



HAL
open science

Synthèse des connaissances et des recommandations sur la mélatonine à l'usage des médecins généralistes

Timothée Martin

► **To cite this version:**

Timothée Martin. Synthèse des connaissances et des recommandations sur la mélatonine à l'usage des médecins généralistes. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02482635

HAL Id: dumas-02482635

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02482635>

Submitted on 26 May 2020

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 de CAEN - NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019

THÈSE POUR L'OBTENTION **DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2019

par

M. Timothée MARTIN

Né le 03 juillet 1985 à ARRAS (62)

TITRE DE LA THÈSE :

**Synthèse des connaissances et des
recommandations sur la mélatonine à l'usage des
médecins généralistes**

...

Président : Monsieur le Professeur NORMAND Hervé

Membres : Madame le Docteur BERTRAN Françoise « directrice de thèse »
Monsieur le Professeur TOUZÉ Emmanuel « Doyen de la faculté »
Monsieur le Docteur SAINMONT Nicolas

Année Universitaire 2018 / 2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie

M.	DERLON Jean-Michel Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
M.	DUHAMEL Jean-François Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Pédiatrie
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUI Jean-Luc	Anesthésiologie et réanimation
M.	HÉRON Jean-François Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Cancérologie
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno Éméritat jusqu'au 31/01/2020	Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie

M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROUPIE Eric	Thérapeutique
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
Mme	ZALCMAN Emmanuèle	Anatomie et cytologie pathologique

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	LUET Jacques	Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Médecine générale
----	--------------	------------------------------	-------------------

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M.	VABRET François	Addictologie
----	-----------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

Année Universitaire 2018 / 2019

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme	DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small>	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian <small>sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18</small>	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	LANDEMORE Gérard <small>sera en retraite à partir du 01/01/18</small>	Histologie, embryologie, cytogénétique
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2017</small>	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie

M. TOUTIRAIS Olivier Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale Médecine générale

M. COUETTE Pierre-André Médecine générale

M. GRUJARD Philippe Médecine générale

M. LE BAS François Médecine générale

M. SAINMONT Nicolas Médecine générale

Remerciements

A Monsieur le Pr Hervé NORMAND, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je vous remercie pour l'attention que vous avez portée à mon travail.

A Madame le Dr Françoise BERTRAN, pour avoir accepté de prendre la direction de cette thèse. Je vous remercie de votre disponibilité. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect le plus profond et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Pr Emmanuel TOUZÉ, pour avoir accepté de juger cette thèse. Pour votre investissement dans la formation des internes de médecine générale. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect.

A Monsieur le Dr Nicolas SAINMONT, pour avoir accepté de juger cette thèse. Pour votre soutien et votre investissement dans la formation des internes de médecine générale. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

A Madame Noémie JARDIN, pour son aide précieuse et sa disponibilité. Pour votre soutien et votre investissement dans la formation des internes de médecine générale. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

A mes formidables parents qui m'ont toujours soutenu et aimé, y compris dans les moments de doute ou de difficulté. Merci infiniment de m'avoir guidé et appris à aimer, écouter, à respecter les différences et profiter des petites choses.

A ma ptite sœur Val, en qui j'ai une confiance absolue et un amour indéfectible. Merci pour ton soutien et ton coaching de guerrière. Je vais pouvoir venir plus souvent voir mon filleul préféré ainsi que mon beauf préféré 😊 .

A celle qui m'a soutenu et m'a fait prendre conscience que j'étais fait pour être médecin me redonnant l'énergie d'accomplir ce travail. Vivement les vacances au soleil !

A tous mes fidèles amis de fac, Antoine, Francis, Julien, Philou, Samu, Titi, Tom, Zodiac. C'est un bonheur de vous avoir auprès de moi depuis 15 ans et ce le sera encore pendant longtemps. Francis attends-moi chez Gauguin, j'arrive !

A mes chères amies Anne-Claire, Caillou, Elsa, Laura, Marine, Pauline. Merci pour votre bienveillance et votre aide.

A Django pour toutes les souris que tu m'apportes et pour tes câlins.

A Ernest, Arthur, Charles, Victor, Louis, Paul, Marc-Aurel, Alfred et surtout Guillaume pour vos mots si doux et si beaux. Tout cela n'aurait pu être possible sans vous lors des moments difficiles.

A l'État d'avoir eu la bonne idée de supprimer le site sci-hub qui permettait un accès gratuit aux publications scientifiques. Ça m'a beaucoup aidé dans ce travail de revue de la littérature....

A toutes mes belles rencontres en médecine qui m'ont enrichi : Christine, François, Jean-Yves, Marc et plein d'autres. J'espère être digne de vos enseignements.

