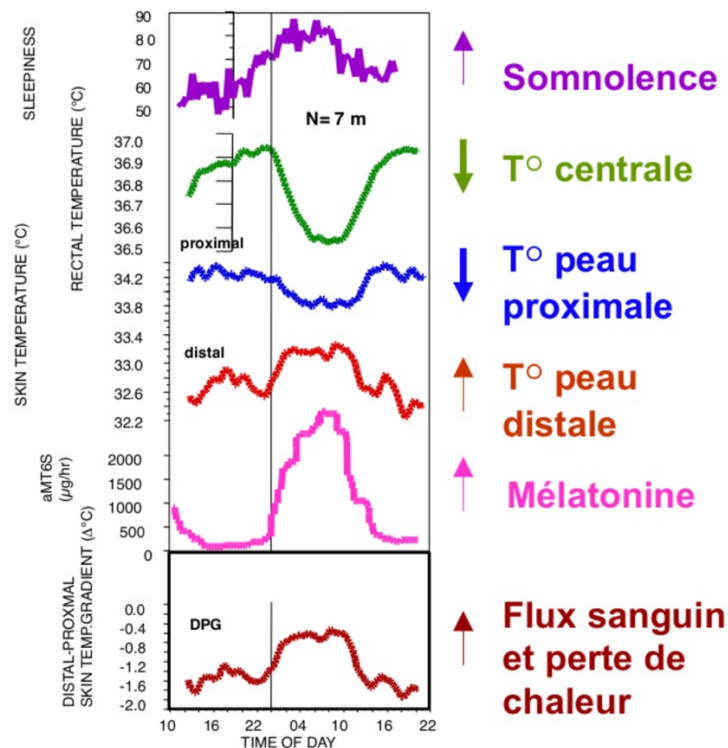


Figure 9 : Liens entre température corporelle et mélatonine (8)

I.6.3. Mélatonine et reproduction

La plus forte concentration de récepteurs à la mélatonine se trouve dans la pars tuberalis de l'adénohypophyse. Cette localisation permet d'expliquer le rôle de la mélatonine dans la reproduction. En effet, elle va freiner la synthèse de la LH qui, par rétrocontrôle, va inactiver la synthèse de la neuro-hormone hypothalamique GnRH. Cette dernière va alors exercer un frein sur la fabrication des hormones sexuelles et donc sur l'activité sexuelle (d'où la saisonnalité de l'activité sexuelle chez certaines espèces).

De plus, la mélatonine entraîne la production de prolactine. Cette dernière permet le contrôle de nombreuses fonctions saisonnières dont la reproduction, le changement de couleur du pelage chez les animaux ou encore la mue. (26)

I.6.4. Mélatonine, système immunitaire et cancer

Selon de récentes études, la mélatonine semble avoir un rôle dans la croissance cellulaire ainsi que dans l'immuno-modulation.

D'après ces recherches, la mélatonine stimule la fonction immunitaire lorsqu'elle est administrée en soirée ou la nuit. Elle agit sur les lymphocytes T et les monocytes en augmentant leur production d'IFN γ , IL1, IL2 et IL6. Pour rappel, l'IFN γ active les macrophages et augmente la formation et l'activité des Natural Killer (NK). Quant aux IL1, 2 et 6, ils participent à la prolifération et à la maturation des lymphocytes B et T. L'IL2 stimule les NK et l'IL6 stimule la formation des plaquettes. De plus, la mélatonine antagonise les effets immunosuppresseurs du cortisol et rend ainsi l'organisme capable de lutter contre les virus, bactéries et il semblerait même contre certains cancers.

D'après d'autres études, la mélatonine, en se fixant sur les macrophages, induit la synthèse de GM-CSF et augmente leur fonction de présentation de l'antigène(Ag). Elle semble également protéger les cellules saines dont les leucocytes et thrombocytes des agents cytotoxiques et des radiations ionisantes. Cette radioprotection de l'ADN des cellules est possible grâce au fait que la mélatonine est un «éboueur» de RL générés par les radiations ionisantes ou par l'exposition à des produits chimiques carcinogènes. Elle agit donc finalement comme facteur de croissance, notamment pour les granulocytes dans la moelle osseuse. Enfin, si elle est administrée avec des IL2 en faibles doses, la mélatonine semble amplifier son activité anti-tumorale et paraît nécessaire pour traiter des néoplasies généralement résistantes à l'IL2 seule. Il semblerait donc que l'IL2 exogène favorise l'action de la mélatonine par augmentation du nombre de ses récepteurs sur les LcT. Elle peut aussi entraîner l'induction de l'apoptose des cellules tumorales en augmentant l'expression du gène suppresseur de la tumeur p53, alors qu'elle l'empêche pour des cellules saines. (26)

Ces nouvelles découvertes ont été mises en application afin de démontrer l'impact des effets de la mélatonine. Ainsi il a été démontré que d'après une étude réalisée in vivo chez la souris, la pinéalectomie augmente le taux des mitoses des tumeurs et in vitro la croissance des cellules de cancer du sein en culture a été trouvée inhibée, montrant ainsi *l'effet protecteur de la mélatonine*. Il y a également une corrélation significative entre des taux abaissés de mélatonine plasmatique et le cancer de l'endomètre tout comme dans le cancer du sein avec des récepteurs aux œstrogènes positifs. Enfin, selon des études épidémiologiques, il semblerait qu'il y ait un risque plus important d'incidence de cancer du sein chez les femmes travaillant régulièrement de nuit et que ce risque serait encore plus accru en fonction du nombre d'années de travail de nuit. Les conclusions de ces études sont à prendre avec précaution pour le moment car il existe malgré tout des possibilités de facteurs de confusion qu'il faudrait écarter avant toute conclusion définitive. (23)

Toujours est-il que ces nouvelles pistes de recherches sont prometteuses pour l'avenir notamment en terme de santé publique.

I.6.5. Mélatonine et activité anti-oxydante

D'après de nombreuses recherches, aussi bien in vivo qu'in vitro, la mélatonine posséderait une action protectrice contre les RL et elle serait encore plus puissante que celle des autres antioxydants bien connus tels que le mannitol, glutathion, vitamine C ou encore même plus que la vitamine E, qui est pourtant la référence dans la matière. De plus, grâce à sa forte lipophilie et à sa capacité à traverser la BHE, elle exercerait cette activité au niveau des cellules neuronales et gliales en diminuant l'oxydation des lipides ou en s'opposant à la cassure des chaînes de macromolécules.

Le mécanisme d'action de cette activité anti-oxydante reste encore inconnue néanmoins diverses hypothèses semblent exister. Parmi elles on peut citer celle qui démontrerait qu'au niveau des cellules neuronales, la mélatonine serait capable d'augmenter l'ARNm des enzymes anti-oxydantes telles que les superoxydes dismutases (SOD-Cu-Zn et SOD-Mn) et la GSH-PX (Se-dépendent glutathione peroxydase) en augmentant leur transcription.

De plus, selon certains auteurs, les radicaux libres auraient un rôle important dans certaines maladies dégénératives touchant les cellules cérébrales (telle que la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, la sclérose en plaque, la schizophrénie...) ainsi que dans des pathologies liées à l'âge. Or ces auteurs ont remarqué également que dans ces pathologies, il y avait aussi une diminution du taux de mélatonine plasmatique.

En considérant le rôle suspecté des radicaux libres dans les processus de vieillissement cellulaire, cela peut faire envisager la mélatonine comme un moyen de lutte contre les processus neurodégénératifs liés au vieillissement, en protégeant les macromolécules et notamment l'ADN de l'oxydation.

Néanmoins, pour retrouver cet effet antioxydant, les concentrations de mélatonine doivent être plus élevées que le pic nocturne de concentration plasmatique. Cela signifie donc que chez l'homme cet effet ne serait possible que pharmacologiquement. Cela reste néanmoins une piste supplémentaire à explorer.

De nombreuses études sont en cours pour tester le **potentiel thérapeutique de la mélatonine dans ces maladies neurodégénératives**, que ce soit via de la mélatonine d'origine endogène ou exogène. Les résultats pourraient être prometteurs et cela pourrait peut-être permettre d'ouvrir une nouvelle piste thérapeutique dans le cadre de la prévention et/ou dans le traitement de ce type de pathologie. (9)(22)

I.6.6. Mélatonine et agrégation plaquettaire

Comme vu précédemment, la mélatonine possède un rôle d'antioxydant. Ce rôle semblerait aussi s'appliquer au niveau artériel, elle empêcherait ainsi les radicaux libres de provoquer la dégénérescence athéroscléreuse des artères, lui conférant un effet protecteur.

Autre intérêt, la mélatonine inhiberait la libération de thromboxane ainsi que l'agrégation plaquettaire. En effet, des études ont démontré que l'administration de mélatonine chez des patients ayant une thrombopénie permettrait d'augmenter de façon significative le taux de plaquettes. Les résultats de ce genre d'étude restent à démontrer sur un plus grand nombre mais cela pourrait être très prometteur pour son utilisation en tant que traitement adjuvant de chimiothérapie par exemple. (9)

I.6.7. Mélatonine et système cardiovasculaire

La mélatonine a également un rôle dans le contrôle des rythmes circadiens de pression artérielle et de fréquence cardiaque puisqu'il a été démontré que dans des

conditions de lumière continue, il y a disparition du rythme circadien de la pression artérielle chez le rat. (27)

On distingue deux types d'effets principaux :

- **Les effets directs** : lors de recherches chez le rat, il a été prouvé que la mélatonine entraîne une vasoconstriction des artères cérébrales antérieures. Ceci s'expliquerait par une dépolarisation des cellules musculaires lisses qui résulte de la fermeture des canaux potassiques calcium-dépendant qui est la conséquence de la fixation de la mélatonine sur les récepteurs MT1 et/ou MT2.
- **Les effets indirects** : Elle potentialise les vasoconstrictions induites par des stimulations électriques ou par un agoniste des récepteurs α 1-adrénergiques (noradrénaline par exemple), idem pour la vasoconstriction des artères coronaires induite par une solution hyper potassique. (27)

De par ses effets directs et indirects sur le système cardiovasculaire, la mélatonine semble avoir de très nombreux impacts sur le corps humain.

1.6.8. Mélatonine et désynchronisation

La désynchronisation se produit lorsque l'horloge biologique n'est plus en phase avec l'environnement entraînant ainsi des troubles du sommeil. Ce genre de phénomène se retrouve dans le travail de nuit, les vols Trans-méridiens, chez les aveugles, dans les dépressions et dans les cancers hormono-dépendants. La mélatonine est donc une voie prometteuse puisqu'elle a la propriété de **resynchroniser l'organisme**. Cela a été prouvé par des résultats expérimentaux concordants dans l'amélioration des symptômes liés à un vol Trans-méridien ainsi que dans l'amélioration des troubles du sommeil chez l'aveugle.

Un des facteurs d'explication possible de certains troubles de l'humeur (dont fait partie la dépression) serait justement la *perturbation de l'organisation circadienne*. En effet, chez ces patients dépressifs le pic nocturne de mélatonine est diminué et le profil circadien de l'hormone présente soit une avance soit un retard de phase selon les patients. Une piste très prometteuse se dessine pour la mélatonine puisque son activité antidépressive et plus récemment celle d'un agoniste mélatoninergique non encore commercialisé (agomélatine) a été démontrée dans une étude pilote sur les traitements des dépressions majeurs. (28)(23)

1.6.9. Mélatonine et migraine

La mélatonine semble également avoir du potentiel dans le traitement de la crise migraineuse puisqu'une étude a révélé que la prise de mélatonine est plus efficace que le placebo pour réduire la fréquence des crises de migraine. Elle met en évidence sa bonne tolérance et l'absence de gain pondéral ce qui contraste avec les effets des tricycliques. Ces dernières données pourraient améliorer la compliance des patients et éviter le cercle vicieux migraine/prise de poids.

Malgré tous ces intérêts, elle n'a cependant pas permis de comparer versus *l'amitriptyline* aux dosages standards validés dans cette indication (30 à 50 voire 150 mg/j).

Ces études prometteuses sont néanmoins à nuancer et à pousser d'avantage puisqu'elles étaient quasi toutes réalisées dans des pays où l'ensoleillement était important (tel que le Brésil), or la mélatonine y étant fortement sensible il faudrait voir l'évolution de la mélatonine dans les crises migraineuses sur une population européenne. Affaire à suivre de près ! (29)

I.6.10. Mélatonine et troubles bipolaires

Si l'on pouvait quantifier l'humeur sur une échelle de « -15/+15 », nous pourrions décrire les patients souffrant de troubles bipolaires (TB) comme des patients dont l'humeur ne serait jamais stabilisée autour de zéro, c'est-à-dire qu'ils sont soit tout en haut de cette échelle avec une augmentation de l'énergie et de l'humeur lors des phases dites «maniaques» ou bien vers «-15» lors d'épisodes dits «dépressifs» sans avoir réellement de juste milieu si ce n'est lors de certaines phases de rémission appelées «euthymiques». C'est justement lors de ces dernières phases que les TB sont la plupart du temps associés à un ensemble d'anomalies des rythmes circadiens et de l'homéostasie du sommeil. Voici la raison pour laquelle des chercheurs se sont intéressés à ces phases euthymiques et à l'impact que pourrait y avoir la mélatonine afin de prévenir des rechutes.

Après quelques recherches, les chercheurs ont démontré que la mélatonine aurait un intérêt dans la prévention de la rechute des TB lors dans phases euthymiques quand une plainte d'insomnie, de mauvaise qualité du sommeil ou de syndrome de retard de phase est associée. En effet, la mélatonine permet d'améliorer la qualité du sommeil mais aussi de **stabiliser les rythmes circadiens** qui, comme nous l'avons dit précédemment, jouent un rôle important dans la physiopathologie des TB. (30)

De part ces récentes découvertes, il est fort probable que de nouvelles recommandations thérapeutiques viennent positionner la mélatonine et ses agonistes comme **possibilité de traitement adjuvant dans le cadre de la prises en charge du sommeil et des anomalies chronobiologiques des patients souffrant de TB.**

CONCLUSION DE LA PARTIE I

A travers cette première partie nous avons découvert la **mélatonine** plus en détails et elle s'est révélée être une hormone à part entière, produite par la glande pinéale.

Son taux plasmatique suit un **rythme circadien** avec un pic maximal au milieu de la nuit. Ce taux est sujet à de nombreuses variations, que ce soit sous l'influence de la lumière mais aussi par d'autres facteurs tel que l'âge, l'alimentation ou encore l'environnement hormonal.

Nous avons également pu nous rendre compte des très nombreuses actions de la mélatonine sur le corps humain, que ce soit sur la température corporelle ou encore sur l'immunité.

Néanmoins lorsque l'on parle aujourd'hui de la mélatonine, c'est avant tout concernant son impact dans les troubles du sommeil. C'est pour cette raison que nous allons à présent davantage porter notre attention sur le sommeil puis sur l'intérêt que pourrait y avoir la mélatonine.

II. DEUXIÈME PARTIE : SOMMEIL ET MÉLATONINE

Après avoir vu en détails la mélatonine, considérée dans le langage courant comme «l'hormone du sommeil», intéressons-nous maintenant au sommeil et aux effets de cette hormone dans ce domaine.

II.1. Physiologie du sommeil

Le sommeil pourrait se définir comme un état réversible (le différenciant ainsi du coma) de diminution des perceptions et des relations avec l'environnement. Il est soumis à diverses régulations, se produit activement et cycliquement par le cerveau tout en s'accompagnant de modifications du comportement, de l'activité cérébrale et du contrôle physiologique.

Ces modifications ont permis de définir un consensus international en 1968 qui décrit deux types de sommeil différents, avec le sommeil lent composé de quatre stades ainsi que le sommeil paradoxal. A cela s'ajoute des phases de veille.

II.1.1. Structure du sommeil

Le principal outil d'évaluation de la structure du sommeil est la **polysomnographie**. Il s'agit d'un examen médical consistant à enregistrer, lors du sommeil du patient, différentes variables physiologiques afin de montrer la succession des différentes phases et stades du sommeil. Plusieurs mesures seront enregistrées au même moment : l'électroencéphalogramme (EEG, qui sera donné par le résultat de différentes électrodes appliquées au niveau du cuir chevelu pour mesurer l'activité électrique du cerveau), les mouvements des globes oculaires (EOG), l'électromyogramme (EMG, qui sera donné par des électrodes placées cette fois-ci au niveau du menton et sur une jambe pour mesurer l'activité électrique musculaire), l'électrocardiogramme (ECG qui permet de mesurer

l'activité électrique du cœur) et d'autres paramètres végétatifs associés de type cardiorespiratoire et musculaire. (31)

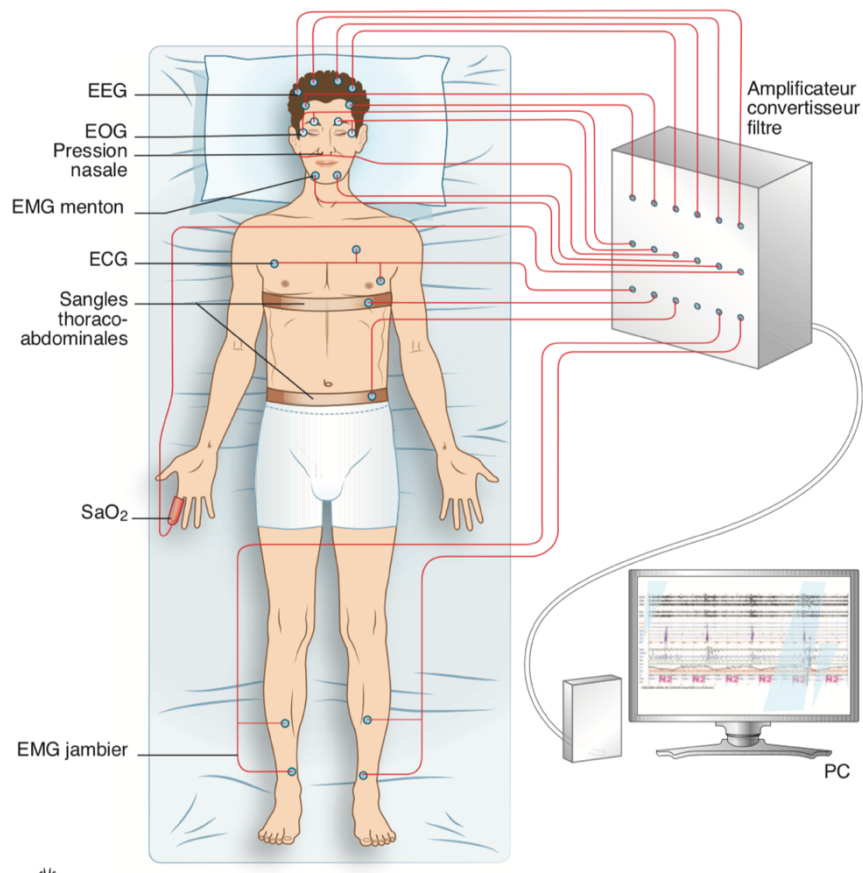


Figure 10 : Position des électrodes lors d'un enregistrement polysomnographique. (9)

L'enregistrement polysomnographique permet de mettre en évidence la structure du sommeil qui peut se définir par une succession de cycles d'une durée de 90 à 120 minutes avec 4 à 5 cycles par nuit, avec les différentes phases qui se succèdent toujours dans le même ordre suivant le **sommeil lent léger (SLL)**, **sommeil lent profond (SLP)**, **sommeil paradoxal (SP) et phase d'éveil**. Néanmoins les cycles ne sont pas égaux puisque ceux du début sont plus riches en sommeil lent profond alors que ceux de fin le sont plus en sommeil paradoxal, en sommeil lent léger et en phases d'éveils.

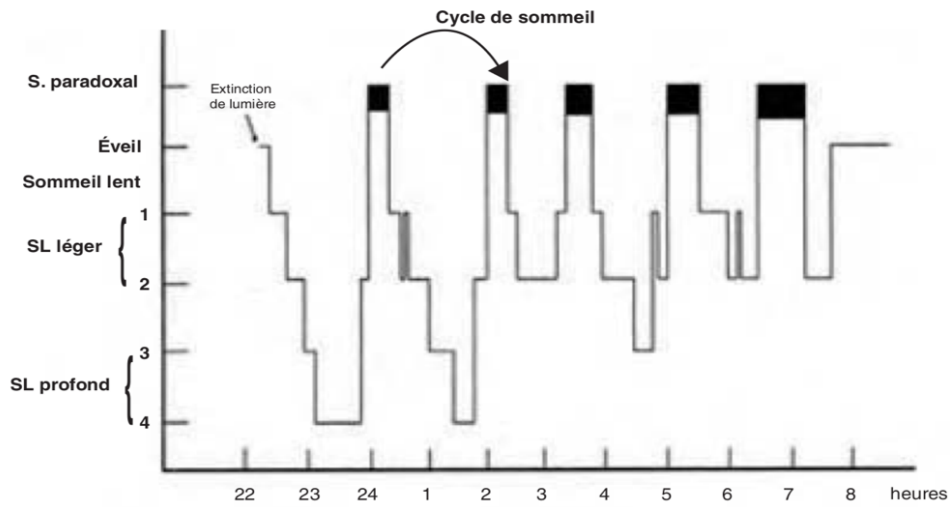
La durée d'une nuit varie principalement en fonction de l'âge puisque chez l'adulte elle est en moyenne de **7 à 8 heures** avec des extrêmes définissant les **longs dormeurs** (plus de 9h de sommeil par nuit) des **courts dormeurs** (moins de 5h de sommeil par nuit).