“ The best people possess a feeling for beauty, the courage to take risks, the discipline to tell the Truth, the capacity for sacrifice. Ironically, their virtues make them vulnerable : the often wounded, sometimes destroyed”

Ernest Hemingway

Abréviations :

ACTH.....	Hormone corticotrope (Adreno CorticoTrophic Hormone)
ADN.....	Acide désoxyribonucléique
AFMK.....	N ₁ -acétyl-N ₂ -formyl-5-méthoxykynuramine
AINS.....	Anti inflammatoire non stéroïdien
AMM.....	Autorisation de mise sur le marché
AMPc.....	Adénosine Monophosphate cyclique
aMT6S.....	Sulfatoxymélatonine
ANSES.....	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM.....	Agence nationale de sécurité du médicament
ATP.....	Adénosine Triphosphate
AVC.....	Accident Vasculaire Cérébral
BFW.....	(behavior following wakening) échelle d'évaluation de la vigilance matinale du questionnaire de Leeds
CIM-10.....	10 ^{ème} révision de la classification internationale
Cmax.....	Concentration maximale
CREB.....	Facteur de transcription CREB = C-AMP Response Element Binding protein
Cry gene.....	gène cytochrome
DGC-CRF....	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DL50.....	Dose Létale médiane
DLMO.....	(Dim Light Melatonin Onset) sensibilité non visuelle à la lumière
DMS.....	Différence moyenne pondérée
ECG.....	Électrocardiogramme
EEG.....	Électroencéphalogramme
EMA.....	Agence Européenne du Médicament
EMG.....	Électromyogramme
EOG.....	Électrooculogramme
FSH.....	Folliculite stimulating hormone
HAD.....	Hospital anxiety and depression scale
GnRH.....	Gonadotropin Releasing Hormone
ICSD-2.....	International Classification of Sleep Disorders
IRSS.....	inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
LH.....	Luteinizing Hormone
LI.....	Libération immédiate
LP.....	Libération prolongée
LSEQ.....	(The Leeds Sleep Evaluation Questionnaire) Auto questionnaire de Leeds
MA.....	Maladie d'Alzheimer
MLP.....	Mélatonine à libération prolongée
MRT.....	(Motor Reaction Time) Temps de réaction motrice
MT1, MT2, MT3.....	récepteurs mélatoninergiques 1,2 et 3
NAT.....	N-acétyl-transférase
NPV.....	Noyaux paraventriculaires

NREM.....Non Rapid Eye Mouvement sleep
 NSC.....Noyaux suprachiasmatiques
Per gène..... *Period gene période*
 PRC.....Courbe de réponse de phase
 PSG.....Polysomnographique
 QOS (quality of sleep) Échelle d'évaluation de la qualité du sommeil du questionnaire de
 Leeds
 RCP.....Résumé des Caractéristiques du Produit
 ROC.....Espèces réactives de l'oxygène
 RTU.....Recommandation Temporaire d'Utilisation
 SAS.....Syndrome d'Apnée du Sommeil
 SFRMS.....Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil
 TCSP.....Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal
 TDAH.....Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
 TED.....Troubles Envahissants du Développement
 Tmax.....Temps d'atteinte de la concentration maximale Cmax
 TSA.....Trouble du spectre autistique
 TSH.....Thyroid stimulating hormon) Hormone thyroïdostimulante
 UTC.....Temps universel coordonné

INDEX Tableaux et figures

Figure 1 : Exemple d'agenda du sommeil(19)	19
Figure 2 : Échelle d'évaluation de la somnolence d'Epworth(18)	20
Figure 3 : Actimètre et exemple de résultats d'actimétrie(20)	20
Figure 4 : Enregistrement d'un polygraphe respiratoire(18)	21
Figure 5 : Enregistrement de polysomnographie(21)	22
Figure 6 : Schéma d'une polysomnographie(20)	22
Figure 7 : Activité électrique du cerveau pendant les différents stades du sommeil(23)	24
Figure 8 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des stades du sommeil(24)	25
Figure 9 : Hypnogramme normal(25)	25
Figure 10 : Répartition des stades de sommeil dans la population générale(26)	26
Figure 11 : Homéostasies des états de vigilance(29)	27
Figure 12 : Rythme circadien(29)	28
Figure 13 : Rythmes chronobiologiques(29)	29
Figure 14 : Système de régulation veille-sommeil de Bordely(29)	30
Figure 15 : Processus de régulation du rythme veille-sommeil(31)	31
Figure 16 : Prévalence de plaintes d'insomnie en fonction du sexe et de l'âge dans la population générale	32
Figure 17 : Évolution des heures de sommeil et du cycle du sommeil avec l'âge(29)	34
Figure 18 : Critères ICDS-2 de l'insomnie(14)	35
Figure 19 : Classification ICDS-2 des insomnies (44)	36
Figure 20 : Dessin humoristique travail posté(47)	38
Figure 21 : Décalage horaire de 6h lors d'un voyage de deux semaines aux Antilles(48)	39
Figure 22 : Illustration extraite de l'Homme de René Descartes au XVIIème siècle ! (51)	43
Figure 23 : Photographie de Aaron Lerner et ses collaborateurs dans son laboratoire de l'université de Yale (52)	44
Figure 24 : Coupe anatomique sagittale du cerveau humain (53)	44
Figure 25 : Formule chimique de la mélatonine(54)	45
Figure 26 : Biosynthèse mélatonine (4)	46
Figure 27 : Métabolisme de la mélatonine dans l'organisme(64)	47
Figure 28 : Concentration plasmatique de la mélatonine en fonction de l'heure(67)	48
Figure 29 : Variation de la biosynthèse de mélatonine au cours du rythme de la vie(69)	49
Figure 30 : schéma horloge interne par les noyaux supra-chiasmatisques	50
Figure 31 : Gènes du sommeil (76)	51
Figure 32 : LA VOIE RETINOHYPOTHALAMIQUE : NSC= noyaux suprachiasmatisques, NPV= noyaux paraventriculaires, NAT = N acétyl transférase	52
Figure 33 : Effet d'un flash lumineux d'une minute au milieu de la nuit sur la libération de noradrénaline pinéale et sur la production de mélatonine(77)	53
Figure 34 : Cycle annuel de la sécrétion de mélatonine(82)	54
Figure 35 : Effets de la lumière artificielle sur le profil plasmatique de la mélatonine(82)	55
Figure 36 : Évolution de la sécrétion de mélatonine en fonction de l'âge(100)	59
Figure 37 : « L'administration de mélatonine modifie la sécrétion endogène de mélatonine selon une courbe de réponse de phase (PRC)	61
Figure 38 : Résultats de l'étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo de Lemoine dont le critère principal est l'auto-questionnaire de Leeds(117)	63
Figure 39 : Résultats de l'étude de Luthringer(118)	63
Figure 40 : La mélatonine à libération prolongée mime la sécrétion physiologique de l'hormone(141).	69
Figure 41 : Comparaison des cinétiques plasmatiques générées par une préparation à libération immédiate ou une préparation à libération contrôlée (Circadin®)(143)	69
Figure 42 : Exemples de compléments alimentaires contenant de la mélatonine(143)	71
Figure 43 : Tableau récapitulatif des études menées sur la prise en charge du syndrome de retard de phase par la mélatonine(145)(146-148)	72
Figure 44 : catégories des TED(209)	79
Figure 45 : Tableau récapitulatif des principales substances actives ayant une interactions pharmacocinétiques avec la mélatonine	84

SOMMAIRE

ABREVIATIONS :	9
INDEX TABLEAUX ET FIGURES.....	11
SOMMAIRE	12
INTRODUCTION.....	15
MÉTHODE	16
CHAPITRE 1 : SOMMEIL ET CHRONOBIOLOGIE	18
1.1 GÉNÉRALITÉS	18
1.2 LES MOYENS D'EXPLORATION DU SOMMEIL.....	18
1.2.1 AGENDAS ET QUESTIONNAIRES	18
1.2.2 L'ACTIMÉTRIE	20
1.2.3 LA POLYGRAPHIE VENTILATOIRE	21
1.2.4 LA POLYSOMNOGRAPHIE	21
1.3 LES STADES DU SOMMEIL	23
1.3.1 ÉVEIL CALME	23
1.3.2 STADE N1 : PHASE DE SOMNOLENCE – D'ENDORMISSEMENT	23
1.3.3 STADE N2 : SOMMEIL LEGER.....	23
1.3.4 STADE N3 : SOMMEIL LENT PROFOND	23
1.3.5 STADE REM « RAPID EYE MOVEMENT » : SOMMEIL PARADOXAL	23
1.4 CYCLES DU SOMMEIL.....	25
1.5 CHRONOBIOLOGIE	26
1.5.1 PROCESSUS HOMEOSTASIQUE	26
1.5.2 PROCESSUS CIRCADIEN(30,31)	28
1.5.3 PROCESSUS ULTRADIEN	29
1.5.4 REGULATION VEILLE-SOMMEIL	30
1.6 DIFFÉRENCES SELON LE SEXE	32
1.7 DIFFÉRENCES SELON L'ÂGE	33
1.7.1 L'ENFANT	33
1.7.2 LA PERSONNE AGÉE	34
1.8 TROUBLES DU SOMMEIL.....	35
1.8.1 INSOMNIES	35
1.8.2 INSOMNIES TRANSITOIRES OU D'AJUSTEMENT	36
1.8.3 INSOMNIES CHRONIQUES PRIMAIRES	36
1.8.3.1 Insomnies chroniques secondaires	37
1.8.4 TROUBLES DU RYTHME VEILLE-SOMMEIL	37
1.8.4.1 Liés à l'environnement.....	37
1.8.4.1.1 Travail posté.....	37
1.8.4.1.2 Syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires ou Jet-lag.....	38
1.8.4.2 Troubles endogènes.....	39

1.8.4.2.1	Syndrome de retard de phase	39
1.8.4.2.2	Syndrome d'avance de phase	40
1.8.4.2.3	Syndrome de libre-cours ou syndrome hypernectémeral	41
1.8.4.2.4	Trouble du rythme veille/sommeil irrégulier ou Absence de rythme	42