	Sommeil nocturne <i>minuit</i>	Sommeil diurne <i>midi</i>	Durée du sommeil/ 24 h	Rythme veille/ sommeil	Structure du sommeil
Nouveau-né à terme			16 h	Ultradien	Sommeil agité/sommeil calme
3 mois			15 h	Circadien	Sommeil paradoxal/sommeil calme
1 à 3 ans			12-13 h	Circadien	Organisation = celle de l'adulte
3 à 6 ans			12 h	Circadien	
6 à 12 ans			9-10 h	Circadien	↑ Sommeil lent profond
Adolescent			9 h	Retard de phase	↓ Sommeil lent profond
Adulte			7-8 h	Chronotype variable	
Sujet âgé			7-8 h	Avance de phase	↑ Sommeil lent léger, éveils nocturnes

Figure 11 : Évolution du sommeil en fonction de l'âge. (10)

Le sommeil n'étant pas un état stable, il est ponctué par des éveils et des micro-éveils survenant entre les cycles et pouvant durer quelques minutes. Les micro-éveils sont de brèves activations (ou élévation du niveau de vigilance), provoqués par des stimulations, et durent en moyenne entre 3 et 15 secondes. A ce moment-là, l'activité cérébrale est modifiée avec une accélération de la fréquence cardiaque et parfois avec une reprise du tonus musculaire. Néanmoins, le sujet n'en a pas conscience et ne les mémorise donc pas non plus. Ces micro-éveils font tout de même partis de la structure du sommeil, leur fréquence augmente en fonction de l'âge pouvant passer de 10 à 30/heure. Cependant, dans certaines conditions pathologiques tel qu'en cas d'apnée du sommeil, ils peuvent être en quantité

trop importantes et cela aura pour conséquence de fragmenter le sommeil entraînant des conséquences diurnes (sommolence, irritabilité, prise de poids...).



Phase initiale de sommeil lent léger (*SL léger* – 55 % du sommeil), suivi par sommeil lent profond (*SL profond* – 20 % du sommeil) ; après sommeil paradoxal (*S. paradoxal* – 25 % du sommeil) et une phase d'éveil (< 5 % du sommeil).
 Début de la nuit : plus de sommeil profond dans chaque cycle et peu de sommeil paradoxal.
 Fin de la nuit : pas de sommeil profond et plus de sommeil paradoxal.
 Selon : Lin VW et al., editors. Spinal Cord Medicine: Principles and Practice. New York : Demos Medical Publishing 2003.

Figure 12 : Hypnogramme normal avec succession des cycles successifs (11)

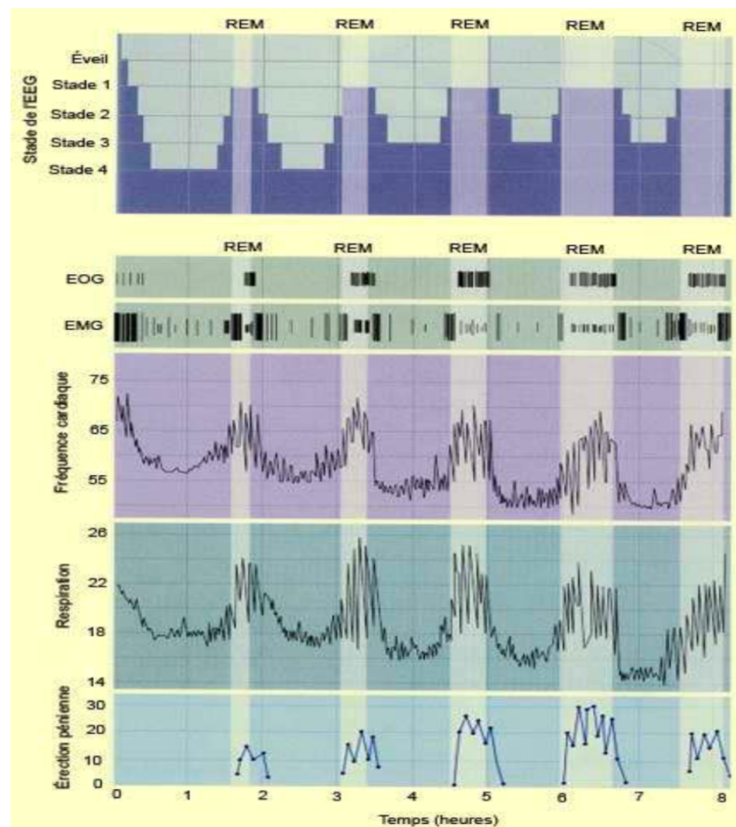


Figure 13 : Exemple d'un enregistrement polysomnographique. (20)

Avant de détailler les différents stades du sommeil, il faut avant tout définir les **ondes cérébrales** puisque ce sont justement leurs différences qui permettront de caractériser les diverses phases du sommeil. L'activité cérébrale est recueillie à la surface du cuir chevelu et se présente sous la forme de rythmes ou d'ondes cérébrales. On peut distinguer quatre principaux rythmes physiologiques définis par leur fréquence : le **rythme alpha** (8 à 12 cycles par secondes), le **rythme bêta** (12 c/s), le **rythme thêta** (4 à 7c/s) et le **rythme delta** (0,5 à 3 c/s). (12)

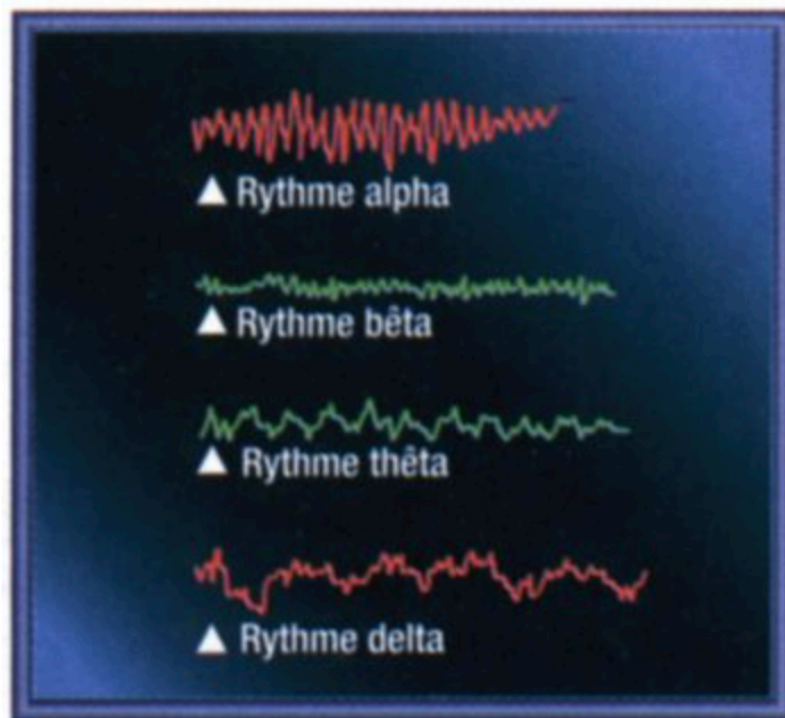


Figure 14 : Les ondes cérébrales (12)

II.1.2. Les stades du sommeil

II.1.2.1. La veille

Lors de cet état de veille, l'individu est actif, conscient, capable de percevoir les stimulations extérieures et peut réagir.

La veille est elle-même divisée en deux états, on distingue la veille calme et la veille active. Dans les deux cas, les mouvements oculaires sont présents ainsi que le tonus musculaire, plus ou moins élevé selon l'activité motrice de la personne. Concernant le plan dit végétatif, le tonus sympathique prédomine.

La veille calme au repos se définit par des yeux fermés, une activité cérébrale EEG rapide de type alpha de 8 à 12 cycles/s ou hertz (Hz), par un tonus musculaire et par une absence de mouvement oculaire. Il s'agit d'une phase de repos physiologique et mental.

La veille active se définit quant à elle par des yeux ouverts, une activité EEG rapide aussi mais avec des fréquences bêta et gamma (supérieures à 13 Hz et de bas voltage) et à des mouvements des yeux et des paupières.

Concernant le débit sanguin cérébral régional, il est assez variable chez un sujet éveillé puisqu'il dépend des tâches dans lesquelles le patient est engagé. Néanmoins au repos, et donc en l'absence de tâche spécifique, les régions activées sont les cortex préfrontaux dorso- et ventro-médian, postérieur médian et postérieur latéral (pariéto-temporo-occipital). C'est justement cet ensemble qui constitue le « réseau du mode par défaut ». (31)

Pour réaliser le plan suivant, nous allons suivre celui de la classification internationale de Kleitman, qui classe les différents stades du sommeil en cinq grands groupes que nous allons à présent voir en détails. (12)

II.1.2.2. Stade I : L'endormissement

Le stade d'entrée dans le sommeil correspond au stade d'endormissement aussi appelé stade I. C'est un état qui permet d'établir une frontière entre le sommeil et la veille.

Il se caractérise non seulement par un net ralentissement du rythme alpha mais aussi par une diminution de 25 à 50% du nombre de cycles par seconde alors qu'il y a une augmentation de l'amplitude de chaque fréquence. Il y a ainsi un mélange de bouffées thêta et bêta.

Plus le sujet aura tendance à s'endormir et plus les mouvements des globes oculaires seront de plus en plus lents, les paupières deviendront lourdes, la diminution du tonus des muscles de la nuque entrainera le basculement de la tête.

Le stade I est une phase assez courte puisqu'elle représente environs **3 à 5 %** de la durée totale d'un cycle de sommeil.

Cette phase reste très sensible, la moindre stimulation extérieure peut l'annuler et ramener le sujet à un état d'éveil et de parfaite lucidité.

Compte tenu des éléments précédents , on peut considérer ce stade comme **un stade de préparation au sommeil** qui permet la mise en place progressive des différents mécanismes biochimiques et physiologiques d'entraînement du sommeil. (12)

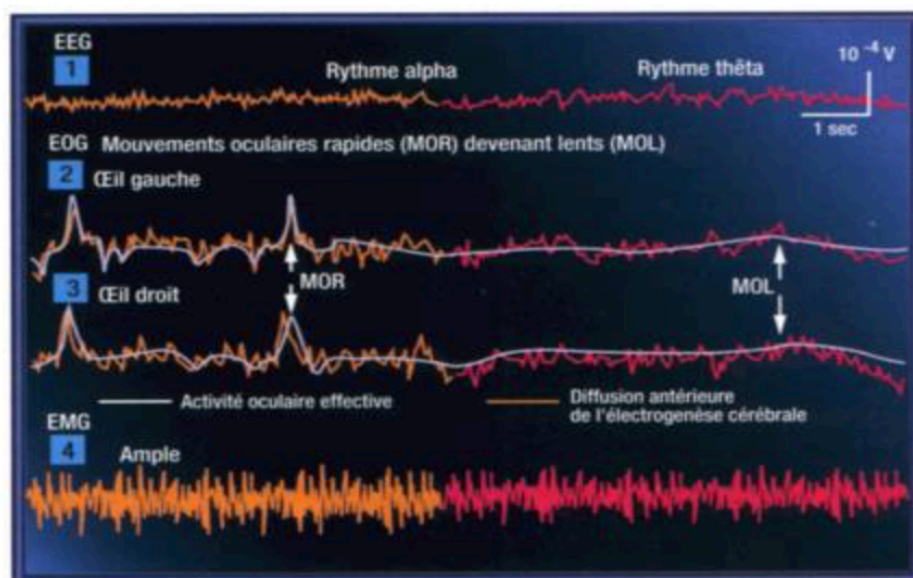


Figure 15 : Représentation du stade I (12)

II.1.2.3. Stade II, III et IV : Le sommeil Lent Léger et Lent Profond

Lors du **sommeil lent**, le patient est détendu, allongé dans la grande majorité des cas, avec les yeux clos et inconscient. Il y a altération de son niveau de perception et de ses capacités de réaction aux stimulations extérieures. Néanmoins à ce stade, il peut encore se réveiller s'il perçoit un son pertinent puisqu'il possède encore un certain degré de traitement des stimulations sensoriels. Ainsi il reste capable de répondre aux événements de l'environnement.

Pendant cette période, il y a une synchronisation des activités de larges populations neuronales qui se traduit par une activité cérébrale ample et lente. Si l'on entre davantage dans les caractéristiques, nous pouvons remarquer qu'il y a des oscillations générées par des boucles cortico-thalamiques (ondes lentes delta amples (1-4 Hz, de plus de 75 V) et des fuseaux de sommeil sigma (train d'ondes sinusoïdales de 12-14 Hz durant plus de 0,5 s)) qui se greffent sur des oscillations plus lentes inférieures à 1 Hz générées à l'intérieur du cortex.

On peut alors distinguer le **sommeil lent léger** (avec les stades N1 et N2) du **sommeil lent profond** (Stade N3) :

- **Le sommeil lent léger (SLL)**

Ce **sommeil lent léger** commence par le **stade N1**. Il succède à l'endormissement et représente à lui seul environ **50%** de la durée totale d'un cycle de sommeil. C'est à ce moment-là que l'activité de veille alpha se fragmente pour laisser apparaître des ondes plus lentes thêta (4-8 Hz) ainsi que des pointes vertex. Puis en **N2** on peut observer l'émergence des fuseaux et des complexes K de sommeil (amples ondes lentes diphasiques) alors que l'activité delta reste en minorité.

A ce stade, il y a toujours un maintien du tonus musculaire mais très faible puisque le patient se trouve en hypotonie relative mais avec les grandes fonctions végétatives (respiration, circulation) régulières. Néanmoins le patient pourra à tout moment réagir suite à des stimuli extérieurs qui entraîneraient l'interruption de son sommeil. Nous pouvons donc considérer ce stade comme celui d'un **stade de réveil facile** par effet d'appel ou de toute stimulation sensorielle.

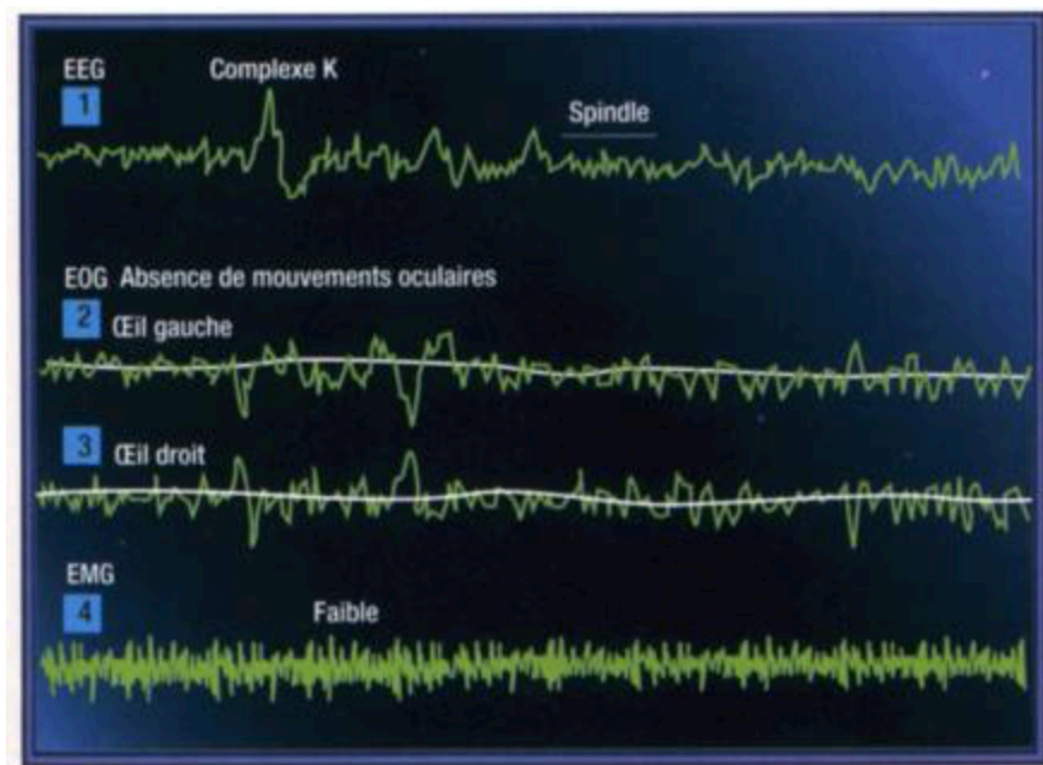


Figure 16 : Représentation du stade II (12)

- **Le sommeil lent profond (SLP)**

Au stade **N3**, le cortex cérébral (dont le cortex préfrontal) sont parcourus par des ondes dites très «lentes», dont l'activité delta représente à elle-même déjà plus de 20% du tracé avec persistance des fuseaux mais qui sont moins visibles. Ces fuseaux ne sont autres que les montées de ces ondes lentes, émis par le thalamus qui coordonne nos sensations.

Pendant les creux de ces fuseaux ont lieu des bouffées d'ondes à hautes fréquences dans le thalamus.

Lors de ce stade, la diminution du débit sanguin cérébral est la plus importante dans les régions où davantage de neurones sont impliqués dans les oscillations lentes enregistrées en EEG, et que l'on peut considérer comme «désactivées». Si l'on veut plus parler du côté anatomique, on peut ajouter que cette diminution concerne des structures sous-corticales (tegmentum pontique et mésencéphalique, thalamus, hypothalamus, ganglion de la base, cervelet) et corticales (cortex frontobasal, frontopariétal ((notamment fronto-orbitaire, cingulaire antérieur et précunéus)), mésiotemporal et cortex occipitale et précentral). (31)

D'après la fameuse classification internationale citée précédemment, nous pouvons observer sur la figure suivante la représentation du stade III (Sommeil lent profond) via la courbe rouge et celle du stade IV (Sommeil lent très profond) via la courbe bleue. En comparant ces deux courbes on peut noter que la différence entre-elles vient avant tout des grandes amplitudes inégales et discontinues dans le stade III et qui se régularisent un peu plus dans le stade IV. (12)

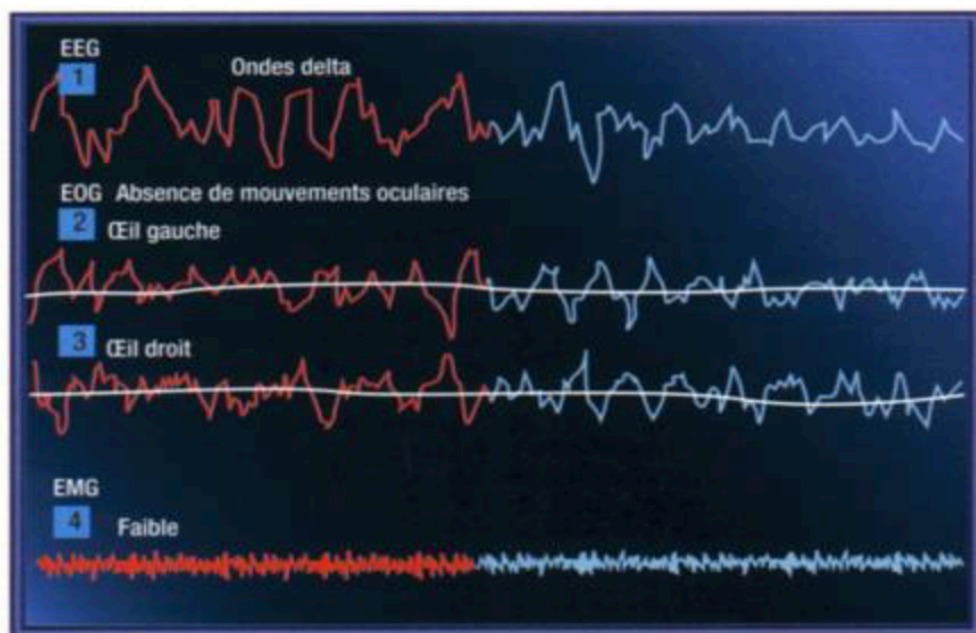


Figure 17 : Représentation des stades III et IV. (12)

II.1.2.4. Stade V : Le sommeil paradoxal (SP)

Électriquement parlant, ce stade présente de fortes similarités avec le stade I puisque l'activité cérébrale est rapide, peu ample et désynchronisée. Il présente des ondes en dents de scie de bas voltage avec des trains d'ondes de 2 à 6 Hz. En parallèle, il se caractérise par une atonie (abolition du tonus musculaire) globale épargnant néanmoins les muscles oculomoteurs et du diaphragme. En effet, ici les mouvements oculaires sont rapides. Le système végétatif est instable associant ainsi une variabilité de la fréquence cardio-respiratoire. Il présente divers accès cloniques de la face, des doigts, des pieds ainsi que l'érection qui s'installe. En effet, sur l'EMG il y a des courtes bouffées d'activité musculaire phasique (twitches) qui se traduisent par de brèves secousses des extrémités et de la face.