CHAPITRE 2 : PHYSIOLOGIE DE LA MELATONINE **43**

2.1	HISTORIQUE.....	43
2.2	BIOSYNTHÈSE.....	44
2.2.1	LOCALISATION DE LA SYNTHÈSE	44
2.2.2	BIOSYNTHESE	45
2.3	DISTRIBUTION.....	46
2.4	MÉTABOLISME ET EXCRÉTION	47
2.5	RYTHME DE SÉCRÉTION	48
2.6	RÉGULATION DE LA BIOSYNTHÈSE	49
2.6.1	LES NOYAUX SUPRACHIASMATIQUES DE LA VOIE RETINOHYPOTHALAMIQUE : L'HORLOGE INTERNE	49
2.6.2	LA LUMIÈRE : INHIBITEUR ET SYNCHRONISATEUR MAJEUR DE LA SYNTHÈSE DE MELATONINE	53
2.6.3	AUTRES FACTEURS EXOGENES INFLUENÇANT LA SÉCRETION DE MELATONINE.....	55
2.6.3.1	L'alimentation	56
2.6.3.2	Médicaments	56
2.6.3.2.1	AINS.....	56
2.6.3.2.2	Anti-hypertenseurs : β Bloquants	56
2.6.3.2.3	Catécholamines : Noradrénaline et dopamine	56
2.6.3.2.4	Hypnotiques et anxiolytiques.....	57
2.6.3.2.5	Fluoxétine et antidépresseurs.....	57
2.6.3.3	Mélatonine exogène	57
2.6.3.4	Substances psychoactives	57
2.6.3.4.1	Café	58
2.6.3.4.2	Alcool et Tabac.....	58
2.6.4	LES FACTEURS ENDOGENES	58
2.6.4.1	L'âge	58
2.6.4.2	Le sexe.....	59
2.7	LES RÉCEPTEURS MÉLATONINÉRIQUES.....	59
2.8	PROPRIÉTÉS DE LA MÉLATONINE	60
2.8.1	PROPRIÉTÉS AVÉRÉES SUR LE SOMMEIL	60
2.8.1.1	Effet Chronobiologique(109).....	60
2.8.1.2	Effet Hypnotique ou « chronohypnotique »	61
2.8.2	ACTIONS ANTI-OXYDANTES, IMMUNOMODULATRICES, ANTI VIEILLISSEMENT, ANTI-CANCÉREUSES ?	64
2.8.3	RELATION AVEC LES AUTRES SYSTÈMES ENDOCRINIENS.....	65
2.8.3.1	Axe gonadotrope.....	65
2.8.3.2	Axe thyroïdienne	66
2.8.3.3	Axe corticotrope.....	66
2.8.3.4	Pancréas.....	66

CHAPITRE 3 : APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DE LA MÉLATONINE..... **68**

3.1	FORME POSOLOGIQUE LI OU LP ? LÉGISLATION ET RECOMMANDATION EN FRANCE.....	68
3.1.1	CIRCADIN	68
3.1.2	PRÉPARATION MAGISTRALE	70
3.1.3	COMPLÉMENT ALIMENTAIRE	70

3.2 APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES.....	71
3.2.1 TROUBLES DU RYTHME VEILLE-SOMMEIL	71
3.2.1.1 Syndrome de retard de phase.....	71
3.2.1.2 Syndrome d’avance de phase	72
3.2.1.3 Syndrome de libre-cours ou syndrome hypernyctéméral chez les Aveugles.....	73
3.2.1.4 Travail posté.....	73
3.2.1.5 Syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires - Jet lag	74
3.2.2 INSOMNIE PRIMAIRE CHEZ LES SUJETS AGES DE PLUS DE 55ANS.....	74
3.2.3 TROUBLES NEUROLOGIQUES :	75
3.2.3.1 Démence	75
3.2.3.2 Maladie de Parkinson.....	76
3.2.3.3 Déficience mentale	77
3.2.3.4 Lésion cérébrale traumatique et lésion de la glande pinéale (tumeurs, pinéalectomie).....	77
3.2.3.5 Epilepsie et Migraine.....	77
3.2.4 TROUBLES DE L’HUMEUR SAISONNIERE ET TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES	77
3.2.5 APPLICATIONS PEDIATRIQUES.....	78
3.2.5.1 Insomnie de l’enfant et de l’adolescent.....	78
3.2.5.2 TDAH (Trouble du Déficit de l’Attention avec ou sans Hyperactivité)	79
3.2.5.3 Trouble du spectre autistique (TSA) et troubles neurogénétiques.....	79
3.3 EFFETS INDESIRABLES DE LA MÉLATONINE.....	81
3.4 TOXICITÉ DE LA MÉLATONINE	83
3.4.1 GENOTOXICITE ET CANCEROGENICITE	83
3.4.2 REPROTOXICITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT	83
3.5 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	84
3.5.1 INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES	84
3.5.2 INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES.....	84
3.6 CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS D’EMPLOI	85
3.7 RÈGLES D’HYGIÈNE ASSOCIÉES	85
3.8 LEGISLATION :	86
<u>CONCLUSION</u>	<u>87</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	<u>91</u>
<u>ANNEXES</u>	<u>106</u>

INTRODUCTION

Le sommeil est une baisse de l'état de conscience qui sépare deux périodes d'éveil. Il se caractérise par une perte de la vigilance, une diminution du tonus musculaire et une conservation partielle de la perception sensitive. L'insomnie, selon la Haute Autorité de Santé, se définit comme le ressenti d'une insuffisance d'installation ou du maintien du sommeil, ou d'une mauvaise qualité restauratrice, associée à des retentissements fonctionnels diurnes à l'état de veille. Les études portant sur la prévalence de l'insomnie en France, comme dans le monde s'accordent à observer qu'entre 10 et 20% des adultes se plaignent d'insomnie(1).

En avril 2017, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), rapporte qu'en 2015 au sein de l'Union Européenne, la France se situe au 2^{ème} rang de la consommation de benzodiazépines, derrière l'Espagne. En 2015, les Français ont consommé 64,6 millions de boîtes de benzodiazépines anxiolytiques et 46,1 millions de boîtes d'hypnotiques(2).

Dès 2006, le rapport sur le thème du sommeil adressé au Ministère de la santé et des solidarités évoque l'intérêt d'améliorer la formation des connaissances des médecins généralistes sur les troubles du sommeil et insiste sur la nécessité d'approfondir les connaissances sur les thérapeutiques alternatives de l'insomnie primaire(3).