Ce stade représente **20 à 25%** de la durée totale d'un cycle de sommeil selon l'âge et l'état du sujet. (31)

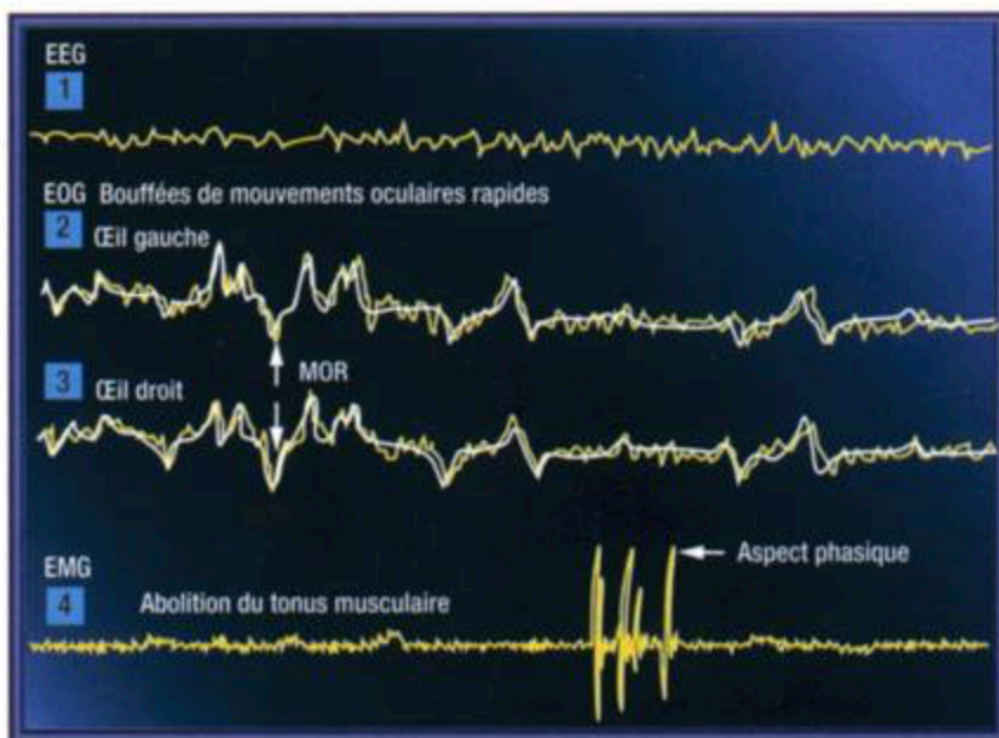


Figure 18 : Représentation du stade V (12)

Si l'on récapitule l'ensemble des données, nous pouvons obtenir les figures suivantes :

	Activité cérébrale	EEG	Tonus musculaire	EMG	Mouvements oculaires	EOG
Veille	Rapide (Alpha – Bêta – Gamma)		Présent		Présents, rapides	
N1	Disparition de l'alpha Ondes thêta Pointes vertex (→)		Diminué		Lents	
N2	Fuseaux de sommeil (→) Activité lente delta < 30 % du tracé		Faible		Rares	
N3	Activité lente delta > 20 % du tracé		Très faible		Rares	
SP	Rapide (Thêta – Alpha Bêta – Gamma) Ondes en dents de scie (→)		Absent Sauf twiches (→)		Présents, rapides	

Figure 19 : Caractéristiques des différents stades du sommeil (13)

	Sommeil lent	Sommeil paradoxal
Cerveau		
Activité cérébrale	diminuée	augmentée
Activité mentale	conceptuelle	hallucinatoire
Réactivité aux stimulations externes	léger : conservée profond : diminuée	minimale
Qualité du réveil	léger : aisé ; profond : désagréable, tachycarde	aisé
Débit sanguin cérébral	inchangé	augmenté
Consommation d'oxygène	réduite de 30 %	augmentée
Consommation de glucose	réduite de 20 %	augmentée
Mouvements oculaires	absents	présents, rapides
Système respiratoire		
Rythme respiratoire	régulier, légèrement réduit	irrégulier
Muscles pharyngés	activité réduite à très réduite	activité très réduite
Muscles inspiratoires accessoires	activité augmentée	absence d'activité
Diaphragme	activité inchangée	activité inchangée
Réponse ventilatoire au CO ₂	seuil plus élevé, pente plus basse	seuil très élevé, pente très diminuée
Tonus musculaire postural	diminué	absent
Système végétatif		
Rythme cardiaque	dominance parasympathique	alternance para- et ortho-sympathique
Pression artérielle	régulier, légèrement réduit	légèrement irrégulier
Température centrale	diminuée	diminution tonique, augmentation phasique
	diminuée	diminuée mais irrégulière
Système hormonal et rénal		
Hormone de croissance	profond : pic sécrétoire	pas de pic
Activité rénine-angiotensine	augmentée	diminuée
Axe corticotrope	inchangé	inchangé
Axe thyroïdienne	inchangé	inchangé
Filtration rénale	diminuée	diminuée
Érection du pénis	absente	présente

Figure 20 : Caractéristiques physiologiques pendant le cycle du sommeil (13)

II.1.3. Systèmes de régulation du sommeil

La régulation du sommeil résulte de trois processus principaux: homéostasique, circadien et ultradien. Il y a également un quatrième processus qui semble jouer un rôle moindre mais qui est important de citer, il s'agit de l'inertie du réveil. Nous allons donc nous intéresser plus en détails aux éléments de cette régulation.

II.1.3.1. Le processus homéostasique (processus S)

Le **processus homéostasique** (aussi appelé **processus S**) peut se résumer par le fait que plus la durée de veille est prolongée plus la pression de sommeil est importante et plus le sommeil à ondes lentes est important. Le besoin de sommeil augmente pendant la veille et diminue pendant le sommeil. Ce type de processus est accumulatif, c'est à dire qu'il augmente pendant la veille jusqu'à atteindre un seuil «haut» puis diminue pendant le sommeil jusqu'à atteindre un seuil «bas».

Ce processus a été décrit en 1982 par Borbely qui, suite à des expériences de privation de sommeil, a pu démontrer que cette dernière est à l'origine d'une augmentation des fréquences lentes au cours du sommeil et de celle des fréquences thêta lors de la veille, parallèlement au degré de fatigue. De plus, cette activité d'ondes lentes est physiologiquement plus importante au niveau des régions frontales au cours du premier cycle de sommeil, ce qui reflète un besoin important de récupération en veille.

Au final, le processus S s'expliquerait par une accumulation au cours de la veille d'une substance qui favoriserait la survenue des ondes lentes à partir d'un certain seuil. Selon les dernières études, cette substance ne serait autre que *l'adénosine* qui est un produit de dégradation du métabolisme énergétique des cellules du cerveau qui s'accumuleraient justement pendant la veille. En effet, cela a été mis en évidence lors d'une étude pendant laquelle la privation prolongée de sommeil chez un chien s'est accompagnée d'une

production d'une substance hypnogène puisque l'injection de LCR de ce chien à un autre chien sans privation a induit le sommeil.

Il existerait donc une étroite relation entre le métabolisme énergétique cérébral, l'activité en ondes lentes et la fonction réparatrice du sommeil. (14)

II.1.3.2. Le processus circadien (ou processus C)

Avant de définir ce qu'est un processus circadien il faut avant tout définir ce qu'est un rythme biologique puisque de nombreux organismes en présentent un proche de 24 heures. Un rythme biologique se définit donc par sa période (soit un intervalle de temps séparant la survenue de deux phénomènes identiques); par un maximum (acrophase) et un minimum (bathyphase) de sa valeur soit son amplitude; par une valeur moyenne et enfin par sa phase par rapport à un temps de référence.

C'est justement cette période (ou son inverse, la fréquence) qui va permettre de classer les rythmes en **circadien** (du latin *circa* «autour» et *dies* «jour», période entre 20 et 28 heures), **ultradien** (période de moins de 20 heures) et **infradien** (période de plus de 28 heures).

Le **processus circadien** (aussi appelé **processus C**) repose sur un rythme circadien ayant une périodicité d'environ **24 heures**. En général cette dernière est légèrement supérieure à 24 heures mais elle est capable de se synchroniser quotidiennement sur 24 heures grâce à l'alternance lumière/obscurité. Ce sont les voies rétino-hypothalamiques qui vont transmettre à l'horloge interne des informations sur l'exposition à la lumière perçues par les photorécepteurs rétiniens, les cellules ganglionnaires à la mélanopsine. Au final, la mélatonine n'est autre que l'un des marqueurs de ce rythme circadien.

Cette rythmicité concerne de nombreuses espèces ainsi que de nombreuses variables physiologiques telle que l'alternance veille/sommeil (V/S), le rythme de la température mais aussi celle de production de nombreuses hormones.

Il a été intéressant d'observer lors d'expériences d'isolement temporel en obscurité (en isolant des sujets dans des grottes par exemple), que la régulation du rythme V/S est endogène et non pas uniquement liée à l'alternance jour/nuit. En effet, la période endogène du rythme V/S est de 24,18 heures soit légèrement plus que 24 heures. De plus, il a été prouvé qu'en début d'expérience, la périodicité du rythme V/S suit celle de la température (de 24,1 à 24,8 heures), le sommeil survenant sur la phase descendante de la température interne et le réveil sur la phase ascendante de la température. Néanmoins, si l'on poursuit l'expérience sur une plus longue période, les rythmes se différencient en prenant des périodes différentes, créant ainsi une désynchronisation interne. Seul le rythme de la température reste à sa valeur endogène et maintient une période stable alors que celle du rythme V/S varie de façon importante (26 à 36 heures voire plus). Si l'on se réfère à ces résultats, on peut en conclure qu'il existe deux oscillateurs différents.

Le processus circadien est en effet régulé par deux types d'oscillateurs bien spécifiques. Le premier oscillateur est le **NSC** qui joue le rôle d'horloge biologique ou **oscillateur dit «faible» Y** dont dépend le rythme V/S ainsi que celui de certaines hormones telle que la prolactine, il se dérègle facilement comme vu précédemment avec l'expérience de privation du sommeil et est sensible à notre environnement. Le second, dit **oscillateur « fort » X**, se situe dans l'hypothalamus latéral, est peu dépendant de l'environnement et a sous sa dépendance les rythmes de la température, du sommeil profond, du cortisol et de la mélatonine. Ces deux oscillateurs sont couplés l'un avec l'autre et leur période endogène est ramenée à 24 heures par les synchroniseurs externes dont le principal est l'alternance lumière/obscurité, mais on peut également citer les heures de lever/de coucher, les heures de repas, les activités socio-culturelles... (14)

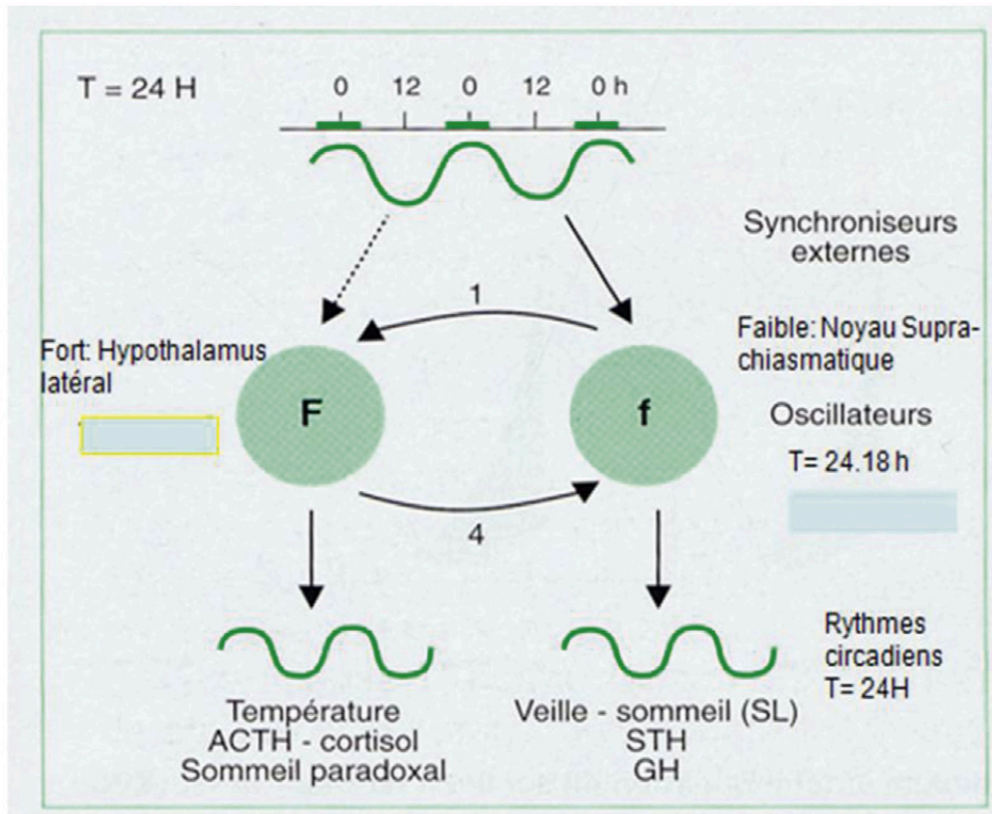


Figure 21: Régulation circadien du sommeil à deux oscillateurs (14)

La synchronisation de ces deux oscillateurs permet donc de maintenir un processus circadien relativement stable.

II.1.3.3. Modèle de régulation du sommeil à deux processus

Si l'on récapitule et que l'on relie l'ensemble des choses dites précédemment, on aboutit à un modèle de régulation à deux processus défini par A. Borbély en 1982. En effet, c'est la régulation circadienne qui vient moduler de façon périodique les deux seuils haut et bas de la régulation homéostasique des états de veille et de sommeil. L'homéostasie va essentiellement réguler le sommeil lent alors que le sommeil paradoxal est régi par la régulation circadienne. Ces deux processus, circadien et homéostasique, sont en opposition de phase permettant de comprendre que l'on puisse rester éveillé au moins 16 heures consécutives. En fin de journée, le processus circadien de veille sera élevé, conférant un bon éveil et s'opposant ainsi à la régulation homéostasique. (14)(10)(31)

La figure suivante représente cette double régulation du sommeil selon le modèle de Barbély, qui met en évidence le processus homéostasique S qui s'accumule durant la période de veille (période blanche) puis diminue au cours du sommeil (période verte). Le processus circadien C varie selon une période de 24 heures, avec un pic de vigilance dans la journée (fonction du soleil) et un minimum au cours de la nuit (fonction de la lune). L'intersection de ces deux facteurs permet l'endormissement le soir (H) et le réveil le matin (L).

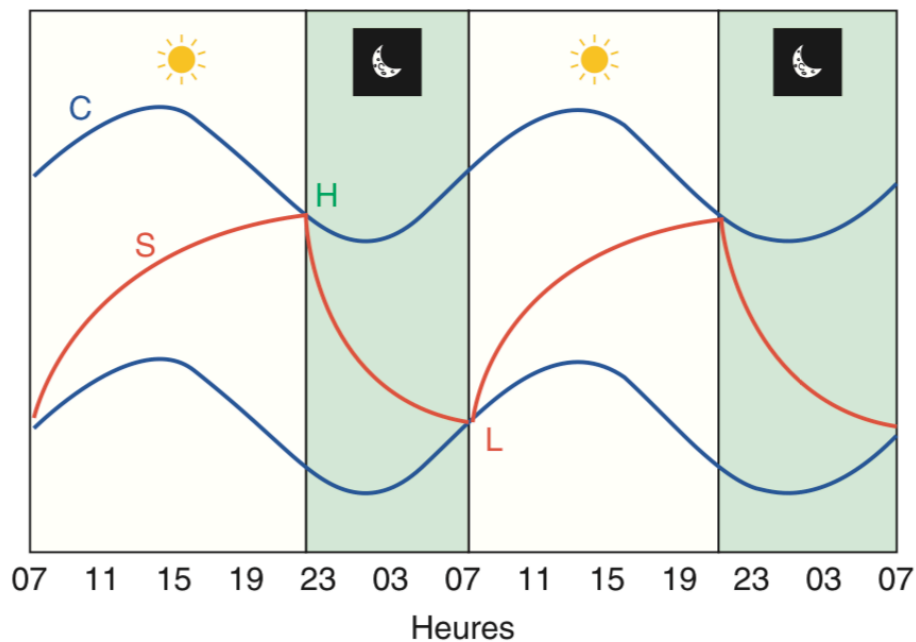


Figure 22 : Régulation du sommeil normal par deux processus (homéostasique et circadien) (14)

II.1.3.3. Le processus ultradien

Ce processus contrôle entre autre l'alternance sommeil lent - sommeil paradoxal. La succession des phases de sommeil paradoxal et non paradoxal s'explique par l'activité alternée de populations de neurones interconnectés, «**sommeil paradoxal-on**» (se situant dans la formation réticulée pontique et le locus coeruleus alpha) et «**sommeil paradoxal-off**» (localisé dans le locus coeruleus et le noyau dorsal du raphé). Une relation temporelle

réciroque entre l'activité de décharge électrique de ces deux populations neuronales existe. Ces populations neuronales sont sous le contrôle d'un neuropeptide dont la découverte est récente, il s'agit de **l'hypocrétine ou orexine** et est synthétisé dans la partie latérodorsale de l'hypothalamus. (31)

La figure suivante permet de récapituler l'ensemble des trois processus impliqués dans la régulation des états de vigilance.

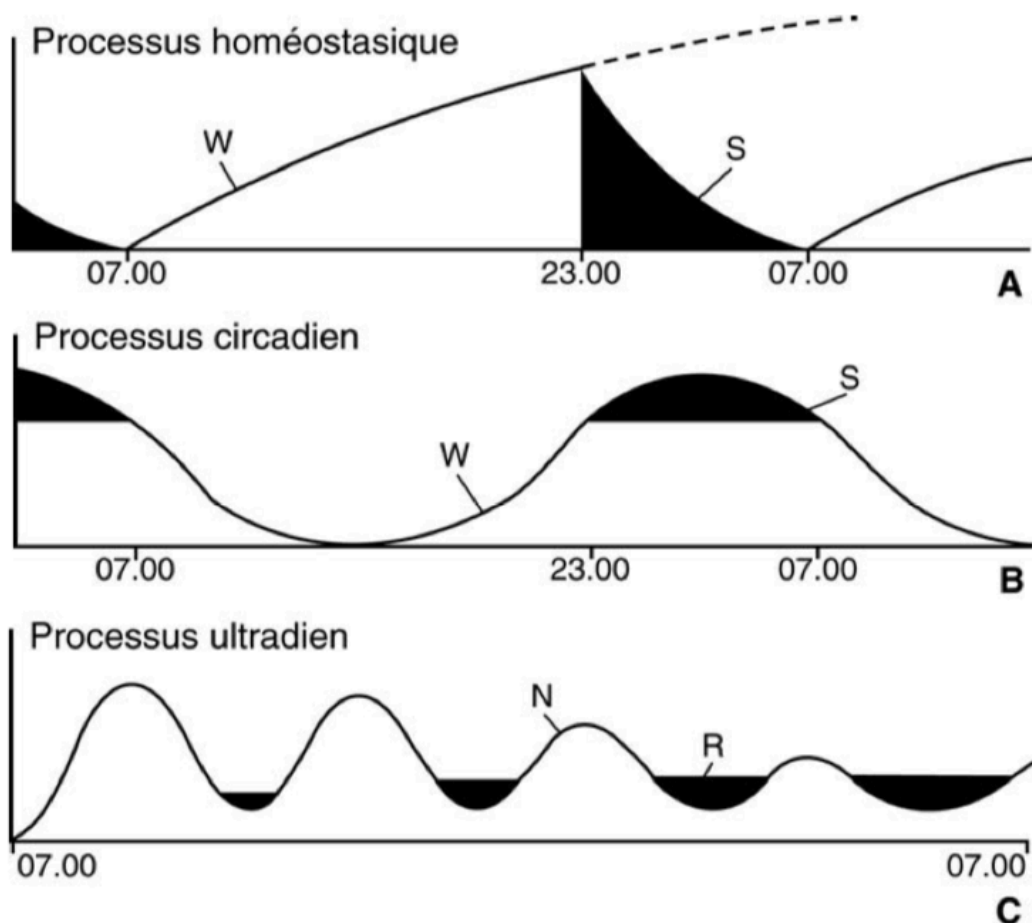


Figure 23 :Processus de régulation des états de vigilance (14)

W (Wake/Veille) ; S (Sommeil) ; R (REM, sommeil paradoxal) ; N(NREM, sommeil lent)

II.2. Les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont nombreux et ont été classés en 2005 suivant la *Classification internationale des pathologies du sommeil* qui est récapitulée par la figure suivante :

Insomnies Insomnie psychophysiologique Insomnie paradoxale Insomnie aiguë Insomnie idiopathique Mauvaise hygiène du sommeil Insomnie comportementale de l'enfant Insomnie familiale fatale Insomnie secondaire à une substance ou une condition physiologiques Insomnie secondaire à un médicament	Hypersomnies centrales Narcolepsie avec et sans cataplexie Narcolepsie secondaire Hypersomnie récurrente Hypersomnie idiopathique à long sommeil Hypersomnie idiopathique à sommeil normal Syndrome d'insuffisance du sommeil Hypersomnie post-traumatique Hypersomnie par médicament/substance	Troubles moteurs du sommeil Syndrome des jambes sans repos Syndrome des mouvements périodiques de jambe Crampes nocturnes Bruxisme Rythmies du sommeil
Troubles respiratoires du sommeil Apnées centrales du sommeil Respiration périodique Respiration périodique d'altitude Syndromes d'apnées secondaires à des médicaments ou substances Apnées obstructives du sommeil adulte Apnées obstructives du sommeil enfant Hypoventilation alvéolaire nocturne non apnéique, idiopathique Hypoventilation alvéolaire nocturne non apnéique, secondaire Syndrome d'Ondine Apnée primaire du nouveau-né	Troubles du rythme circadien du sommeil Jet lag Travail posté Perte du rythme circadien du sommeil Syndrome de retard de phase Syndrome d'avance de phase Syndrome hypernyctéméral	Autres troubles du sommeil Épilepsies morphéiques Céphalées du sommeil Reflux gastro-oesophagien du sommeil Angor du sommeil Syndrome de déglutition anormale Choc du sommeil Laryngospasme du sommeil Arrêt sinusal lié au sommeil
	Parasomnies Éveils confusionnels, Somnambulisme Terreurs nocturnes Somniloquie Cauchemars Paralysies du sommeil Érections douloureuses du sommeil Comportements oniriques États dissociés nocturnes Énurésie Geignement expiratoire Syndrome de la tête qui explose Trouble alimentaire du sommeil	Symptômes isolés, variantes de la normale, problèmes non résolus Long dormeur, court dormeur Ronfleur Sursauts du sommeil Myoclonie bénigne du sommeil de l'enfant Tremblement hypnagogique du pied Myoclonie fragmentaire Myoclonie propriospinale d'endormissement Dystonie du sommeil Intrusions d'alpha Pattern alternant cyclique Activation alternative des jambes pendant le sommeil

Figure 24 : Classification Internationale des pathologies du sommeil, 2005 (13)

Il serait intéressant de définir chacune des pathologies du sommeil, néanmoins nous nous contenterons de détailler celles dont la mélatonine pourrait avoir un intérêt thérapeutique dans leur traitement. Ainsi nous décrirons les **insomnies** ainsi que les **troubles circadiens du sommeil**.

II.2.1. Insomnie

II.2.1.1. Introduction

L'insomnie est avant tout un phénomène qualifié de *subjectif* par les patients puisqu'elle associe une plainte de mauvais sommeil à des conséquences diurnes diverses telle que somnolence diurne, irritabilité, prise de poids, baisse de la vigilance et difficulté de concentration.

Sa prévalence est élevée, elle touche pas moins de **35 %** de la population dont 9 à 10% de façon chronique et 25 % plutôt de façon occasionnelle. Elle a tendance à augmenter avec l'âge puisqu'un tiers des sujets de plus de 65 ans déclare souffrir d'une insomnie plus ou moins continue. A remarquer également que la plainte d'insomnie est supérieure chez les femmes versus chez les hommes d'1,5% de plus alors que le sommeil semble de plus mauvaise qualité chez l'homme, cela pourrait peut-être s'expliquer par l'existence de problèmes respiratoires liés au sommeil. Malgré l'importance de l'insomnie chez les patients, très peu osent en parler à leur médecin. Selon une étude de l'organisation Gallup, **69 %** d'entre eux souffrant de troubles du sommeil n'en avaient jamais parlé et seuls 5% avaient consulté un spécialiste du sommeil. Ce dernier point permet de mettre en évidence le rôle important du pharmacien et de l'équipe officinale dans l'accompagnement du patient dans ce cas. (15)

II.2.1.2. Physiopathologie

Il existe trois types de facteurs principaux: les facteurs prédisposant, précipitant et d'entretien. Nous allons donc les détailler.

D'après la figure suivante, nous pouvons montrer que la part des facteurs de vulnérabilité est constante avant et pendant l'évolution de l'insomnie contrairement à celle

des facteurs de déclenchement qui est à son pic au début de l'insomnie puis diminue. Enfin la part des facteurs d'entretien augmente avec la durée d'évolution de l'insomnie.

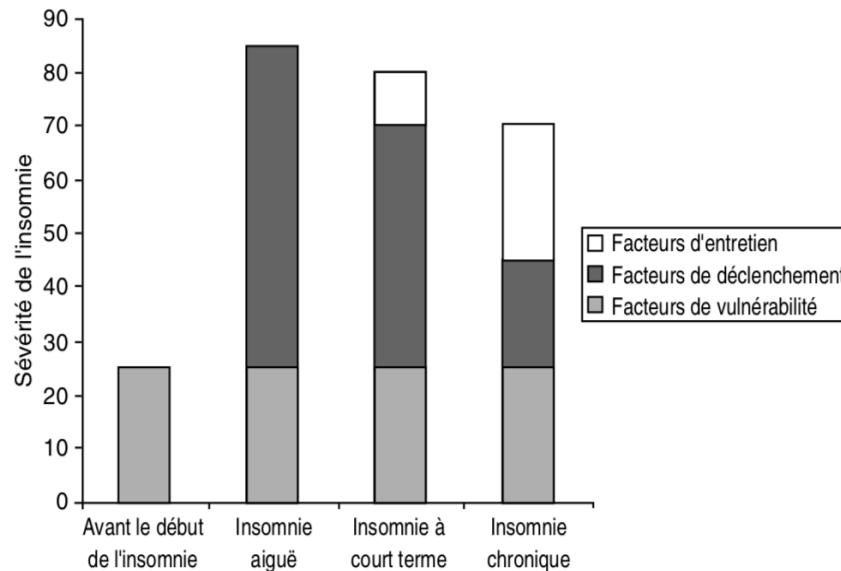


Figure 25 : Représentation de l'importance des facteurs selon la sévérité de l'insomnie (15)

- **Les facteurs prédisposant**

Les facteurs prédisposant ou dits de vulnérabilité rendent compte de «l'hyperéveil» propre à la personne souffrant d'insomnie. Ces facteurs sont classés en trois grandes catégories, on retrouve l'hyperéveil physiologique, cognitif et émotionnel.

L'hyperéveil physiologique se manifeste chez un insomniaque par une augmentation de la fréquence cardiaque, de la température corporelle, de la vasoconstriction périphérique mais aussi par une augmentation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien avec une diminution du niveau nocturne de mélatonine plasmatique. Sur le plan neurophysiologique, le sommeil des insomniaques chroniques se caractérise par une forte augmentation des micro-éveils répétés correspondant au CAP (Cycling Alternating pattern). On retrouve également en sommeil lent, une augmentation plus lente et moins élevée de toutes les

fréquences inférieures à la fréquence bêta alors que cette dernière est plus élevée. En sommeil paradoxal, il y a des niveaux plus bas des fréquences delta et thêta mais avec des niveaux plus élevés dans les fréquences rapides ce qui est assez caractéristique d'un hyperéveil du SNC.

L'hyperéveil cognitif se manifeste quant à lui par le biais de tracas, d'idées qui ne cessent de tourner en tête lorsque le patient essaie de trouver le sommeil et qui a des difficultés à contrôler ses pensées.

Enfin **l'hyperéveil émotionnel** est la conséquence directe d'une hyperréactivité émotionnelle chez les patients insomniaques qui ont besoin de plus de temps qu'un dormeur classique pour stabiliser leurs émotions après l'exposition à un facteur stressant ce qui les empêchera de s'endormir rapidement au coucher.

- **Les facteurs précipitant**

Ce sont ceux qui sont associés au développement de l'insomnie et qui peuvent être d'origine familiale, professionnelle ou médicale.

- **Les facteurs d'entretien**

Ce sont des facteurs qui permettent d'entretenir cette insomnie, ils peuvent correspondre à des mauvaises habitudes prises par le patient (regarder la télévision dans le lit...), à des attitudes (efforts exagérés pour s'endormir) ou encore à des croyances erronées concernant le sommeil.

En plus de ces facteurs de base, il faut également ajouter que d'autres éléments peuvent se surajouter à eux comme par exemple des facteurs divers, psychiatriques, organiques ou encore médicamenteux.

II.2.1.3. Les différentes formes d'insomnie

- **Insomnie aiguë ou situationnelle**

On parle **d'insomnie aiguë ou situationnelle** lorsqu'elle dure de **une à quelques nuits** et qu'elle se caractérise par des difficultés d'endormissement avec un ou plusieurs réveils nocturnes et/ou un réveil précoce.

Ce type d'insomnie a lieu lorsque le patient fixe son attention sur un souci en particulier ou bien sur un facteur de l'environnement (comme du bruit excessif, température importante ou trop basse, lumière...) ou encore à cause d'une douleur aiguë. Dans ce genre de cas, le/les facteur(s) déclenchant(s) de cette insomnie est/sont relativement facile à identifier.

- **Insomnie subaiguë ou à court terme**

On peut également parler **d'insomnie subaiguë ou à court terme** lorsque celle-ci dure entre **1 à 4 semaines**.

Cette fois-ci l'origine est plus liée avec un évènement de vie source de stress physique ou psychologique, une mauvaise hygiène de vie, une maladie, un décès d'un proche, un changement important de vie auquel le patient va devoir s'adapter. Le risque de passage à la chronicité existe déjà à ce stade.

- **Insomnie chronique primaire**

Enfin l'**insomnie chronique** se caractérise quant à elle comme une insomnie durant **plus de un mois**, elle s'étend d'ailleurs bien souvent sur plusieurs mois voire plusieurs années. Elle débute parfois pendant l'enfance mais plus fréquemment à l'âge adulte vers 20 à 40 ans et la moyenne d'âge se trouve vers 43 ans.

L'international classification of sleep disorders (ICSD) classe l'insomnie chronique dit « primaire » selon trois catégories distinctes : l'insomnie psychophysiologique, le trouble de la perception du sommeil et l'insomnie idiopathique. (15)

Lorsque le patient consulte uniquement pour un motif d'insomnie, on parle alors d'insomnie primaire. Dans ce type d'insomnie, cela ne signifie pas obligatoirement que le patient ne souffre pas d'autres troubles, somatiques ou psychiatriques, mais ils ne sont pas à l'origine de la consultation. On retrouve plutôt une plainte d'un sommeil de mauvaise qualité, de difficultés à s'endormir, de réveils multiples nocturnes avec des difficultés pour retrouver le sommeil, ou encore de réveils matinaux bien trop précoces par rapport à d'habitude. Certains patients évoqueront une nuit courte ou à l'extrême une nuit « blanche ». Un cercle vicieux se met ensuite en place puisque le sujet aura de plus en plus d'appréhension à la simple idée d'aller se coucher, ce qui augmentera encore plus la latence d'endormissement. Il s'agit bien souvent de cas fréquents que l'on retrouve au comptoir dans la pratique officinale.

Une des explications probables à cette insomnie chronique primaire serait ce fameux mécanisme d'hyperéveil qui empêcherait le bon fonctionnement des mécanismes du sommeil sans qu'il y ait pour autant une déficience des mécanismes hypnogènes.

- **Insomnie chronique secondaire ou associées**

Ce type d'insomnie est qualifiée de secondaire ou associée puisqu'elle est la conséquence d'une origine primaire. Elle peut être associée à diverses pathologies.

Parmi ces insomnies on retrouve celles **associées à une maladie psychiatrique** telle que psychose, troubles de l'humeur, troubles anxieux ou encore alcoolisme.

On trouve également **les insomnies associées à des maladies organiques** puisqu'il peut y avoir des répercussions des symptômes propres à ces maladies mais aussi atteinte des mécanismes du sommeil dans certaines maladies neurologiques ou encore être la conséquence in fine de troubles entraînés par la maladie telle que l'anxiété ou encore l'humeur dépressive. Parmi ces maladies organiques on peut citer les maladies neurologiques (maladie neurodégénérative telle que Parkinson, Alzheimer; lésions vasculaires; syndrome d'impatience des membres dans la veille; insomnie fatale familiale), les maladies cardio-vasculaires, les maladies broncho-pulmonaires, maladies gastroduodénales...

II.2.2. Les troubles du rythme circadien du sommeil

II.2.2.1. Introduction

Il faudra attendre 1979 et la «*Classification diagnostique des troubles du sommeil et de l'éveil*» pour déterminer les troubles du rythme circadien veille/sommeil.

Ces troubles sont caractérisés par une **désynchronisation** des horaires de veille et de sommeil par rapport aux heures plus conventionnelles de V/S. Ils se classent en deux types.

Les premiers sont les plus fréquents et sont la conséquence d'horaires de V/S volontairement décalés par rapport aux synchroniseurs locaux ou du lieu de destination. Les seconds sont moins fréquents et correspondent à un échappement pathologique du rythme V/S à l'influence des synchroniseurs. (16)

Pour comprendre de quoi il s'agit et du rôle que pourrait y jouer la mélatonine nous allons voir plus en détails ces différents types.

II.2.2.2. Troubles du rythme circadien V/S induits par des horaires V/S décalés

- **Troubles du sommeil et de l'éveil du travail posté**

Ce phénomène est très fréquent puisqu'il touche pas moins de **40 à 80 %** des travailleurs postés. En sachant qu'environ 20 % de la population active masculine travaille en horaires postés et 15% de la population active féminine.

Comme nous l'avons vu précédemment dans la partie II.3.2 concernant le processus circadien, la durée du sommeil est corrélée en partie par son heure de début qui est entre autre fonction de la température corporelle. Chez un sujet avec un rythme de sommeil «normal», le sommeil débute le soir lorsque la température corporelle diminue et se termine le matin lorsqu'elle remonte. Or le travailleur de nuit se couche le matin lorsque la température corporelle est ascendante, ce qui peut en partie expliquer le fait que la durée de son sommeil soit plus courte. De plus, dormant le jour, ce travailleur est bien plus sujets aux facteurs environnants pouvant influencer sur sa qualité du sommeil tels que les bruits ambiants, la lumière du jour ou encore l'augmentation de la température extérieure.

Selon certaines études, la durée du sommeil est en moyenne **diminuée de 2 heures**. A cela s'ajoute des difficultés d'endormissement, de multiples réveils nocturnes, un sommeil de mauvaise qualité ayant pour conséquence une somnolence diurne. Il y a également une

modification de l'architecture du sommeil puisque la latence d'apparition du sommeil paradoxal du matin est plus brève que le soir et sa part est plus importante par rapport à celle lors d'un sommeil paradoxal en fin de nuit. Il y a aussi une récurrence des stades 3 et 4 dans la seconde partie de sommeil. C'est ce que nous pouvons observer sur la figure suivante où le diagramme du haut représente le sommeil de nuit (architecture normale) et celui du bas représente le sommeil de jour. (16)

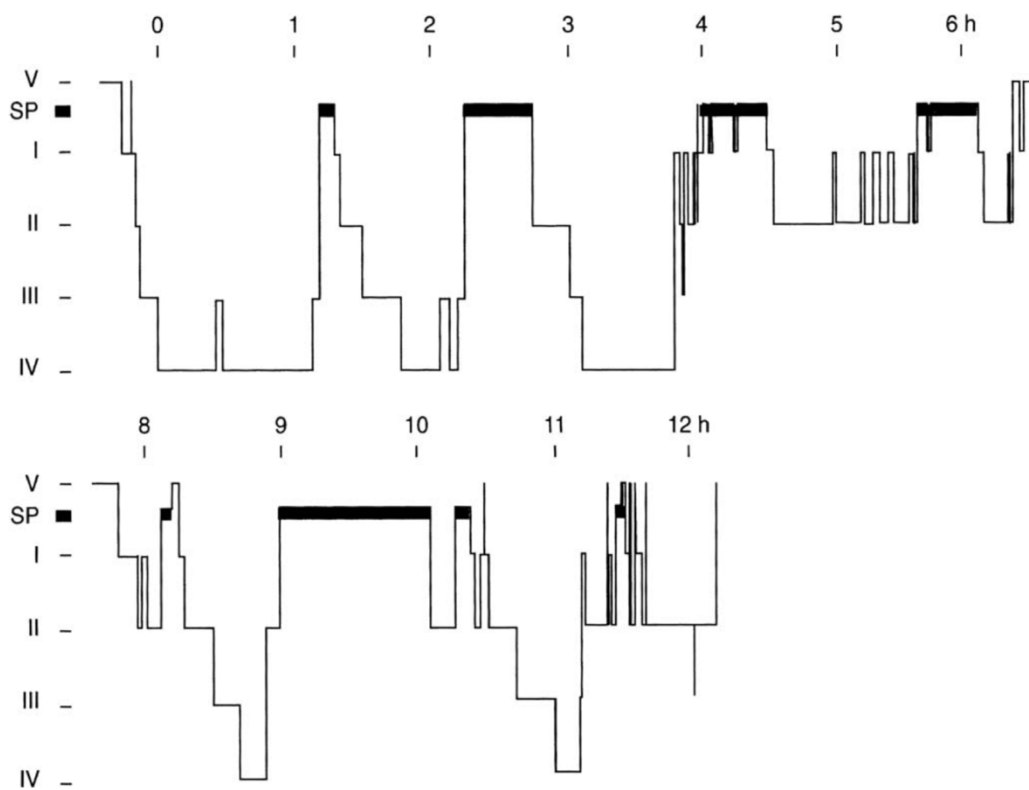


Figure 26 : Hypnogramme d'un sommeil de nuit et de jour d'un travailleur posté (16)

- **Troubles du sommeil et de l'éveil liés au franchissement rapide des fuseaux horaires (= jet lag)**

Ce phénomène est bien connu par les utilisateurs des vols Trans-méridiens qui imposent à leur corps un décalage brutal des synchroniseurs endogènes et exogènes, ce qui aura pour conséquence une désynchronisation de l'organisme qui ne peut s'ajuster immédiatement. Le système circadien n'est plus en phase, il sera soit en **avance ou en retard de phase** selon la direction du vol. De plus les divers rythmes biologiques de l'organisme (température, V/S, hormonaux..) ne se synchronisent pas à la même rapidité ce qui entrainera une dissociation de phase des différents rythmes biologiques les uns par rapport aux autres et c'est justement elle qui sera à l'origine des symptômes ressentis par les voyageurs et qui sont abrégés par le terme de «**jet lag**». La durée des symptômes varient en fonction de la direction du vol puisque la resynchronisation est plus lente suite à un vol vers l'Est qu'après un vol vers l'Ouest et elle sera augmentée en fonction du nombre de fuseaux horaires traversés.

Sur la figure suivante, nous pouvons voir les effets d'un vol Trans-méridien chez un sujet parisien qui a pour habitude de s'endormir à 23 heures (lorsque sa température corporelle est descendante) et de se réveiller vers 7 heures (en début de phase ascendante de la température corporelle). Or dans le cas d'un vol vers l'Ouest à San Francisco (SF) (-8 heures), il n'aura pas de difficulté pour s'endormir à 23 heures (SF, donc à 7 heures à Paris) puisque sa température corporelle est basse mais dans une phase ascendante donc il se réveillera rapidement dans la nuit avec une nuit courte. Autre cas d'un vol vers l'Est à Hong-Kong (HK) (+ 8 heures), il aura des difficultés à s'endormir à 23 heures (HK, donc 15 heures à Paris) puisque sa température du corps est quasi à son maximum et il aura aussi du mal à se réveiller à la fin de la nuit puisqu'il est sur la phase descendante de sa température corporelle. (16)

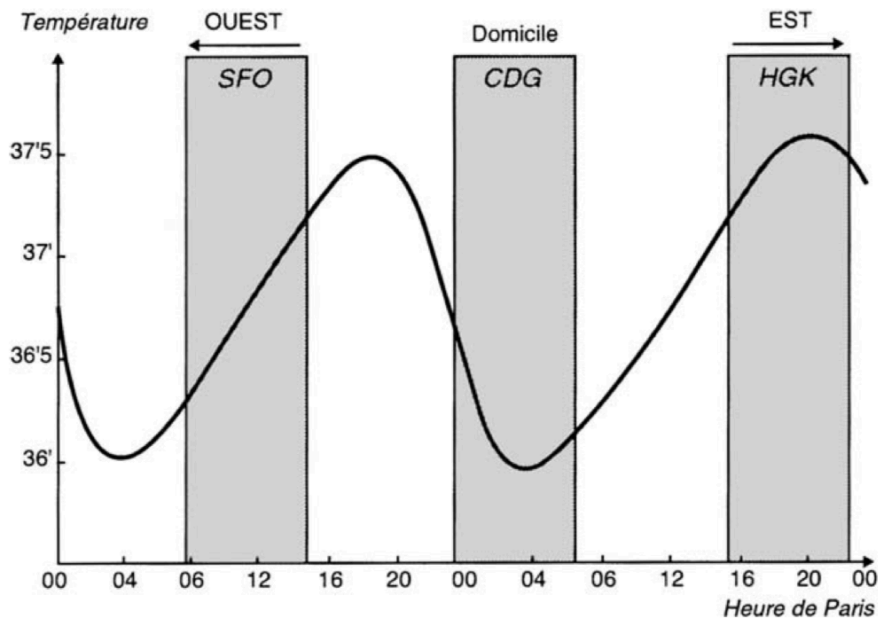


Figure 27: Représentation des effets d'un vol Trans-méridien sur la relation sommeil/rythme circadien de la température (16)

En plus de ces facteurs circadiens s'ajoutent bien évidemment le déficit de sommeil lié à l'allongement du jour ou de la nuit dans le sens Est/Ouest et au raccourcissement du jour ou de la nuit dans le sens inverse.

II.2.2.2. Troubles du rythme circadien V/S dus à un échappement pathologique de ce rythme à l'influence des synchroniseurs de l'environnement

- **Syndrome de retard de phase du sommeil**

Ce syndrome se caractérise par des horaires d'endormissement et de réveil décalés de plusieurs heures dans le **sens des aiguilles d'une montre** et a de nombreuses conséquences telles que des difficultés à s'endormir le soir (un sujet atteint ne s'endort pas avant 2 à 4 heures du matin) et d'immenses difficultés à émerger le matin si quelqu'un ou quelque chose le réveille le matin, tout en ressentant la plupart du temps des céphalées dès

le réveil. Néanmoins le sommeil est de bonne qualité puisqu'une fois endormi le patient dort bien. Au final, certains patients tolèrent relativement bien ce syndrome à condition qu'il n'y ait pas trop de conséquences sur les vies sociale et professionnelle.

- **Syndrome d'avance de phase du sommeil**

Ce syndrome est le phénomène miroir du syndrome précédant puisqu'il se caractérise par des horaires d'endormissement et de réveil décalés de plusieurs heures mais cette fois-ci dans le **sens inverse des aiguilles d'une montre**. Ce phénomène est moins fréquent que le précédent.

Le patient atteint par ce syndrome aura une incapacité totale à rester éveillé en fin d'après-midi, il s'endormira alors et aura un sommeil de bonne qualité mais sera réveillé très tôt et aura en quelques sortes une insomnie du petit matin.

- **Syndrome hypernycthéral**

Ce syndrome est extrêmement rare et est plus présent chez les sujets aveugles (17 à 50 % d'entre eux seraient concernés). Il s'agit d'une forme sévère du syndrome de retard de phase et consiste en un décalage quotidien de une à deux heures des heures d'endormissement et de réveil dans le sens des aiguilles d'une montre sous l'influence des synchroniseurs de l'environnement. La période de 24 heures n'est plus comprise dans la marge d'entraînement du système circadien du patient.

Les patients atteints de ce syndrome s'endorment 1 à 2 heures plus tard chaque jour et ont des cycles V/S supérieurs à 24 heures d'où l'appellation «d'hypernycthéral». Il y a souvent des périodes d'insomnies nocturnes associées à une somnolence diurne ainsi qu'un sommeil de moins bonne qualité.

La figure suivante montre à quel point les différences sont perceptibles selon le type de trouble du rythme circadien V/S. Cela permet de faire le point sur l'ensemble des choses dites précédemment.