Par ailleurs, les comportements de la population française évoluent et on assiste à une défiance vis-à-vis de la pharmacopée conventionnelle au profit de traitements dits « naturels » dont les ventes et la consommation explosent. Ainsi, la mélatonine qui est une hormone sécrétée par la glande pinéale et qui régule le cycle veille-sommeil, voit sa consommation nettement augmentée dans la population française sous forme de compléments alimentaires (1,4 millions de boîtes vendues par an) en dehors de toute prescription. Devant un tel engouement pour ces produits, l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a rendu le 23 février 2018, un avis relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine suite à une enquête de recueil des effets indésirables de 2009 à mai 2017. Elle y recommande de ne pas les utiliser sans l'avis d'un médecin, en raison des nombreuses interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques possibles entre la mélatonine et certains médicaments(4). De plus, la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS) a publié, en novembre 2018, un consensus favorable à l'utilisation de la mélatonine et précisé son spectre d'utilisation(5). En effet, une spécialité pharmaceutique contenant de la mélatonine existe. Il s'agit du CIRCADIN®, comprimé de 2mg de mélatonine à libération prolongée. Des études sérieuses ont été publiées comme celles du Dr Claustrat en 2009 ou celle du Dr Ménard en 2011(6) mais d'autres publications viennent étendre nos connaissances sur la mélatonine notamment les publications sur les gènes du sommeil et de la chronobiologie par le Dr Young prix Nobel 2017, ou encore des enquêtes et méta-analyses sur les propriétés, l'efficacité ou la toxicité de la mélatonine(7–14).

Ce travail avait pour objectif initial de réaliser une enquête sur les connaissances des médecins généralistes Bas-Normands au moyen d'un questionnaire (cf annexe). Toutefois, les résultats préliminaires de cette enquête ont fait rapidement apparaître que la mélatonine est très largement méconnue et peu prescrite en raison des doutes sur l'efficacité de cette substance et aussi de son absence de remboursement par la caisse d'assurance maladie. Néanmoins, ces

praticiens seraient désireux d'améliorer leurs connaissances et d'étendre leur arsenal thérapeutique face à la prise en charge de l'insomnie.

Dans l'objectif de proposer aux médecins généralistes une alternative thérapeutique aux benzodiazépines et hypnotiques, et au vu des évolutions scientifiques dans le domaine de la chronobiologie, il est apparu plus utile de réaliser une synthèse actualisée sur les connaissances et recommandations au travers d'une revue de la littérature simple.

MÉTHODE

Cette revue de la littérature est basée sur l'utilisation du moteur de recherche *PubMed* et l'utilisation des mots clés : « melatonin » seule et associée à « sleep disorder, sleep-wake disorder, insomnia, chronobiology, melatonin receptor, shift work disorder, jet lag, children, cancer ». Il existe 25 178 publications utilisant le mot clé « melatonin ». Ont été exclues de l'étude toutes les publications n'étant pas en lien avec la santé ou la chronobiologie humaine (exemple : de nombreuses études vétérinaires ont été publiées ou encore sur la mélatonine végétale), les publications antérieures à 1980, et les articles écrits dans une autre langue que l'Anglais et le Français.

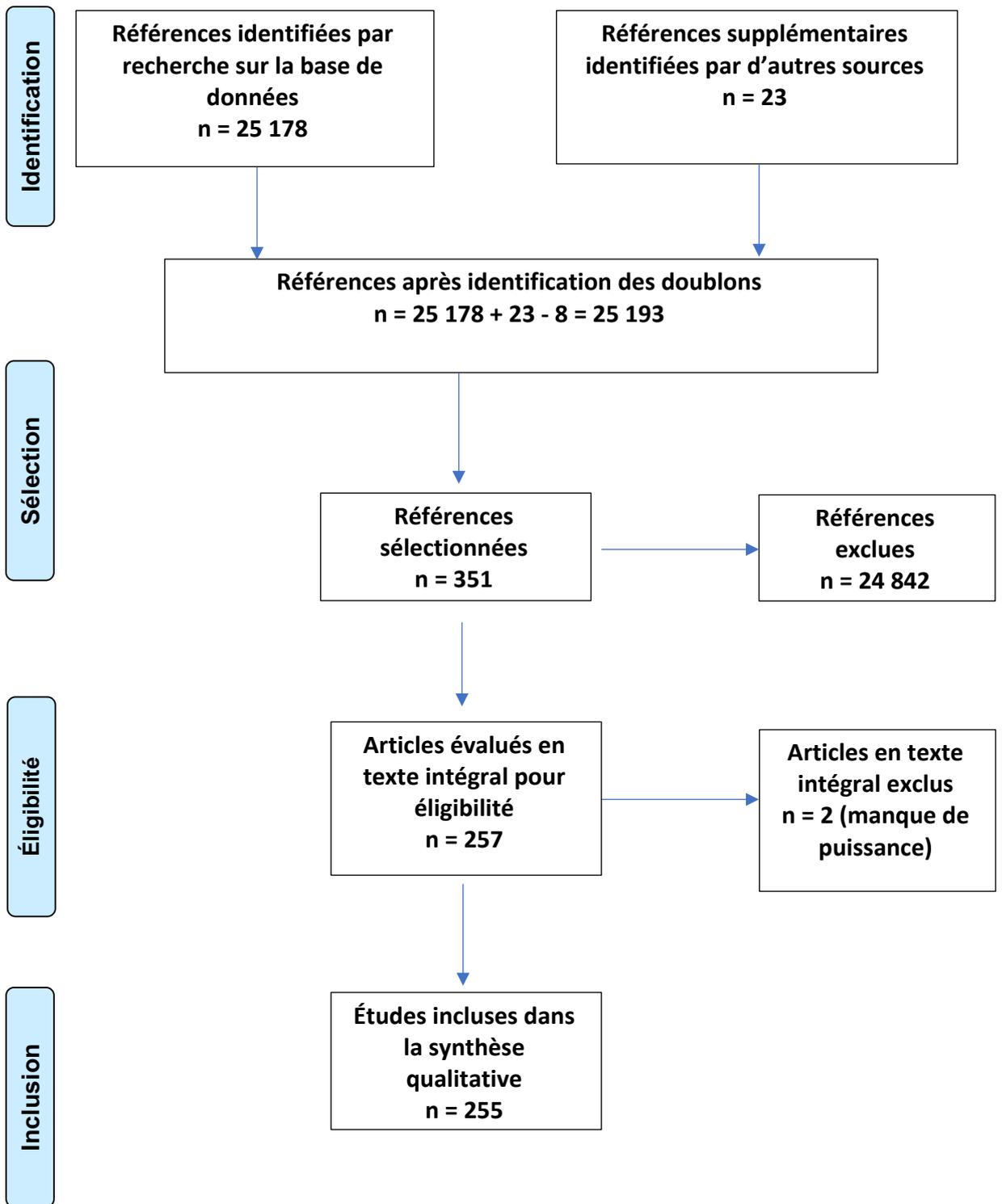
Le laboratoire *Biocodex*, suite à une demande libre, a communiqué gratuitement les fiches posologiques et symphysium du CIRCADIN[®], des articles de la revue du praticien, de *egora* et de la revue de gériatrie, ainsi que les études complètes de Lemoine, Luthringer, Wade et Zisapel.