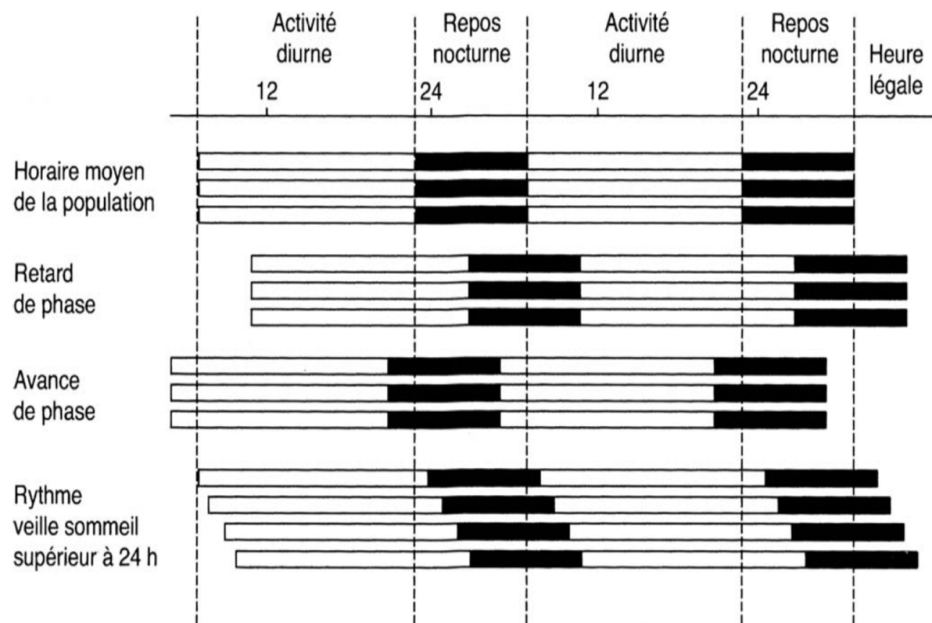


Figure 28 : Représentation des troubles du rythme circadien V/S dus à un échappement pathologique de ce rythme à l'influence des synchroniseurs de l'environnement (16)

- **Irrégularité du cycle veille/sommeil**

Il s'agit ici d'une désorganisation temporelle des épisodes de veille et de sommeil. Ce type de syndrome est avant tout présent chez des personnes âgées ou bien chez des sujets souffrant de démence qui présentent des rythmes circadiens de la température, de la mélatonine et du cortisol désorganisés. (16)

II.3. Rôles de la mélatonine exogène et endogène sur le cycle du sommeil et potentielles applications thérapeutiques

Dans la partie I.6 précédente («Propriétés physiologiques de la mélatonine») nous avons pu mettre en avant les très nombreuses propriétés de la mélatonine mais nous n'avons que trop peu abordé son action possible sur le sommeil, c'est ce que nous allons faire dès à présent.

II.3.1. Un synchroniseur endogène chez l'Homme

Comme abordé succinctement dans la partie I.6, la mélatonine joue un rôle de synchroniseur endogène puisqu'elle a la capacité de stabiliser à la fois les rythmes circadiens, de les renforcer ou de maintenir leur relation de phase.

Sa sécrétion permet notamment de diminuer la température corporelle facilitant ainsi le début du sommeil. En effet, lorsque la mélatonine est sécrétée elle entraîne une activation de récepteurs vasculaires centraux/périphériques qui ont pour conséquence une vasodilatation entraînant ainsi la baisse de la température du corps. La mélatonine module également la sécrétion du cortisol mais de façon moins évidente.

Autre impact de cette hormone est celui de sa durée de sécrétion ainsi que de sa position au cours de la journée sur le rythme veille/sommeil. En effet, si l'on prend l'exemple des longs dormeurs, ils se caractérisent par un sommeil avec un allongement de la durée de sécrétion de mélatonine et leur température du corps reste basse plus longtemps. (17)

II.3.2. Effet chronobiotique

Précédemment nous avons mis en évidence le rôle de la mélatonine en tant que synchroniseur de l'organisme. Intéressons-nous maintenant à son application réelle afin de comprendre ses potentialités thérapeutiques.

L'effet chronobiotique de la mélatonine mis en avant dans de nombreux articles signifie que l'administration de cette hormone permettrait de resynchroniser les rythmes biologiques. Néanmoins cette resynchronisation ne se ferait non pas classiquement comme celle de l'administration d'une hormone lambda qui entraîne un phénomène classique de rétrocontrôle négatif, mais plutôt par un phénomène de modification de sécrétion endogène selon une courbe de réponse de phase (PRC) suite à l'administration de mélatonine.

Point essentiel, la modification de cette sécrétion sera fonction de l'heure d'administration de la mélatonine exogène. En effet, comme nous pouvons l'observer sur la figure suivante, il y a deux impacts possibles :

- Si l'on administre de la mélatonine **le matin ou à midi**, il y aura alors pour conséquence un **retard de phase**, d'amplitude plus faible voire même absente selon différents auteurs d'articles. C'est ce que nous pouvons voir en (c)
- A l'inverse, si l'on administre de la mélatonine **l'après-midi ou dans la soirée**, il y aura alors une **avance de phase**. C'est ce que nous pouvons voir en (b)
- La sécrétion physiologique de mélatonine est à observer grâce au (a) de la figure suivante.

A cela s'ajoute le fait que le changement de sens du décalage se situe environs vers 15 heures ce qui est justement à l'opposé du pic nocturne physiologique de la mélatonine. (17)

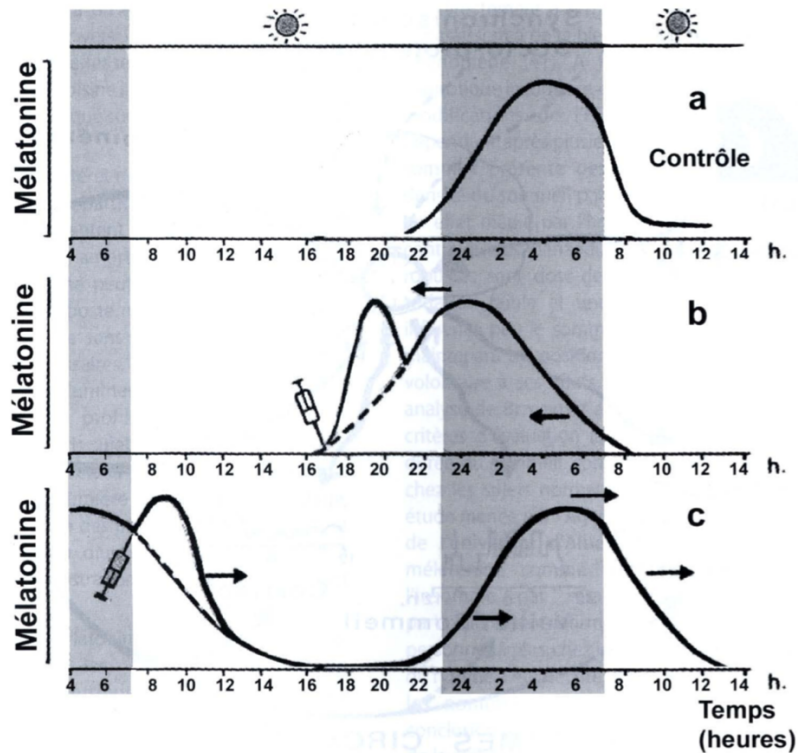


Figure 29 : Représentation de l'impact d'une administration exogène de mélatonine sur sa sécrétion endogène (17)

L'effet chronobiotique de l'administration de la mélatonine exogène peut avoir une application thérapeutique directe dans le cadre du syndrome de retard de phase puisque par ce biais, l'administration de mélatonine permettrait de choisir l'heure d'endormissement voulue par le patient, facilitant la compatibilité avec des vies sociale/ professionnelle/ personnelle.

Autre application possible chez les patients aveugles, puisque la prise de mélatonine permettrait l'entraînement des rythmes en libre-cours supprimant ainsi les siestes diurnes et la somnolence.

Cet effet chronobiotique présente un grand intérêt pour les voyageurs Trans-méridiens subissant fréquemment le jet lag et voulant justement prévenir cet effet. Notamment si l'on prend en compte le fait que les taux physiologiques de mélatonine et de cortisol ont besoin de **3 semaines** d'adaptation aux conditions environnementales. Une adaptation plus rapide est donc recherchée. Deux cas possibles :

- S'il s'agit d'un vol vers l'Est, l'objectif sera d'avoir une **avance de phase**, il faudra alors une pré-synchronisation par **prise de mélatonine dans l'après-midi** le jour du départ voire idéalement quelques jours avant, puis à l'heure du coucher les quatre à cinq jours suivants. Il faudra néanmoins faire attention à ce que la prise ne soit pas avant 15 heures pour ne pas entraîner le phénomène inverse, à savoir le retard de phase.
- S'il s'agit au contraire d'un vol vers l'Ouest, le patient recherchera plutôt un **retard de phase**. Malheureusement, selon de nombreux articles, la mélatonine est **moins efficace** pour entraîner un retard de phase. Le sujet peut tout de même essayer de prendre de la mélatonine le matin voire à midi quelques jours avant son vol. Si le décalage est supérieur ou égal à douze heures, l'efficacité sera encore moindre et il sera suffisant de débiter le traitement que le jour d'arrivée dans le pays.

Enfin, il serait légitime de vouloir utiliser cette propriété pour resynchroniser le rythme veille/sommeil chez les travailleurs postés. La difficulté résulte dans le fait que ces travailleurs n'ont pas souvent les mêmes horaires exacts de travail avec une rotation rapide et il serait donc compliqué de vouloir instaurer un rythme stable. L'administration de mélatonine peut toutefois faciliter le repos de fin d'après-midi avant la reprise de leur poste mais les études montrant un impact positif sur la resynchronisation de la mélatonine pour ce type de sujet restent pour le moment assez rares. (32)(17)(31)

II.3.3. Effet hypnotique ?

La mélatonine est surnommée dans le langage courant comme «l'hormone du sommeil», mais nous sommes en droit de nous demander si cela est bien pour autant justifié.

L'impact exacte de l'administration sur le sommeil manque encore aujourd'hui de précision et d'exactitude néanmoins nous allons tenter de récapituler avec le plus de clarté possible les conclusions trouvées dans la littérature de nos jours.

Tout d'abord, il a été démontré qu'administrée dans l'après-midi, la mélatonine en prise unique (environ 5 mg) entraîne une **sensation de fatigue, un allongement du temps de réaction, une diminution de la latence d'endormissement, une augmentation de l'activité téta et des fuseaux (stades N1 et N2, sommeil léger) ainsi qu'une amélioration globale de la qualité du sommeil**. La mélatonine régule en partie le cycle veille/sommeil par le fait qu'elle favorise l'endormissement en inhibant les systèmes d'éveil permettant ainsi l'initiation du sommeil. Toutefois dans ce cas, l'initiation du sommeil ne serait pas liée de façon directe à une diminution de la température corporelle puisqu'il n'y a pas d'impact sur cette dernière après l'administration de faible dose de mélatonine exogène. (32)

Malgré l'apport d'une forte dose de mélatonine, l'effet «hypnotique» reste inconstant et les modifications de l'EEG ne semblent pas être dose-dépendantes. Il faut attendre plusieurs jours d'apport de cette hormone pour que des modifications apparaissent sur l'architecture du sommeil en se manifestant par une augmentation de la densité du sommeil paradoxal et du stade II. L'effet «hypnotique» reste assez faible puisqu'un patient restant debout peut s'opposer volontairement aux effets de la mélatonine, même à forte dose. Ce qui n'est pas le cas lors d'une administration de benzodiazépines dont les effets oscillent entre une sédation faible et une anesthésie générale dose-dépendante, rendant impossible le fait qu'un sujet résiste debout à ses effets. (17)

De plus, la conclusion de la méta-analyse de Brzezinski et al. ne semble pas apporter beaucoup plus de précision puisqu'elle met en évidence un effet hypnotique significatif mais **minime** chez des sujets normaux et chez les sujets atteints d'insomnie. Il en va de même avec une étude menée par *l'Agency for Healthcare Research and Quality* qui conclut par un intérêt significatif de l'effet hypnotique de la mélatonine dans les syndromes de retard de phase mais avec peu d'intérêt pour le reste. Toutefois une étude récente à tout de même souligné l'efficacité de la prise de mélatonine à libération prolongée dans le traitement de l'insomnie primaire de patients de plus de 55 ans. Tout ceci nous montre à quel point il est **encore tôt** pour réaliser une conclusion définitive du possible effet hypnotique de la mélatonine sur l'organisme car idéalement il faudrait réévaluer cet effet lors d'essais strictement contrôlés. (17)(33)

Un autre intérêt de la mélatonine a été mis en évidence lors d'une étude utilisant l'IRM fonctionnelle qui a montré que cette hormone permet de consolider la mémoire pendant le sommeil puisqu'elle agit sur l'activité cérébrale de la même façon chez un sujet éveillé que lors d'un sommeil physiologique.

Qu'il s'agisse de la mélatonine endogène ou exogène, il serait pour le moment plus juste de surnommer la mélatonine comme **«l'hormone de la nuit»** plutôt que «l'hormone du sommeil» puisqu'elle facilite avant tout l'adaptation de l'organisme à l'environnement en apportant l'information de nuit en fonction du rapport lumière/obscurité et qu'elle possède un réel effet modulateur sur le sommeil dans les conditions physiologiques. Toutefois, il ne faut pas oublier que l'Homme est initialement programmé pour être actif le jour et se reposer la nuit.

CONCLUSION DE LA PARTIE II

Tout au long de cette deuxième partie nous avons pu comprendre la mise en place et le fonctionnement du sommeil qui permet à notre organisme de se régénérer nuit après nuit.

Nous avons également pu constater que ce sommeil pouvait être troublé et entraîner de multiples troubles. Nous nous sommes focalisés sur les insomnies ainsi que sur les troubles circadiens du sommeil afin de mettre en évidence les intérêts thérapeutiques de la mélatonine dans les troubles du sommeil.

Il s'est avéré que malgré les divergences des multiples études publiées de nos jours, la mélatonine permet une diminution du temps de latence d'endormissement, une diminution de la fréquence des réveils nocturnes et permet donc une amélioration globale de la qualité du sommeil. Grâce à ses propriétés, la mélatonine se révèle être **d'un réel intérêt dans le traitement des troubles circadiens du sommeil et dans certaines formes d'insomnie.**

Il est donc aisé de comprendre le récent engouement des industries pharmaceutiques pour l'utilisation de cette hormone dans le traitement des troubles du sommeil.

Néanmoins, nous pouvons nous demander maintenant pour quelles raisons les industriels utilisent la plupart du temps la mélatonine associée à d'autres éléments telles que les plantes ou encore les minéraux.

Nous tenterons de faire la lumière dans cette troisième et dernière partie afin de comprendre pourquoi et surtout quels intérêts présentent de telles associations pour notre conseil officinal au quotidien.

III. TROISIÈME PARTIE : SPECIALITÉS A BASE DE MÉLATONINE ET ASSOCIATIONS

A l'heure où les spécialités à base de mélatonine se multiplient et occupent de plus en plus de place dans les pharmacies, il serait intéressant de connaître les intérêts de telles ou telles associations avec la mélatonine afin de pouvoir s'orienter, conseiller et répondre au mieux à la demande de nos patients. C'est ce que nous allons donc faire dans cette partie.

III.1. Statut réglementaire et allégations

III.1.1. En France

La réglementation de la mélatonine est assez particulière, que ce soit concernant son historique mais également concernant ses disparités réglementaires internationales.

En France, la mélatonine a été commercialisé en **2008** sous la forme d'un médicament unique avec une AMM (Autorisation de mise sur le marché) dénommé «**CIRCADIN**» qui est une forme à libération prolongée de mélatonine pure dosée à 2 mg, nous l'étudierons plus en détails dans la suite de cette partie.

Puis depuis **2011**, la mélatonine est inscrite sur la **liste II** des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. Elle peut aussi être utilisée pour la réalisation de préparation magistrale en pharmacie sans restriction d'âge ni limite de dose et sans pour autant être inscrite à la pharmacopée. Cependant, comme le rappelle l'ANSM dans son point d'information du 25/04/2018, la réalisation de préparation à base de mélatonine réalisée par le pharmacien (que ce soit en ville ou à l'hôpital), doit être réservée uniquement «aux

patients ne pouvant recevoir la spécialité CIRCADIN dans le cadre de son AMM ou dans le cadre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)» (34). De plus, comme toute préparation elle doit faire suite à une prescription médicale et «qu'en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique autorisée et disponible sur le marché». (35)

La dose contenue au sein des compléments alimentaires en tant que substances chimiquement définies possédant des propriétés physiologiques, a été revue à la hausse au cours des années. En effet elle n'était que d'1 mg suite à l'arrêté du 8 septembre 2015. Ce dernier fut annulé le 31 mars 2017 par le Conseil d'État et la **dose limite fixée à 2 mg** de mélatonine par prise suite à une décision administrative de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). (36)

A l'heure actuelle, les compléments alimentaires contenant **moins de 2 mg strictement** sont autorisés à être sur le marché.

La mélatonine contenue dans les denrées alimentaires possède deux allégations ayant eu un avis favorable par L'EFSA (European Food Safety Authority) :

- «*La mélatonine contribue à atténuer les effets du décalage horaire*». Cette allégation possède certaines restrictions puisqu'elle ne peut être utilisée que si la spécialité contient au **minimum 0,5 mg de mélatonine** et qu'il soit spécifié que l'effet est obtenu par une prise juste avant le coucher le premier jour du séjour et les quelques jours suivant le jour d'arrivée à destination.
- «*La mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement*». De même que l'allégation précédente, mais cette fois-ci elle ne peut être indiquée que pour une denrée alimentaire contenant **1 mg de mélatonine** par portion quantifiée et il doit apparaître en parallèle une recommandation indiquant que l'effet sera permis par une prise avant le coucher. (37)

Enfin, les conditions de remboursements des spécialités à base de mélatonine sont très strictes, en atteste le récapitulatif réalisé par *la CPAM des Hauts de Seine datant du 17/06/2016* [Annexe I].

III.1.2. A l'étranger

Au sein des compléments alimentaires, la mélatonine est aussi autorisée mais de façon différentes selon les états puisqu'elle doit être inférieure à 2 mg par prise et par jour en Lettonie alors qu'elle ne doit pas être supérieure à 1 mg à Chypre, en Croatie, en Espagne, en Grèce, en Italie et en Pologne. Elle est cependant interdite dans les compléments alimentaires au sein des pays suivants : au Danemark, République Tchèque, au Royaume-Unis, en Slovénie et enfin en Suisse.

En Belgique, les spécialités ayant plus de 0,3 mg de mélatonine par prise journalière sont considérés comme médicaments par fonction (« 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» (37)).

Enfin en Allemagne, si une spécialité contient plus de 0,28 mg de mélatonine par prise journalière elle est considérée comme un médicament par fonction. (38)

III.2. Le CIRCADIN : unique médicament à base de mélatonine

III.2.1. Définition

Le CIRCADIN est la seule et unique spécialité pharmaceutique ayant obtenue une AMM en 2007 et ayant donc le statut de médicament contenant de la mélatonine. Il est inscrit sur la liste II et est donc uniquement sur ordonnance.

Il s'agit d'une formulation à **libération prolongée contenant 2 mg de mélatonine** de synthèse, qui va mimer les effets de la mélatonine endogène.

Il est conditionné dans une boîte de 30 comprimés, sous plaquettes thermoformées.

Concernant sa prise en charge, à l'heure actuelle, il n'y en a aucune dans les indications de l'AMM (que nous verrons dans le paragraphe suivant) néanmoins il peut être pris en charge par l'Assurance Maladie dans la limite de 800 euros par année et par patient dans l'indication de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) (que nous verrons dans le paragraphe suivant également).

Concernant son efficacité, selon de nombreuses études, les bénéfices sont significatifs puisque les patients ressentent **une meilleure qualité du sommeil, une diminution de la latence d'endormissement, une augmentation de la vigilance au réveil et l'amélioration in fine de leur qualité de vie.**

III.2.2. Indications, posologie et prise en charge

- **CIRCADIN et AMM**

En France, le CIRCADIN possède une AMM (SMR faible et ASMR V) depuis décembre 2008 pour l'indication suivante : «En monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de plus de 55 ans». (39) Bien que pris en charge dans le passé à hauteur de 30 % par la sécurité sociale, il fut déremboursé et ne bénéficie d'aucune prise en charge aujourd'hui tout en étant soumis à prescription médicale. Dans cette indication, la posologie recommandée est de 2 mg par prise quotidienne pouvant être poursuivie sur une période de 13 semaines.

Concernant son efficacité, selon de nombreuses études, les bénéfices sont significatifs puisque les patients ressentent une meilleure qualité du sommeil, une diminution de la latence d'endormissement, une augmentation de la vigilance au réveil et amélioration in fine de leur qualité de vie. De plus, la dose de 2 mg quotidienne est bien tolérée **sans pour autant avoir les effets indésirables des hypnotiques** plus classiques tels que l'effet rebond, l'altération de la cognition, de la mémoire et de la stabilité posturale. Autre atout majeur de la mélatonine comparé aux hypnotiques dans ce contexte : elle n'entraîne **pas de dépendance** et donc **pas de syndrome de sevrage** lors de l'arrêt du traitement.

- **CIRCADIN et RTU**

Cette spécialité peut toutefois être remboursée par dérogation depuis 2011, dans le traitement des troubles du rythme Veille/Sommeil chez l'enfant de plus de 6 ans, associé à un syndrome de Rett ou de certaines maladies neurogénétiques tels que les syndromes de Smith Magenis, d'Angelman ou encore dans la sclérose tubéreuse de Bourneville ou les troubles du spectre autistique.

Quelques années plus tard, en juillet **2015**, est mis en place un protocole de **RTU** afin que la HAS évalue de façon objective le bienfondé de cette prise en charge dérogatoire citée précédemment dans les indications émises par l'ANSM. Cette RTU concerne les enfants de 6 à 18 ans traités pour les indications précédentes. (40)

La posologie recommandée est de 4 à 6 mg à prendre une heure avant le coucher et après le repas. La dose devra être augmentée par pallier en fonction de la tolérance et de l'efficacité chez le patient. Idéalement le comprimé devra être pris en entier mais si le patient a des difficultés à avaler il pourra éventuellement le couper en deux voire même l'écraser (bien que cela diminue l'intérêt de la formulation à libération prolongée).

Concernant la prescription initiale, elle est réservée aux pédiatres, neurologues et psychiatres. Les renouvellements sont possibles par n'importe quel médecin.

Cette RTU a été validée le 08/07/2015, a réellement débutée le 01/10/2015 et était initialement prévu pour 3 ans, elle a néanmoins bénéficiée d'un renouvellement le 01/10/2018 et ce pour une durée de 3 ans.(41) Nous sommes aujourd'hui en 2019 mais pour le moment aucun nouveaux documents concernant cette RTU n'a été publié officiellement, cela ne devrait donc sans doute pas tarder dans les années à venir.

III.3. Liste des spécialités officinales à base de mélatonine

Comme dit précédemment, le nombre de nouveaux CA à base de mélatonine ne fait qu'augmenter de mois en mois. Il en existe aujourd'hui pas moins de 77 et ce chiffre continuera sans aucun doute à augmenter après la rédaction de cette thèse puisque chaque laboratoire surfe sur ce marché récent.

Ce tableau non exhaustif récapitule l'ensemble des CA que l'on peut retrouver en pharmacie et parapharmacie, qu'elles soient réelles ou virtuelles avec les sites internet. Il a pour but d'aider les professionnels de santé, mais aussi toute personne, à comparer plus facilement les compositions de l'ensemble des CA à base de mélatonine disponibles aujourd'hui afin de conseiller/choisir au mieux celui qui correspondra aux attentes. Toutes les spécialités sont des CA et sont classées par ordre alphabétique des noms du laboratoire qui les produit.

Tableau I : Les principaux CA à base de mélatonine

DÉNOMINATION	SUBSTANCES ACTIVES PAR COMPRIMÉ/GÉLULE/PULVERISATION		SPÉCIFICITÉS
ADP MÉLATONUIT	Mélatonine 0,5 mg Passiflore 50 mg Eschscholzia 250 mg		Gélules
ARKOPHARMA ARKORELAX Mélatonine 1mg	Mélatonine 1mg		Comprimés
ARKOPHARMA ARKORELAX Sommeil	Mélatonine 1 mg Vit B6 0,7mg Passiflore 250mg Valériane 125 mg	Mélisse 100mg Houblon 83,5mg Eschscholzia 12,5mg	Comprimés
ARKOPHARMA ARKORELAX Sommeil Fort 8h	1ere couche : Mélatonine 1mg Passiflore 100mg Valériane 150 mg	2 ^{ème} couche : Mélatonine 0,9 mg Vit B6 0,7mg Eschscholzia 160 mg	Comprimés bicouche avec une 1 ^{ère} couche à libération rapide puis une 2 ^{ème} couche à libération progressive
BAUSCH&LOMB C'Zen Nuit Mélatonine	Mélatonine LP 0,5 mg		Comprimés
BAYER EUPHYTOSE-Nuit	Mélatonine 1 mg Passiflore Ipowder 500mg		Comprimés

BIOCYTE NOCTRIM FORTE	Mélatonine 1,9 mg Vit B6 0,59 mg Mg liposomé 56 mg Coquelicot 310 mg		Gélules
3 CHENES PHARMA SOMNIPLEX Mélatonine-renforcée	Mélatonine 0,99 mg Mg 47 mg Vit B3 8 mg Vit B6 0,7 mg Vit B9 100 mcg Vit B12 1,25 mcg	Mélicse 300 mg Griffonia 110 mg L-5 HTP 44 mg Eschscholzia 70 mg	Comprimés
3 CHENES PHARMA SOMNIPHASES 5 actions	Mélatonine 0,95 mg Mg 47 mg Vit B6 0,7 mg L-5 HTP 44 mg	Mélicse 300 mg Eschscholzia 70 mg Millepertuis 110mg HE Lavande 5 mg	Comprimés État d'hyper éveil apaisé, endormissement/rapide, agitation réduite, réveils nocturnes diminués, récupération améliorée
CODIFRA/ DENEL NORMALITE Sommeil	Mélatonine 1 mg Vit B6 1,4 mg Vit E naturelle 6mg Mg marin 33 mg SAmE 6 mg	Huile de poisson 250mg (EPA 37,5mg + DHA 22,5 mg) Zinc 5 mg Calcium 66 mg	Capsules Présence d'huile de soja
COOPER MAG 2 Sommeil	Mélatonine 1 mg Vit B6 2 mg Mg marin 300 mg		Comprimés
COSMEDIET BIOTECHNIE Mg Marin + Mélatonine	Mélatonine 1mg Mg 300mg		Gélules Prendre 1 gélule avant le coucher
COSMEDIET BIOTECHNIE RHODIOTONINE 1000	Formule jour : Taurine 100mg Eleuthérocoque 100mg Rhodiole 50mg Vit B6 1,4 mg	Formule nuit : Mélatonine 1mg Mélicse 150mg	20 gélules + 10 comprimés Prendre 1 gélule matin, midi et 1 comprimé le soir avant le coucher
ERIC FABRE SOMNIDRYNE Endormissement rapide	Mélatonine 0,99 mg Vit B3 8mg Vit B6 0,7 mg Mg marin 47mg	Mélicse 300 mg Griffonia 110 mg L-5-HTP 330mg Eschscholzia 22mg	Comprimés
FORTE PHARMA Mélatonine 1000	Mélatonine 1 mg		Comprimés
FORTE PHARMA FORTENUIT 8h	Mélatonine 1,9 mg Vit B3 16 mg Vit B6 1,4 mg GABA 100 mg	Passiflore 100 mg Valériane 100 mg Eschscholzia 50 mg	Comprimés bicouche : 1 (mélatonine) puis 2 (le reste)
FORTE PHARMA Mélatonine 1900 FLASH	Mélatonine libération immédiate 1,9 mg		Comprimés oro- dispersibles

GOVITAL Méla-Sommeil	Mélatonine 1 mg Passiflore 1,5 g Mélisse 80 mg Camomille 80 mg		Comprimés
GOVITAL Méla-Sommeil FLASH	Pour 2 pulvérisations orales : Mélatonine 1,85 mg		Spray buccal 2 pulvérisations sur la langue, 30 min avant le coucher
GRANIONS SOMDOR+ Douce nuit	Pour un carré de chocolat : Mélatonine 1 mg		Carrés de chocolat
GRANIONS SOMDOR+ Mélatonine	Mélatonine 1 mg Aubépine 300 mg Passiflore 125 mg	Houblon 84 mg Valériane 62,5 mg	Comprimés
GRANIONS Mélatonine	Mélatonine 1 mg		Gélules
HERBESAN VIE ET SANTE NOCTAPHYT + Mélatonine	Mélatonine 1,8 mg Vit B6 1,4 mg	Coquelicot 112 mg Rhodiola 800 mg	Gélules
IDES SPASMINE NUIT	Mélatonine 1,8 mg Valériane 250 mg Passiflore 250 mg		Comprimés
INELDEA LABO MELATONIGHT Spray	Mélatonine 0,2 mg Vit B1 0,22 mg Vit B6 0,28 mg	Mélisse 2mg Fleurs d'oranger 96,4mg	5 pulvérisations sur la langue, 30 min avant le coucher Sans ingrédients d'origine animale
IPRAD Chronodorm Mélatonine	Mélatonine 1 mg		Comprimés
IPRAD Chronodorm Double action	Mélatonine 1,9 mg Valériane 120mg Passiflore 80mg Eschscholzia 50 mg		Comprimés bicouche avec une couche mélatonine à dissolution rapide (<10min) puis 2 ^e couche avec plantes à dissolution lente (2-4h)
ISODISNATURA CANADA OM3 Sommeil	Mélatonine 1mg Vit B6 1,4mg Mg 75 mg	Oméga 3 460mg EPA 350mg DHA 50mg	15 capsules + 15 gélules 1 capsule + 1 gélule à avaler le soir au cours du repas Huile de poissons sauvages
JUVA SANTE JUVAMINE Sommeil mélatonine	Mélatonine 1 mg		Gélules
JUVA SANTE JUVAMINE Sommeil mélatonine Spray	Mélatonine 0,925 mg Coquelicot (fleur) 61 mg		Spray buccal

JUVA SANTE JUVAMINE Expert'Nature Sommeil	Mélatonine 1 mg Passiflore 1500 mg Camomille 80 mg		Gélules « Détente »
JUVA SANTE JUVAMINE Sommeil 3en1	Mélatonine 1 mg Passiflore 150mg Camomille 20 mg Mélisse 13 mg		Gélules
LEHNING SOMMEIL Jour/Nuit	Gélule jour : Ginseng sibérien 160 mg Ginseng indien 150 mg Rhodiola 130 mg	Gélule nuit : Mélatonine 1 mg Passiflore 200 mg Basilic 190 mg Lotus 30 mg Eschscholzia 20 mg	Plantes bio 1 gélule jour à 16h 1 gélule nuit 30 min avant le coucher
LEHNING SOMMEIL Pâte Suisse Bonne Nuit	Mélatonine 1 mg		Pastilles sans sucre 1 pastille avant le coucher Sans composant d'origine animale
LERO DNV Stress et Sommeil	Mélatonine 1 mg Mg 100 mg Huile poissons sauvages (36 % d'EPA+24% DHA naturels) : 500 mg	Vit E 30 mg Vit B6 2 mg Sélénium 50 mcg Zinc 15 mg Mélisse 75 mg	Capsules
MAYOLY MEGAMAGONE NUIT	Mélatonine 1 mg Mg 1 mg	Mélisse 80mg Camomille 60mg	Sachets de poudre 1 sachet à diluer dans un verre d'eau, 30 min avant le coucher
NAT&FORM sommeil	Mélatonine 1 mg Vit B6 2 mg Mg marin 320 mg	Aubépine 70mg Mélisse 50mg Passiflore 50mg	Gélules
NAT&FORM Spray sommeil	Mélatonine 0,5 mg Vit B1 0,365 mg Vit B6 0,465 mg Mélisse 0,5 mg		Spray, 2 Pulvérisations buccales sur la langue, 30 min avant le coucher
NATUREACTIVE PIERRE FABRE MEDICAMENT PHYTO XPERT SOMMEIL	Mélatonine 0,5 mg Cerise griotte 50mg	Valériane 100mg Houblon 83,5mg	Gélules végétales 2 gélules le soir 30 min avant se coucher
NATURACTIVE PIERRE FABRE MEDICAMENT SERIANE Mélatonine	Mélatonine 1 mg Griffonia 100 mg Vit B6 2 mg		Sticks contenant des micro-granules à laisser fondre sous la langue

NOCTIVANCE INOVANCE	Mélatonine 1 mg Mg 48,2 mg Vit B3 5,6mg Vit B6 0,7 mg Vit B9 69 mcg	Noix 60mg L-tryptophane 60mg L-Méthionine 30mg Zinc 3,45mg	Gélules Noix naturellement riche en mélatonine ?
NOCTIVANCE Spray buccal INOVANCE	Mélatonine 0,298 mg Vit B1 0,17 mg Vit B6 0,21	Mélisse 3 mg	1 à 3 pulvérisations/j, 30 min avant le coucher
NUTERGIA ERGYSTRESS Sommeil	Mélatonine 0,5 mg Mg 50 mg Vit B5 3 mg Vit B6 0,7mg Vit B9 100 mcg	Vit B12 1,25 mcg Passiflore 50 mg Valériane 100 mg Eschscholzia 50 mg	Gélules 2 gélules le soir 30 min avant se coucher
NUTREOV OPTINUIT Flash Mélatonine	Mélatonine 1 mg Tilleul (T.platyphyllos) 2 mg Vit B6 1,4 mg		Comprimés oro- dispersibles
NUTREOV OPTINUIT PLUS 4 en 1	Mélatonine 1,9 mg Vit B6 1,4 mg Ballote 1,3 mg	Aubépine 100 mg Mélisse 320 mg Rhodiola rose 100 mg	Comprimés tri-couches : 1 (mélatonine + Mélisse + Vit B6) ; 2 (Mélisse) ; 3 (Ballote+Aubépine+ Rhodiola)
NUTREOV MAGNE Control Stress/Sommeil	Gélule jour: Mg marin 150 mg Vit C 40 mg Vit B6 0,7 mg	Gélule nuit: Mélatonine 1,9 mg Mg marin 150 mg Vit B6 0,7 mg Mélisse 100 mg Aubépine 38 mg	Gélules
NUTREOV MENOPHYTEA Sommeil triple action	Mélatonine 1 mg Mélisse 400 mg Vit B6 0,21 mg		Comprimés
NUTRISANTE Mélatonine Valériane	Mélatonine 1mg Valériane 250 mg		Comprimés
PHARM UP DOUCE NUIT SOMMEIL	Mélatonine 1,05 mg Mg 75,04 mg Valériane 25 mg	Passiflore 50 mg Aubépine 50 mg Mélisse 50 mg	Comprimés
PHYTOCEUTIC N'SLEEP Spray	Pour 3 pulvérisations: Mélatonine 1,5 mg Vit B1 1,1 mg Vit B6 1,4 mg Mélisse (EA) 6,7 mg Camomille matricaire (EA) 6,7 mg Fleur d'oranger 225 mg		Spray 3 pulvérisations le soir sous la langue, 30 min avant le coucher
PILEJE CHRONOBIANE Mélatonine 1mg	Mélatonine 1 mg		Comprimés
PILEJE CHRONOBIANE Immédiat	Pour 2 pulvérisations orales : Mélatonine 1 mg Aubépine 9,75 mg		Spray sublingual, sous la langue

PILEJE CHRONOBIANE Mélatonine LP 1	Mélatonine 1 mg Mg marin 150 mg	Vit E 1,8 mg Vit D3 10 mcg	Comprimés bicouches à libération différente
PILEJE CHRONOBIANE Mélatonine LP 1,9	Mélatonine 1,9 mg		Comprimés bicouches à libération différente Si sommeil très fragmenté
SANOFI NOVANUIT Triple action	Mélatonine 1 mg Vit B6 0,42 mg Passiflore 340 mg Eschscholzia 8,4 mg Mélisse 81 mg		Comprimés
SANTARÔME PHYTO Sommeil 8h	Mélatonine 1,85 mg Macéras : Aubépine 50 mg Tilleul 50 mg Figuier 50 mg	Extraits : Tilleul 125 mg Valériane 120mg Passiflore 100mg Eschscholzia 6,25mg	Ampoules buvables à diluer Gemmothérapie
SANTE VERTE SOMNIPHYT 30' (Formule site Santé Verte uniquement) (42)	Mélatonine 1 mg Vit B6 1 mg L-Tryptophane 30 mg L-Glutamine 30 mg L-Théanine 40 mg	Eschscholzia 13 mg Magnolia 100 mg Griffonia 100 mg Valériane 50 mg	Comprimés
SANTE VERTE SOMNIPHYT 30' (Formule pharmacies en ligne, achat possible) (43)	Mélatonine 1,95 mg Vit B6 0,5 mg L-Tryptophane 30 mg L-Glutamine 30 mg	Eschscholzia 50 mg Magnolia 75 mg Griffonia 100 mg Valériane 50 mg Millepertuis 7 mg	Comprimés
SANTE VERTE SOMNIPHYT Spray buccal	Pour 3 pulvérisations : Mélatonine 1 mg Vit B6 1,4 mg Coquelicot 74 mg Mélisse (extrait aqueux) 294 mg Mélisse (extrait hydro-alcoolique) 14 mg		Spray 3 pulvérisations le soir sous la langue, 30 min avant le coucher.
SOLGAR Mélatonine complexe	Mélatonine 1,9 mg L-Théanine 100 mg		Comprimés Convient aux végétariens
SOLGAR Super Mélatonine	Mélatonine LP 1,9 mg		Comprimés Convient aux végétariens
SOLGAR Mélatonine	Mélatonine 1 mg		Comprimés Convient aux végétariens
SOLGAR Mélatonine liquide	Pour 4 gouttes (gttes) : Mélatonine 1,6 mg		Convient aux végétariens Prendre 4 gttes, 30 min avant le coucher

SOMNIL LABORATOIRE INELDEA	Mélatonine 0,33 mg Vit B6 0,46 mg Mg marin 18,6mg L-tryptophane 40 mg L-Theanine 25 mg	Eschscholzia 30 mg Mélisse 200 Passiflore 40 mg Coquelicot 30 mg Toque 50 mg	Gélules Prendre 3 gélules 30 min avant le coucher
SUPERDIET DIET HORIZON Sommeil 30'	Mélatonine 1 mg Vit B6 1 mg L-Théanine 40mg L-Tryptophane 30mg L-Glutamine 30mg	Griffonia 100mg Magnolia 100mg Valériane 50 mg Eschscholzia 13mg	Comprimés Prendre 1 comprimé 30 min avant le coucher
SUPERDIET MELATONINE	Mélatonine 1 mg		Gélules
SUVEAL EASYNIGHT Strip	Pour 1 strip : Mélatonine 0,9 mg		Strips oro-dispersibles
SUVEAL EASYNIGHT LP	Mélatonine 1,80 mg Mg 1,50 mg Zinc 10 mg Vit B6 0,70 mg		Comprimés Prendre 1 comprimé 30 min avant le coucher
SYNACTIFS SOMActifs Sommeil	Mélatonine 0,5 mg Vit B6 0,7 mg Mg marin 150 mg 5-HTP 50 mg	Valériane 25 mg Mélisse 100 mg HE lavande 50 mg HE mandarine 50 mg	Gélules avec HE micro- encapsulées
VADOVI NUTRAVALIA Nuit dosage renforcé	Mélatonine 1,8 mg Vit B6 0,7 mg Mélisse 150mg	Valériane 150mg Passiflore 50mg Coquelicot 28mg	Comprimés
VEMEDIA/VALDISPERT Mélatonine 1 mg Valdispert/	Mélatonine 1 mg		Comprimés oro- dispersibles «Horaires décalées» Diffusion rapide
VEMEDIA/VALDISPERT Mélatonine 1 mg	Mélatonine 1 mg Mg 94 mg Vit B6 1,4 mg		Comprimés «État de fatigue»
VEMEDIA/VALDISPERT Mélatonine 1 mg 4 actions	Mélatonine 1 mg HE de Lavande 50 mg Eschscholzia 50 mg		Capsules liquides
VEMEDIA/VALDISPERT Mélatonine 1,5 mg	Mélatonine 1,5 mg		«Nuit agitée» Comprimés
VEMEDIA/VALDISPERT Mélatonine 1,9 mg	Mélatonine 1,9 mg		Comprimés oro- dispersibles
VEMEDIA/VALDISPERT Mélatonine 1,9 mg 4 actions	Mélatonine 1,9 mg HE de Lavande 50 mg Eschscholzia 50 mg		Capsules «Sommeil complet» Avec huile de soja
VIT'ALL+ Mélatonine	Mélatonine 1 mg Vit B6 2 mg		Comprimés

En observant le contenu de ce tableau récapitulatif, nous pouvons nous dire qu'il paraît difficile de trouver des différences pour chacun de ces CA, outre le fait que la mélatonine puisse être dosée différemment et être en libération immédiate ou prolongée. Toutefois c'est en décomposant et en définissant les divers principes actifs qu'il sera possible de trouver des spécificités afin de conseiller au mieux nos patients.

III.4. Compléments alimentaires à base de mélatonine et de plantes officinales

III.4.1. Généralités

Les compléments alimentaires (CA) ne sont ni des médicaments ni même des aliments puisqu'ils se définissent de la façon suivante « CA : les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous formes 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 d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité». (18) (44)

Selon la réglementation en cours, les plantes pouvant entrer dans la composition des CA sont les parties de plantes et les plantes traditionnellement utilisées en alimentation humaine mais aussi les 148 plantes médicinales sorties du monopole pharmaceutique et enfin les plantes ou préparations de plantes médicinales légalement fabriquées ou commercialisées dans un autre État membre de l'Union Européenne. Pour se faire il faut faire la demande auprès de la DGCCRF.

L'arrêté officiel du 24 juin 2014 publié par Légifrance précise la liste exacte des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions d'emplois. Cet arrêté contient trois annexes essentielles à savoir l'Annexe I «Plantes dont l'emploi est autorisé dans le CA», l'Annexe II «Informations à communiquer par les opérateurs du secteur alimentaire en ce qui concerne la caractérisation des préparations de plantes» et enfin l'Annexe III «Informations à communiquer par les opérateurs du secteur alimentaire en ce qui concerne la sécurité des préparations de plantes». (45)

Toutefois, cet arrêté plantes possède certaines limites puisqu'il ne précise pas les doses limites pour les substances à surveiller et certaines plantes sont autorisées malgré un faible recul d'utilisation.

Autre point important, les allégations thérapeutiques sont strictement interdites. Toute allégation ayant un effet sur la santé doit s'appuyer sur des arguments scientifiques validés par la commission européenne après avis de l'EFSA.