Le Dr Claustrat des Hospices Civiles de Lyon et spécialiste de la mélatonine en France a communiqué gratuitement une partie de ses publications. La somme de ces références supplémentaires identifiées par d'autres sources (Laboratoire biocodex et travaux du Dr Claustrat) est de 23 références.

351 références ont été intégrées dans le logiciel de référence gratuit *Zotero*. 257 articles ont été lus et évalués en texte intégral et 2 articles en texte intégral ont été exclus car ils manquaient de puissance.

Des informations ont été recueillies oralement au cours de la conférence de consensus du SFRMS de novembre 2019 à Lille auprès des médecins et professeurs spécialistes Dr B. Claustrat, P. Franco, C. Gronfier, M-A. Quera-salva, P. Lemoine, C. Schröder, M-F. Vecchierini. Ces rencontres ont permis de mettre au point le plan de travail de la thèse.

En définitive, 255 références ont été analysées et traitées pour la réalisation de cette thèse.



Critères PRISMA de Revue de littérature

Chapitre 1 : SOMMEIL ET CHRONOBIOLOGIE

1.1 GÉNÉRALITÉS

Le sommeil est un besoin physiologique et vital qui représente un tiers de la vie de l'homme. Il se définit par un état naturel transitoire et récurrent de perte de vigilance, associé à une diminution progressive du tonus musculaire. Il survient de manière répétée toutes les 24 heures, généralement entre 23h et 7h du matin en raison des contraintes socio-professionnelles. La durée moyenne du sommeil est de 7h30 en France(15). Toutefois, il existe des « petits » ou « courts » dormeurs qui dorment moins de 6 heures par nuit (environ 10% des adultes), et des « longs » dormeurs qui eux dorment plus de 9 heures (environ 15% des adultes)(16). On distingue également, les sujets dits du soir « couche-tard » qui s'endorment après minuit, et ceux dits du matin « couche-tôt » qui se couchent plus tôt que la moyenne, c'est-à-dire avant 22h.

Les différents rôles du sommeil restent encore méconnus. Le sommeil permet, entre-autre, une mise au repos du corps, favorise la reconstruction cellulaire, intervient dans la mémorisation à long terme, permet la croissance chez l'enfant par sécrétion d'hormones de croissance, favorise l'immunité et améliore l'humeur.

Les plaintes de trouble du sommeil sont souvent subjectives et il est nécessaire au cours d'une consultation de médecine générale de distinguer la plainte transitoire, de la pathologie au moyen d'outils diagnostiques.

1.2 LES MOYENS D'EXPLORATION DU SOMMEIL

1.2.1 Agendas et questionnaires

L'Agenda du sommeil et les différents questionnaires du sommeil ont pour objectif de compléter l'interrogatoire clinique en rapportant des données subjectives sur le sommeil du patient.