Seules les deux types d'allégations suivantes sont permises :

- **Les allégations nutritionnelles** qui sont autorisées à condition qu'elles soient déjà listées et le fabricant doit prouver que la substance concernée est en quantité suffisante dans le CA.
- **Les allégations santé** qui sont évaluées par l'EFSA qui donne aussi son avis

Pour ce qui est de la procédure de mise sur le marché de ces CA à base de plantes, il y a deux cas possibles. Premier cas, les plantes ou préparations à base de plantes sont déjà autorisées, dans ce cas il faut simplement un Dossier de déclaration à la DGCCRF lors de la commercialisation avec un modèle d'étiquetage ainsi qu'un Dossier Technique qui doit être à disposition s'il y a un contrôle. Deuxième cas, les plantes, ou préparations à base de

plantes, n'apparaissent pas sur l'arrêté plantes, dans ce cas il y a application du principe de reconnaissance mutuelle suivant. (18)

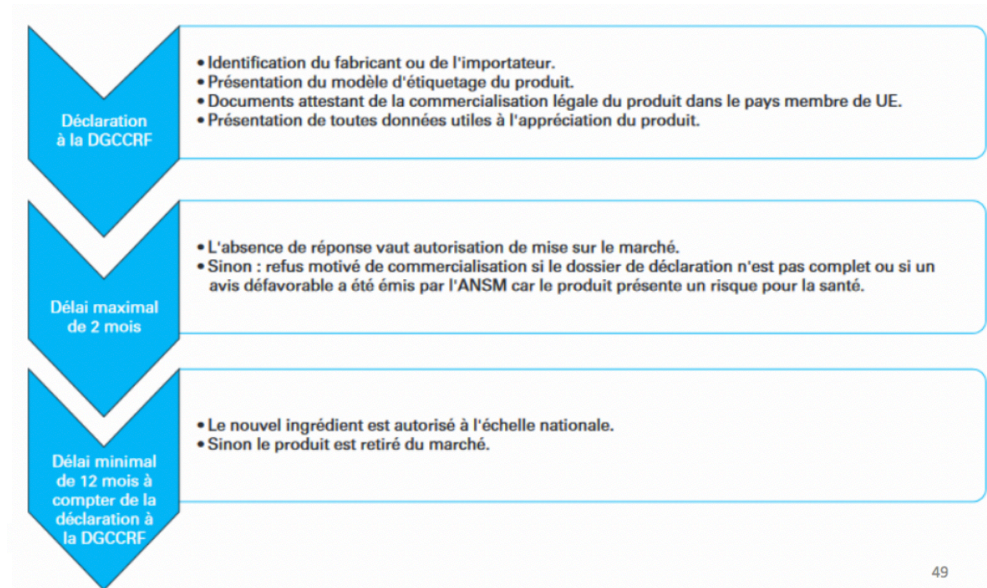


Figure 30 : Principe de reconnaissance mutuelle. (18)

Enfin, nous pouvons difficilement présenter les CA sans définir leur étiquetage. Selon la législation en vigueur, voici les éléments devant être présents :

- La mention «Complément alimentaire»; La liste des ingrédients; Les conseils d'utilisation
- La restriction «Un complément ne peut pas se substituer à une alimentation variée» et «ne pas dépasser la dose journalière conseillée»
- S'il présente un risque de confusion, il doit y avoir inscrit «ce produit n'est pas un médicament»; «Tenir hors de portée des enfants»; Les éventuelles allégations
- Et bien entendu, il ne doit en aucun cas y avoir de mention attribuant une quelconque propriété thérapeutique.

Nous avons donc pu observer qu'il existe une législation entourant la mise sur le marché de ces CA à base de plantes et qui doit par conséquent se greffer avec la législation en place concernant les spécialités à base de mélatonine.

Intéressons-nous à présent aux principales plantes pouvant être retrouvées en association avec la mélatonine.

III.4.2. Phytothérapie de la sphère apaisante, anxiolytique et adaptogène

Les tableaux suivants récapitulent les principales plantes que l'on retrouve associées à la mélatonine au sein des CA et qui vont avoir un effet apaisant, relaxant, adaptogène afin de renforcer les effets de la mélatonine. Pour être contenu dans ce genre de spécialités à base de mélatonine, il faut que les plantes puissent être utilisées sous forme de poudre ce qui n'est pas le cas de toutes les plantes, c'est pourquoi nous détaillerons surtout celles pouvant l'être.

- Plantes de la sphère apaisante, sédative et anxiolytique

Tableau II : Plantes de la sphère apaisante, sédative et anxiolytique

DÉNOMINATION	PARTIE DE LA PLANTE UTILISÉE	PROPRIÉTÉS, INDICATIONS POSSIBLES ET CI
Aubépine <i>Crataegus monogyna</i> , Rosaceae	Sommités fleuries	Propriétés sédative, cardio-régulatrice, anxiolytique Indiquée pour les troubles mineurs du sommeil avec nervosité se traduisant par des « <i>palpitations</i> » cardiaques. Plante du stress et des palpitations
Ballote noire <i>Ballota nigra</i> , Lamiaceae	Sommités fleuries	Propriétés antispasmodique digestive, sédative si anxiété/excitation Indiquée pour les troubles mineurs du sommeil associés à des troubles digestifs et de l'anxiété. PE : Toxicité hépatique au long court.

Eschscholzia ou pavot de Californie <i>Eschscholtzia californica</i> , Papaveraceae	Parties aériennes	Propriétés hypnotique, sédatrice, anxiolytique, spasmolytique Indiquée dans les troubles mineurs du sommeil dont les insomnies d'endormissement. Plante majeure du sommeil
Griffonia <i>Griffonia simplicifolia</i> , Fabaceae	Graines riches en 5-HTP (précurseur sérotonine)	Propriétés antidépresseur , antimigraineuse, anxiolytique Indiquée dans les troubles du sommeil avec difficultés d'endormissement et réveils nocturnes. Intéressant aussi pour troubles du comportement alimentaire (compulsions sucrées, grignotage) CI : Tumeurs carcinoïdes du grêle. PE :G/A, enfants trisomiques, antidépresseurs
Houblon <i>Humulus lupulus</i> , Cannabaceae	Cône	Propriétés sédatrice, hypnotique, action oestrogénique Indiquée dans les troubles du sommeil de la ménopause avec bouffées de chaleur CI : cancers hormono-dépendants, G/A, enfant
Lavande <i>Lavandula angustifolia</i> , Lamiaceae	Fleurs	Propriétés antispasmodique, sédatrice Indiquée dans les troubles du sommeil avec nervosité avec ou sans troubles digestifs associés
Mélicie <i>Melissa officinalis</i> , Lamiaceae	Parties aériennes	Propriétés anti spasmodique intestinale, sédatrice, protecteur gastrique Indiquée pour les troubles mineurs du sommeil associés à des troubles digestifs et de la nervosité.
Millepertuis <i>Hypericum perforatum</i> , Hypericaceae	Sommités fleuries	Propriétés sédatrice, antidépresseur, inducteur enzymatique Action sous 10-12 jours Association avec la mélatonine à éviter si possible. CI : <12 ans, Contraceptifs microdosés, ARV, immunosuppresseurs, patients sous antidépresseurs, TB PE : anticoagulants, triptans, antiépileptiques DE : G/A, patients avec antécédents psychiatriques IAM très nombreuses
Passiflore <i>Passiflora incarnata</i> , Passifloraceae	Parties aériennes	Propriétés sédatrice, anxiolytique, antispasmodique Considérée comme plante du sommeil du sujet agité et du petit stress. Indiquée dans les troubles mineurs du sommeil notamment chez les enfants agités/nerveux/hyperactifs.
Valériane <i>Valeriana officinalis</i> , Valerianaceae	Racine	Propriétés anxiolytique, sédatrice, hypnotique, myorelaxante Indiquée dans les troubles mineurs du sommeil avec nervosité, anxiété, angoisse. Intéressante si contractures musculaires si crispation. Aide au sevrage des benzodiazépines. CI : Grossesse/Allaitement (G/A), <12 ans

- Plantes de la sphère adaptogène

Les plantes dites «**adaptogènes**» sont des plantes qui augmentent de façon générale et non spécifique la **résistance de l'organisme aux divers stress**. Elles seront donc très intéressantes pour traiter les troubles du sommeil **chez le sujet stressé, fatigué physiquement et psychologiquement, qui se sent à fleur de peau**. Elles possèdent des effets antiasthéniques, immunostimulants ainsi que d'autres plus spécifiques que nous allons découvrir. Elles ont donc un effet global, agissent dans la phase d'épuisement de l'organisme et ont donc un grand intérêt pour prévenir les pathologies liées au stress.

Lorsqu'elles sont associées à la mélatonine il faut privilégier une prise pas trop tardive dans la journée.

Tableau III : Plantes de la sphère adaptogène

DÉNOMINATION	PARTIE DE LA PLANTE UTILISÉE	PROPRIÉTÉS, INDICATIONS POSSIBLES ET CI
Eleuthérocoque <i>E. senticosus</i> «ginseng sibérien »	Racine	Propriétés de stimulant physique et intellectuel CI: hypertension, <12 ans
Ginseng <i>Panax ginseng</i> , Araliaceae	Racine tubérisée	Propriétés d'amélioration la capacité de mémorisation, tonique, défatiguant, effet anabolisant, stimulant du SNC Intéressant dans les troubles du sommeil lors d'examens, de surmenage, de préparation physique. PE: HTA, G/A, cancer hormono-dépendant, enfant, psychose IAM: anticoagulant, triptans
Rhodiola <i>Rhodiola rosea</i> , Crassulaceae	Racine	Propriétés anxiolytique, améliore les capacités intellectuelles. Intéressant dans les troubles du sommeil avec anxiété, dépression légère, préparation ou récupération physique. PE: TB, G/A, enfants

III.5. Compléments alimentaires à base de mélatonine de vitamines et de minéraux

III.5.1. Généralités

Comme nous avons pu le voir dans les paragraphes précédents, la réglementation des CA à base de plantes est assez spécifique et manquait toutefois de précisions concernant les doses limites maximales autorisées par exemple. La législation des CA à base de vitamines et de minéraux est différente et bien plus précise puisque l'Union Européenne (UE) a décidé de s'y intéresser de plus près. Elle a donc créé au cours des dernières années des règles harmonisées afin de garantir que ces CA soient sans danger et étiquetés de façon correcte dans l'ensemble de l'UE afin de garantir la sécurité pour le patient.

Tout a commencé par cette *directive 2002/46/CE* relative aux CA contenant des vitamines et des minéraux. Elle fixe à la fois des nombreuses exigences concernant l'étiquetage mais aussi des limites maximales et minimales qui sont établies pour chaque vitamine et minéral utilisés dans les compléments. L'actualisation de cette directive se fait en permanence depuis 2002 à aujourd'hui. De plus, la Commission Européenne a en ce moment la lourde tâche de devoir évaluer et définir les quantités maximales de vitamines et minéraux pouvant être ajoutés dans les CA puisque des apports trop importants peuvent avoir des conséquences néfastes. (46)

Cette Directive contient entre autre les deux annexes suivantes : Annexe I «*Liste des vitamines et minéraux pouvant être utilisés en tant que CA*» et Annexe II «*Liste des substances vitaminiques et minérales autorisées qui peuvent être ajoutées à des fins nutritionnelles particulières aux CA*» (47)

Récemment, c'est l'ANSES qui a publié le 12 décembre 2016 son «Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles». Suite à l'évolution permanente des connaissances scientifiques et des nouvelles habitudes alimentaires, le dernier rapport de 2001 était trop ancien il a donc dû être mis à jour, c'est chose faite. (48)

Avant de lister chaque micronutriment (vitamines et minéraux), il faut avant tout définir quelques notions nutritionnelles tel que :

- **Le besoin nutritionnel moyen (BNM)**: «besoin moyen au sein de la population, tel qu'estimé à partir de données individuelles d'apport en relation avec un critère d'adéquation nutritionnelle lors d'études expérimentales» (48)
- **La Référence nutritionnelle pour la population (RNP)**: «apport qui couvre le besoin de presque toute la population considérée, tel qu'estimé à partir des données expérimentales» (48)
- **L'Apport satisfaisant (AS)**: «apport moyen d'une population ou d'un sous-groupe pour lequel le statut nutritionnel est jugé satisfaisant» (48). L'AS sera la référence nutritionnelle quand les données ne sont pas suffisantes pour estimer le BNM ou la RNP.
- Les valeurs nutritionnelles peuvent être exprimées en mg/j ou en mg/MJ

Il serait une nouvelle fois intéressant de détailler l'ensemble des vitamines et minéraux pouvant être utilisés dans ou en tant que CA, néanmoins nous nous focaliserons davantage sur ceux que l'on retrouve associés avec la mélatonine et ayant donc un intérêt dans le traitement des troubles du sommeil.

III.5.2. Liste des vitamines et des minéraux (49)(48)

Tableau IV : Liste des vitamines et minéraux

DÉNOMINATION	VALEURS DE RÉFÉRENCES RELATIVES A L'APPORT ÉNERGÉTIQUE		LIMITE MAXIMALE	RÔLES, INDICATIONS POSSIBLES ET CI
	Chez l'Homme >18 ans	Chez la Femme >18 ans		
VITAMINE B1 Pyrophosphate de thiamine (TPP)	AS : 0,14 mg/MJ/j soit 1,5 mg/j	AS : 0,14 mg/MJ/j Soit 1,2 mg/j		Coenzyme dans le métabolisme glucidique Participe au bon fonctionnement cognitif
VITAMINE B3 Niacine ou vitamine PP	BNM :1,3 mg EN/MJ/j soit 14,4 mg/j RNP : 1,6 mg EN/MJ/j, soit 17,4 mg/j	BNM : 1,3 mg EN /MJ/j, soit 11,4 mg/j RNP : 1,6 mg EN /MJ/j, soit 14 mg/j	AN : 10 mg/j N : 900 mg/j	Métabolisme énergétique et protéique, cofacteur d'oxydo- réduction, au métabolisme du glucose, des AA et AG Précurseur du NAD+ et du NADP+ Participe au bon fonctionnement cognitif
VITAMINE B5 Acide pantothénique	AS : 5,8 mg/j	AS : 4,7 mg/j		Rôle structurel dans le fonctionnement du CoA Métabolisme des glucides, AA et AG Participe au bon fonctionnement cognitif
VITAMINE B6 6 composés : le pyridoxal (PL), la pyridoxine (PN), la pyridoxamine (PM), et leurs dérivés 5- phosphate : PLP, PNP, et PMP	AS : 1,8 mg/j	AS : 1,5 mg/j	25 mg/j	Métabolisme des AA, des NT Participe au bon fonctionnement cognitif, diminution de la fatigue Quasi systématique dans les CA à base de mélatonine
VITAMINE B9 Acide folique Folates	BNM : 250 µg/j EFA RNP : 330 µg/j EFA Si F période péri-conceptionnelle : 400 µg/j EFA		1000mg/j	Métabolisme des AA et synthèse des AN ; de la Vit B12 Rôle important pour la division cellulaire et participe au bon fonctionnement cognitif
VITAMINE B12 Cobalamine	AS : 4 µg/j			Métabolisme de la méthionine via la Vit B9

VITAMINE E Tocophérols ($\alpha\beta\delta\gamma$)	AS : 10,5 mg/j	AS : 9,9 mg/j	300 mg/j	Antioxydant, protection ADN du stress oxydatif. Intérêt contre le stress.
CALCIUM (Ca)	<u>H/F <24 ans</u> BNM : 860mg/j RNP : 1000mg/j	<u>H/F >24 ans</u> BNM : 750mg/j RNP : 950 mg/j	2500mg/j	Constituant majeur des os, contrôle de la contraction des muscles, transmission nerveuse, minéralisation du squelette
CUIVRE (Cu)	BNM : 1,0 mg/j RNP : 1,3 mg/j	BNM : 0,8 mg/j RNP : 1,0 mg/j	5 mg/j	Réactions d'oxydoréduction Synthèse de l'Hb, du collagène et élastine ; Conversion dopamine/NE Synthèse mélanine Qualité des cartilages, minéralisation osseuse, antioxydant
MAGNESIUM (Mg)	AS : 420 mg/j	AS : 360 mg/j	250 mg/j	Production d'énergie, synthèse d'AN et protéines, régule sécrétion d'adrénaline. Propriété myorelaxante Intéressant dans les troubles du sommeil avec stress et nervosité Mg marin : meilleure assimilation et tolérance digestive que l'oxyde de Mg
SÉLÉNIUM (Se)	H/F de 20-65 ans : AS : 70 μ g/j		300 μg/j	Antioxydant, protection ADN du stress oxydatif et métabolisme des HT. Anti-inflammatoire, Immunité. Participe au bon fonctionnement cognitif
ZINC (Zn)	BNM : 7,5 - 11mg/j RNP : 9,4 - 14 mg/j	BNM : 6,2 - 8,9 mg/j RNP : 7,5 - 11,0 mg/j	25 mg/j	Métabolisme protéines, synthèse des AN, AO Fonctionnement cérébral ; immunité ; vision Participe au bon fonctionnement cognitif

III.5.3. Listes des autres substances à but nutritionnel ou physiologique, présentes en association avec la mélatonine dans les CA

Contrairement aux vitamines et minéraux, les autres substances à but nutritionnel ou physiologique que l'on peut trouver dans les CA de nos jours n'ont que très peu de

réglementation ce qui porte à beaucoup de confusions. En effet, le dernier avis de l'ANSES date de 2008 et il n'y a pas eu de mise à jour pour le moment, cela ne tardera sans doute pas au vu du nombre croissant d'utilisation de ces substances dans les CA.

Le tableau suivant récapitule les quelques substances présentes dans les CA en association avec la mélatonine.

Tableau V : Liste des autres substances à but nutritionnel ou physiologique

DÉNOMINATION	DOSE MAXIMALE	RÔLES
GLUTAMINE Ou L-glutamine	Non renseignée	AA non essentiel, produit en temps normal par les muscles Précurseur de GSH, substrat énergétique Activateur de synthèse de protéines dans les entérocytes, précurseur dans la synthèse des nucléotides <i>Intérêt dans les troubles du sommeil ?</i>
TRYPTOPHANE L-Tryptophane	220mg/j (4mg/kg/j)	AA protéinogène Effet bénéfique dans le sommeil, comportement et humeur Intérêt dans les troubles du sommeil avec trouble de l'humeur DE : patient sous ATD, IMAO, IRSS, BZD(50)
TYROSINE L-Tyrosine	Non renseignée	AA non indispensable Précurseur des catécholamines (Adr, NAdr, dopamine et L-DOPA), de la mélanine et des HT (51) <i>Intérêt dans les troubles du sommeil ?</i>
GABA Acide gamma-aminobutyrique	Aucun réglementation à l'heure actuelle (52)	AA non protéinogène, neurotransmetteur AA n'est pas un nutriment indispensable car suffisamment produit par l'organisme <i>Intérêt dans les troubles du sommeil ?</i>

III.6. Conseiller des CA à base de mélatonine au comptoir

Tout au long de cette troisième grande partie, nous avons pu constater que conseiller un CA à base de mélatonine pouvait vite devenir un casse-tête tant les compositions des CA que l'on trouve en pharmacie/parapharmacie sont diverses et variées.

Au vu des données scientifiques d'aujourd'hui, conseiller la mélatonine sous forme de compléments alimentaires peut tout à fait être justifié chez le sujet adulte, avec quelques précautions bien sûr. Afin d'être moins perdu au vu de la multitude des spécialités qui existe sur le marché, voici quelques conseils :

1. Pour choisir le dosage approprié de mélatonine:

- En cas de troubles mineurs du sommeil **avec** difficultés d'endormissement mais **sans** réveil nocturne, ou bien en cas de **jet-lag** → privilégier un **dosage FAIBLE** de mélatonine compris entre **0 et 1 mg de mélatonine**.
- En cas de troubles mineurs du sommeil **avec** difficultés d'endormissement, **accompagnés** de nombreux réveils nocturnes et **associés** à un sommeil **mouvementé, fractionné** → privilégier un **dosage FORT** de mélatonine compris entre **1 et 1,95 mg de mélatonine**.

2. Pour choisir la forme de dispensation de mélatonine :

- Si l'action recherchée est une **action brève et rapide, adaptée en cas de réveil nocturne par exemple** → Conseiller une forme à **LIBÉRATION RAPIDE** avec au choix en **spray, en stick contenant des micro-granules, en strip à faire fondre sur la langue ou encore en comprimé oro-dispersible**.
- Au contraire, si l'action recherchée est une **action prolongée, adaptée en cas de sommeil de mauvaise qualité avec nombreux réveils nocturnes** → Conseiller une forme à **LIBÉRATION PROLONGÉE** afin que l'action **dure toute la nuit**, souvent

recherché pour les dosages forts. On trouve des **comprimés mono/bi voire même tri-couches ; des gélules ou encore des capsules.**

3. Pour choisir si l'on délivre un CA avec mélatonine seule ou en associations :

- Dans le cas de troubles mineurs du sommeil **SANS trouble associé** → **Conseiller la MÉLATONINE SEULE**
- Dans le cas de troubles mineurs du sommeil **AVEC troubles associés** :
 - Si associés avec de la **nervosité, du stress, du surmenage** → Possibilité **d'associer la mélatonine** à la fois avec des **VITAMINES ET DES MINÉRAUX** mais également avec des **PLANTES A VISÉE ANXIOLYTIQUE/APAISANTE** comme par exemple à de la **Mélisse, de la Passiflore** ou encore au **Pavot de Californie.**
 - Si associés avec de la **fatigue psychique/physique**, si le patient est à **fleur de peau** → Possibilité **d'associer la mélatonine** à la fois avec des **VITAMINES ET DES MINÉRAUX** mais également avec des **PLANTES A VISÉE ADAPTOGÈNE** comme par exemple à la **Rhodiola.**
- **Association avec les autres substances à but nutritionnel ou physiologique** : à l'heure actuelle, les données disponibles sont encore **trop faibles** pour les conseiller d'emblée, leur utilité dans les troubles du sommeil n'est **pas encore démontré et le recul insuffisant** → Il vaut donc pour le moment mieux **S'ABSTENIR** de choisir un CA à base de mélatonine en fonction des autres substances à but nutritionnel ou physiologique qu'il contient.