L'agenda du sommeil est un relevé, nuit après nuit des horaires de sommeil que le patient remplit au domicile durant une période de 2 à 4 semaines. Il permet de rapporter de nombreuses informations sur la qualité du sommeil, la qualité du réveil, la forme pendant l'éveil, l'existence de sieste ou non. D'autres informations peuvent être reportées selon les besoins (prise de médicaments ou de substances psychoactives...) Il permet ainsi de déterminer le profil du dormeur : sujet dit « du matin » ou « du soir », court (moins 6 heures) ou long dormeur (9h ou plus)(17), sommeil régulier ou non. En cas d'insomnie, il permet de visualiser la qualité du sommeil et sa progression sous traitement et lors des sevrages en hypnotiques(18)

Echelle d'Epworth

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :

Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.

notez **0** : si *c'est exclu*. «Il ne m'arrive jamais de somnoler: **aucune** chance,
 notez **1** : si *ce n'est pas impossible*. «Il y a un petit risque»: **faible** chance,
 notez **2** : si *c'est probable*. «Il pourrait m'arriver de somnoler»: chance **moyenne**,
 notez **3** : si *c'est systématique*. «Je somnolerais à chaque fois»: **forte** chance.

- Pendant que vous êtes occupé à lire un document	0	1	2	3
- Devant la télévision ou au cinéma	0	1	2	3
- Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès ...)	0	1	2	3
- Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro ...)	0	1	2	3
- Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
- En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche.....	0	1	2	3
- Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool	0	1	2	3
- Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage	0	1	2	3

Total (de 0 à 24) :

Figure 2 : Échelle d'évaluation de la somnolence d'Epworth(18)

1.2.2 L'Actimétrie

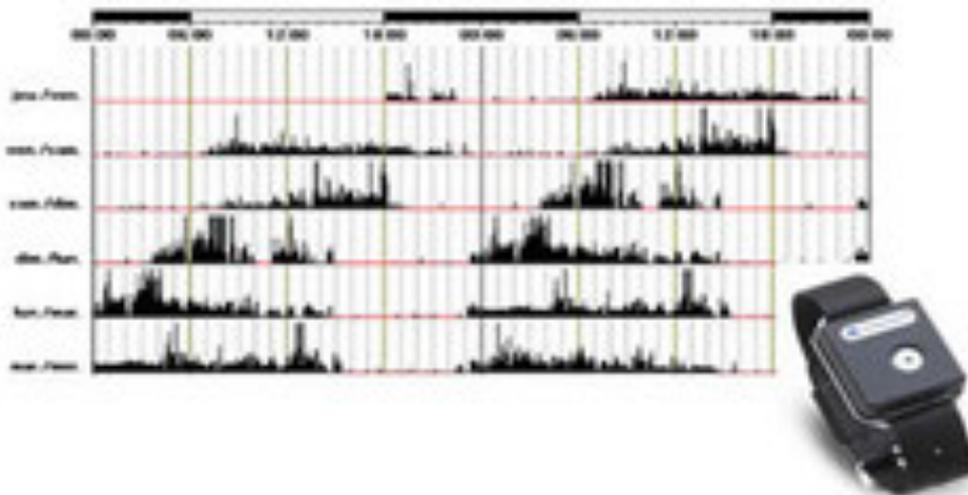


Figure 3 : Actimètre et exemple de résultats d'actimétrie(20)

C'est un examen qui permet d'objectiver le rythme veille-sommeil par l'enregistrement d'un actimètre. L'actimètre est un appareil de la taille d'une montre qui se porte le plus souvent au

poignet non dominant et qui va permettre d'enregistrer en continu l'activité motrice du sujet sur une durée de 8 jours.

1.2.3 La polygraphie ventilatoire



Figure 4 : Enregistrement d'un polygraphe respiratoire(18)

La polygraphie ventilatoire est un examen qui permet d'enregistrer les paramètres respiratoires au cours du sommeil. Elle permet de diagnostiquer et quantifier les apnées du sommeil au moyen de deux ceintures de capteurs (thoracique, abdominale) qui enregistrent les mouvements respiratoires, d'un capteur à la base du cou qui enregistre les ronflements, un saturomètre et enfin un capteur narinaire permettant de capter le flux d'air passant au niveau des narines. Cet examen suffit généralement à établir le diagnostic de SAS alors que l'examen suivant permet de diagnostiquer d'autres pathologies.

1.2.4 La polysomnographie

L'examen polysomnographique est l'examen de référence pour étudier le sommeil. La polysomnographie enregistre plusieurs valeurs physiologiques :

- L'électro-encéphalogramme (EEG) qui enregistre l'activité cérébrale
- L'électro-oculogramme (EOG) qui enregistre les mouvements oculaires.
- L'électromyogramme (EMG) qui enregistre l'activité musculaire au niveau du menton et des jambes.
- L'électrocardiogramme (ECG) pour l'enregistrement de l'activité cardiaque.
- Le débit respiratoire enregistrant le flux respiratoire par embout nasal ou masque naso-buccal.
- Les efforts respiratoires par mesure de la pression œsophagienne mais cette méthode étant invasive, on utilise plutôt un pléthysmographe ou des ceintures de capteurs respiratoires.
- Un saturomètre qui enregistre l'oxymétrie transcutanée.

- Et enfin, l'observation direct des positions du corps.