Compte tenu des connaissances actuelles et des données scientifiques disponibles aujourd'hui, **il est préférable de privilégier des FORMULES SIMPLES à base de mélatonine où chaque composant du CA associé à la mélatonine est connu, identifié, règlementé et dont le rôle sur la sommeil est avéré.**

Une fois que le CA à base de mélatonine avec la meilleure composition est choisi, il ne faut pas oublier de rappeler les quelques **règles hygiéno-diététiques** primordiales pour un sommeil de bonne qualité. Ces règles doivent être privilégiées en première intention et poursuivies lors de la mise en place d'un traitement.

Pour que le rythme du sommeil soit le plus respecté, il est vivement conseillé :

- De dormir en moyenne **7 à 8 heures** de sommeil par nuit, dans une **pièce calme, obscure, aérée** où la température ambiante est d'environ **18°C**.
- **De respecter son cycle naturel du sommeil**, en ayant des horaires réguliers de lever et de coucher, y compris les weekends et en période de vacances afin de ne pas désynchroniser son rythme veille/sommeil.
- **De dormir sur le côté gauche** afin d'éviter la compression de la veine cave inférieure qui peut être à l'origine de malaise et de douleurs dans les membres inférieurs.
- Et à l'inverse, il est **déconseillé de faire des siestes trop longues** (maximum 20 min) et trop tardive (pas après 16 heures).

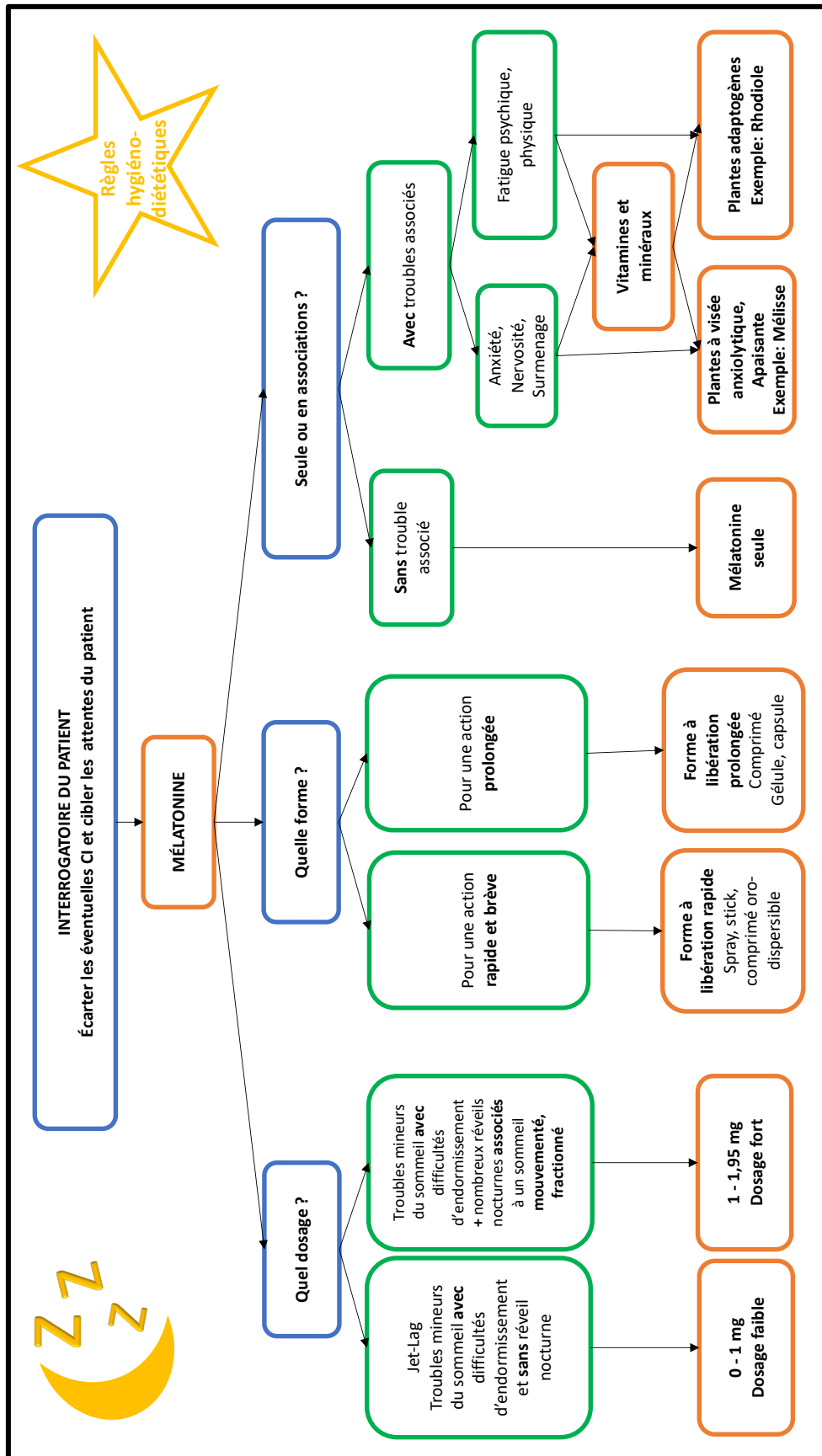
Avoir un **sommeil de bonne qualité** repose avant tout sur une **bonne hygiène de vie**, il est important de rappeler aux patients ces quelques conseils :

- Éviter de consommer des boissons et aliments excitants **après 16 heures** (avec théine, caféine, vitamine C par exemple). Privilégier des boissons chaudes **sans caféine / sans théine**, comme des tisanes par exemple ou bien du Rooïbos.
- De même, éviter de consommer des boissons et aliments **diurétiques** juste avant de se coucher.
- Éviter le plus possible la consommation de **tabac** lors du coucher et lors des réveils nocturnes, la nicotine étant une substance stimulante.

- Éviter la consommation **d'alcool** au dîner puisque bien que l'alcool soit un dépresseur du système nerveux il a tendance à fragmenter le sommeil.
- Privilégié des **repas légers** avant de se coucher mais ne pas se priver de repas car ce serait à risque de sensations de faim nocturne.
- Faire de **l'exercice physique** au cours de la journée, mais **pas trop tard** le soir. (53)

Afin de faciliter le conseil de l'équipe officinal, l'ensemble de ces conseils est récapitulé au sein de l'**arbre décisionnel suivant** que l'on pourrait appliquer lors d'un conseil d'un CA à base de mélatonine.

Figure 31 : Arbre décisionnel dans le choix d'un CA à base de mélatonine



III.7. Actualités médiatiques et polémiques : vers un meilleur encadrement des spécialités à base de mélatonine ?

Récemment, les CA à base de mélatonine ont fait les gros titres de l'actualité suite à la publication de ***l'avis de l'ANSES relatif aux risques liés à la consommation de CA contenant de la mélatonine.*** (54) La population générale a donc pu prendre conscience que les compléments alimentaires ne sont pas à prendre à la légère, qu'ils ne **sont pas anodins** et que par conséquent, le produit pris doit nous être adapté.

Cet avis relate *quatre-vingt-dix cas d'effets indésirables* survenus après la prise de CA à base de mélatonine, ils sont extrêmement variés avec une **majorité de symptômes généraux, gastroentérologiques, psychiatriques et de troubles neurologiques**. Dans ces cas, la dose prise de mélatonine n'est pas toujours connue et est **bien souvent supérieures aux doses recommandées** lorsqu'elles le sont. Il a également mis des **populations sensibles** amenant le CES à émettre de **nouvelles recommandations**.

Ces nouvelles recommandations sont les suivantes :

- Il est **DÉCONSEILLÉ** de consommer de la mélatonine sous forme de CA pour les **populations suivantes** :

Les patients souffrant de **maladies inflammatoires ou auto-immunes**

Les **femmes enceintes ou allaitantes**

Les **enfants et les adolescents** (l'ensemble des CA à base de mélatonine listé dans la partie III.3 est déconseillé **<12 ans**)

Les patients devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue pouvant poser un problème de sécurité en cas de **somnolence**

- Il est **VIVEMENT RECOMMANDÉ D'AVOIR UN AVIS MEDICAL** avant toute consommation de CA à base de mélatonine pour les **populations suivantes** :

Les patients **épileptiques**

Les patients **asthmatiques**

Les patients **souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité.**

Enfin, bien que les données scientifiques soient de plus en plus nombreuses concernant l'utilisation des spécialités à base de mélatonine, il faut toutefois être vigilant sur le fait que le **recul sur leur utilisation reste encore FAIBLE**. Il est donc encore **difficile de prévoir les effets d'une consommation à long terme** de ces spécialités, il faudra donc appliquer le **PRINCIPE DE PRÉCAUTION** en utilisant ces produits de façon **le plus ponctuel possible**.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La plainte de troubles du sommeil au comptoir est devenue un phénomène quotidien dans la pratique officinale. De plus en plus de spécialités apparaissent, notamment de nombreux compléments alimentaires à base de mélatonine.

Ces compléments alimentaires contiennent de la mélatonine, qui est une hormone produite par la glande pinéale et qui se place comme «l'hormone de la nuit» puisqu'elle facilite l'adaptation de l'organisme à l'environnement en apportant l'information de nuit en fonction du rapport lumière/obscurité. Elle possède un réel effet modulateur sur le sommeil, diminue le temps de latence d'endormissement, la fréquence des réveils nocturnes et permet donc une amélioration globale de la qualité du sommeil.

La mélatonine peut donc être conseillée au sein de compléments alimentaires, soit seule, soit en association avec des plantes, des vitamines ou encore des minéraux. Le choix se fera en fonction du type de troubles associés et des attentes du patient. À l'heure où le patient peut tout trouver et commander sur internet, le rôle du professionnel de santé est plus important que jamais pour orienter correctement le patient vers une spécialité qui lui est adaptée et sans danger.

Bien que le recul reste insuffisant à l'heure actuelle pour une utilisation à long terme, les compléments alimentaires à base de mélatonine représentent un réel potentiel pour un usage ponctuel dans le traitement des troubles circadiens du sommeil et dans certaines formes d'insomnie. Toutefois ils ne sont pas adaptés à l'ensemble de la population puisqu'ils sont notamment déconseillés chez les enfants de moins de 12 ans, chez les femmes enceintes ou encore allaitantes.

Associés à des règles hygiéno-diététiques, ces spécialités représentent donc une bonne alternative aux traitements plus conventionnels, sans en comporter les effets nocifs à plus ou moins long terme telle que la dépendance. Il faut toutefois rester vigilant et attentif sur les résultats des futures études portant sur l'utilisation de ces produits sur le long terme qui pourraient, sans aucun doute, aboutir à de nouvelles recommandations.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Mme Brigitte VENNAT

La Présidente du Jury,

Mme Brigitte VENNAT

BIBLIOGRAPHIE

1. Putz R, Pabst R. Sobotta - Atlas d'anatomie humaine - Tome 1: Tête, Cou, membres supérieurs. E M Inter / Lavoisier; 2010.
2. Allain P. Sérotonine [Internet]. Pharmacorama. 2010 [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-serotoninergique/serotonine/>
3. Touitou Y. La mélatonine: hormone et médicament. In 1998 [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Yvan_Touitou/publication/13446150_Melatonin_hormone_and_medication/links/5898e819a6fdcc32dbdd0b76/Melatonin-hormone-and-medication.pdf
4. Royant-Parola S. La mélatonine : un hypnotique miracle ? Eur Psychiatry [Internet]. nov 2015 [cité 5 avr 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924933815005441>
5. Touitou Y, Bodgan A. Melatonine et vieillissement. [cité 12 juill 2019]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Brahim_Selmaoui2/publication/13368228_Melatonin_and_aging/links/58219cd508ae40da2cb777a9/Melatonin-and-aging.pdf
6. Guardiola-Lemaitre B. Agonistes et antagonistes des récepteurs mélatoninergiques : effets pharmacologiques et perspectives thérapeutiques. nov 2005 [cité 22 avr 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003450905823089>
7. Schröder C. Insomnie tr rythmes circadiens 050122014 [Internet]. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/RESEAUMORPHEE/cs-du-insomnie-tr-rythmes-circadiens-050122014>
8. Menard C. Thèse Mélatonine, agonistes mélatoninergiques et luminothérapie dans les troubles du sommeil et du décalage horaire. UFR Nantes; 2011.
9. Peter-Derex L. Sommeil normal. [cité 19 juill 2019]; Disponible sur: https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/showarticlefile/1188633/17-57582_plus.pdf
10. Martin F, Meurice J-C, Orvoen-Frija E, Seferian A. Quel sommeil à quel âge ? [cité 19 juill 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877120311700982>
11. Magnin P. Stade II: le sommeil lent et léger. [cité 21 juill 2019]; Disponible sur: <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/3type/stade2.php>

12. Arnulf I. Médicaments du sommeil et de la vigilance Le sommeil normal et pathologique. Disponible sur: <https://pdf.sciencedirectassets.com>
13. Vecchierini M-F. Le sommeil : régulation et phénoménologie. déc 2013 [cité 19 juill 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0761842513002969>
14. Billiard M, Dauvilliers Y. Insomnie. [cité 8 août 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S176242310400031X>
15. Billiard M, Dauvilliers Y. Troubles du rythme circadien veille/sommeil. [cité 24 août 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1762423104000321>
16. Claustrat B, Brun J, Chazot G. Mélatonine, rythme veille-sommeil et sommeil. juin 2005 [cité 24 août 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769449305701448>
17. UFR de Pharmacie, Clermont-Ferrand. Cours de Phytothérapie, 2017. Introduction 12.09.17.docx. 2017
18. France Insomnie. France Insomnie, bilan [Internet]. France Insomnie. 2016 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <http://franceinsomnie.fr/>
19. pharmacies.fr LM des. Compléments alimentaires : le marché en progression de 7,7 % en pharmacie - 28/03/2018 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/180328-complements-alimentaires-le-marche-en-progression-de-77-percent-en-pharmacie.html>
20. VILLETTE M. Thèse La mélatonine : un somnifère naturel ? [Internet]. 2017 [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/6c338ffd-398b-47e1-8f76-5d1f34bb1662>
21. Quera-Salva M-A, Claustrat B. Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l'insomnie. déc 2018 [cité 5 avr 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013700618300940>
22. Toutilou Y. Mélatonine : de la physiologie à la pathologie. In [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/291573589_Melatonine_de_la_physiologie_a_la_pathologie
23. Berthélémy S. Médicaments et alimentation. [cité 12 juill 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S051537001500405X>
24. Dekar-Madou A, Besseau L, Magnanou É, Fons R, Ouali S, Bendjelloul M, et al. Aspects cellulaires du vieillissement de la glande pinéale chez la musaraigne, *Crocidura russula*. [cité 12 juill 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1631069111002794>


25. Abrial C, Kwiatkowski F, Chevrier R, Gachon F, Curé H, Chollet P. Potentiel thérapeutique de la mélatonine dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse. juin 2005 [cité 30 juin 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0369811404002986>
26. Regrigny O. Mélatonine et autorégulation du débit sanguin cérébral.
27. Léo H, Daléry J, Macher J-P, Payen A. [Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonergic agonist and selective 5HT2C receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders]. juill 2002;
28. Gonçalves A, Martini Ferreira A, Ribeiro R. La mélatonine en prévention des crises de migraine ? [cité 30 juin 2019]; Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2112>
29. Geoffroy P-A, Micoulaud-Franchi J-A. La mélatonine et ses agonistes : un traitement adjuvant d'intérêt dans le trouble bipolaire ? sept 2016 [cité 5 juill 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769449316300322>
30. Dauvilliers Y, Billiard M. Aspects du sommeil normal. oct 2004 [cité 19 juill 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1762423104000503>
31. Quera-Salva M-A, Claustrat B. Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l'insomnie. [cité 12 juill 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013700618300940>
32. Royant-Parola S. La mélatonine : un hypnotique miracle ? nov 2015 [cité 24 août 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924933815005441>
33. ANSM. L'ANSM rappelle le cadre réglementaire concernant la réalisation de préparations à base de mélatonine - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2018 [cité 27 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-le-cadre-reglementaire-concernant-la-realisation-de-preparations-a-base-de-melatonine-Point-d-Information>
34. Recos_melatonine_avril2018.pdf.
35. Legifrance. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0084 du 08/04/2017 | Legifrance [Internet]. 2017 [cité 28 août 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000034391056
36. Maciuk A. Avis de l'ANSES sur les risques liés à la consommation des spécialités à base de mélatonine [Internet]. 2018 févr [cité 26 août 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf>
37. Claustrat B, Bourgin P, Franco P, Geoffroy P-A, Kilic-Huck U, Lecendreux M, et al. À propos de l'avis de l'Anses sur les risques liés à la consommation de mélatonine. juin 2018 [cité 12 juill 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769449318302139>

38. VIDAL. VIDAL - CIRCADIN 2 mg cp LP - Indications [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/circadin-83685-indications.htm>
39. ANSM. RTU Circadin [Internet]. 2015 juill [cité 30 août 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/58c9957ff3346fd8dc4072da68e8a54f.pdf
40. ANSM. CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Prolongement RTU [Internet]. 2018 [cité 30 août 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/CIRCADIN-2-mg-comprime-a-liberation-prolongee>
41. Santé Verte. Somniphyt® 30 Mélatonine • Laboratoires Santé Verte [Internet]. 2019 [cité 31 août 2019]. Disponible sur: <https://www.sante-verte.com/fr/produits/somniphyt-30-melatonine/>
42. 1001Pharmacies.com. Sommeil Et Sérénité Somniphyt 30' Mélatonine 30 Comprimés de Santé Verte- 1001 Pharmacies.com- [Internet]. [cité 31 août 2019]. Disponible sur: <https://www.1001pharmacies.com/sante-verte-sommeil-et-serenite-somniphyt-30-melatonine-30-comprimes-p4527>
43. Cynober L. Complément alimentaire, alicament, médicament : Qui est qui ? Ou faust revisité. févr 2008 [cité 26 août 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000799600870275X>
44. Légifrance. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&categorieLien=id>
45. EFSA. Compléments alimentaires [Internet]. European Food Safety Authority. 2018 [cité 30 août 2019]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements>
46. EUR-Lex. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements (Text with EEA relevance) [Internet]. juill 12, 2002. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/46/oj/eng>
47. ANSES. Avis des repères du PNNS-2.pdf [Internet]. 2016 déc [cité 31 août 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
48. Berger MM, Roussel A-M. Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments : qui, pourquoi, comment ? mai 2017 [cité 31 août 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0985056217300328>
49. ANSES. Avis de l'ANSES relatif au tryptophane dans les CA [Internet]. 2008 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2009sa0057.pdf>

50. ANSES. CA destinés aux sportifs [Internet]. 2016 déc [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0008Ra.pdf>
51. ANSES. ANSES- Avis relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique dans la fabrication des CA [Internet]. 2008 sept [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2007sa0231q.pdf>
52. Battu C. Prise en charge des troubles du sommeil pendant la grossesse. [cité 12 juill 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S051537001500347X>
53. ANSES. AVIS de l'ANSES relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine [Internet]. 2018 févr [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf>
54. CPAM. melatonine_cpam-hauts-de-seine.pdf [Internet]. 2016 juin [cité 5 juill 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/melatonine_cpam-hauts-de-seine.pdf

ANNEXES

Annexe I : Conditions de prises en charge de la mélatonine. CPAM des Hauts de Seine (55)




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	NON
		Mélatonine en préparation magistrale		NON
Enfant de 6 à 18 ans	Troubles du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neuro-génétiques ⁽¹⁾	CIRCADIN®	RTU (juillet 2015) • Prescription initiale par un spécialiste en Neurologie, Pédiatrie, Psychiatrie. • Renouvellement par tout médecin. • Ordonnance avec mention « prescription dans le cadre de la RTU ».	OUI dans le cadre de la RTU pour un montant maximal de 800 € par patient/an ⁽²⁾
		Mélatonine en préparation magistrale		NON
Adulte	Troubles du sommeil	CIRCADIN®	Liste II Sur prescription médicale	NON
		Mélatonine en préparation magistrale		NON

92A DÉP Com. 1026/18

(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.



SERMENT DE GALIEN

SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence des maîtres de la Faculté
et de mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de
mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant
fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma
profession avec conscience et de respecter non seulement
la législation en vigueur, mais aussi les règles de
l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs
envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je
ne consentirai à utiliser mes connaissances
et mon état pour corrompre les mœurs
et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à
mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères
si j'y manque.*



RÉSUMÉ :

De plus en plus de spécialités pour les troubles mineurs du sommeil à conseiller apparaissent, notamment celles des compléments alimentaires à base de mélatonine. Il en existe de toute sorte, que ce soit avec de la mélatonine seule mais aussi associée avec des plantes, des vitamines, des minéraux et même avec de nouvelles substances tels que des acides aminés.

Ces compléments alimentaires contiennent de la mélatonine, hormone produite par la glande pinéale et qui se place comme «l'hormone de la nuit» puisqu'elle facilite l'adaptation de l'organisme à l'environnement en apportant l'information de nuit en fonction du rapport lumière/obscurité. Elle possède un réel effet modulateur sur le sommeil dans les conditions physiologiques, diminue le temps de latence d'endormissement, la fréquence des réveils nocturnes et permet donc une amélioration globale de la qualité du sommeil.

Ses propriétés ont fait des spécialités à base de mélatonine un choix privilégié en cas de troubles mineurs du sommeil, notamment en cas de troubles circadiens ou en cas d'insomnie. Les données scientifiques disponibles démontrent bien son réel intérêt, mais il faut le nuancer en en précisant qu'elles ne sont pas adaptées à l'ensemble de la population et que le recul est encore insuffisant aujourd'hui pour connaître leurs effets à long terme.

Il est intéressant et justifié de conseiller des compléments alimentaires à base de mélatonine, en gardant à l'esprit les nouvelles recommandations concernant les populations dites «sensibles», en conseillant des formules simples et uniquement pour un usage ponctuel.

MOTS-CLÉS :

Mélatonine - Associations mélatonine - Compléments alimentaires
Troubles du sommeil - Troubles circadiens - Insomnie