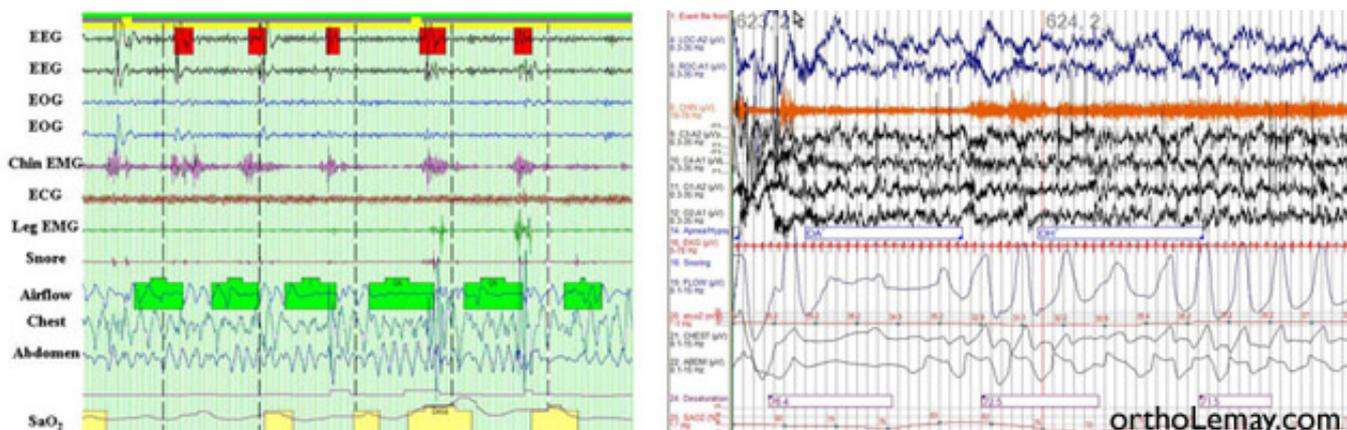


Figure 5 : Enregistrement de polysomnographie(21)

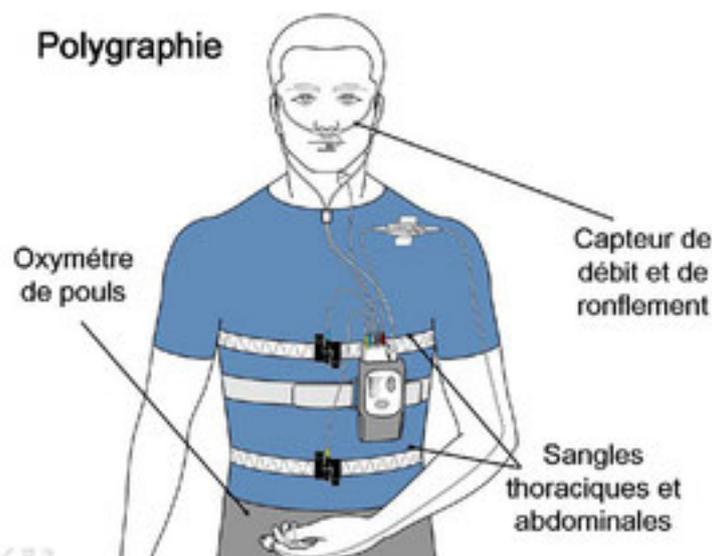


Figure 6 : Schéma d'une polysomnographie(20)

La polysomnographie est indiquée selon la HAS en cas de suspicion d'apnées du sommeil (non confirmée par la polygraphie ventilatoire), de syndrome des mouvements périodiques, d'hypersomnies centrales et les parasomnies. En somme, cet examen est justifié en seconde intention pour rechercher une pathologie organique associée à l'insomnie(22).

Cet examen est nécessaire à l'identification des différents stades de sommeil que nous allons développer dans le prochain paragraphe afin de comprendre les potentiels effets de la mélatonine sur la structure du sommeil.

1.3 LES STADES DU SOMMEIL

L'organisation du sommeil de l'adulte est établie par l'utilisation d'un polysomnographe qui permet de définir quatre stades de sommeil.

1.3.1 Éveil calme

Cela correspond à un sujet en décubitus, les yeux fermés au calme et toujours éveillé. L'enregistrement de l'EEG retrouve alors des trains d'ondes α (alpha) de 8 à 13 hertz, et de 30 à 100 microvolts, prédominant dans les régions occipitales. Le caractère rythmique cède à l'ouverture des yeux et l'activité est de plus faible amplitude (10 microvolts) avec des ondes principalement β (Bêta).

1.3.2 Stade N1 : phase de somnolence – d'endormissement

Ce premier stade du sommeil correspond à un état de somnolence. Le sujet bouge et cherche une position, mais son tonus musculaire diminue progressivement avec parfois des myotonies d'endormissement voire des sensations de chute. On note quelques mouvements lents des yeux. La respiration est irrégulière et faible par augmentation de la PaCO₂. Au niveau électrique, les ondes régulières α laissent place aux ondes θ (thêta), dont la fréquence est plus faible (3 à 8 Hz) et l'amplitude de 50 à 100 microvolts. Cette phase d'endormissement dure entre 3 à 10 minutes.

1.3.3 Stade N2 : sommeil léger

A ce stade, le sujet dort mais est facilement réveillable et le sommeil n'est pas toujours perçu d'où l'impression de ne pas avoir dormi chez certains patients. En effet, ce stade dure 10 à 20 minutes et se reproduit plusieurs fois durant le cycle du sommeil et représente ainsi 50% du temps du sommeil. Le tonus musculaire est faible et la respiration est régulière. Il n'y a plus de mouvements oculaires. L'EEG retrouve des figures caractéristiques avec des « fuseaux de sommeil ou spindles » (ondes sinusoïdales de 11 à 16 Hz et 50 à 150 microvolts) et des « complexes K » correspondant à des trains d'ondes δ (delta) de grandes amplitudes et de fréquences faibles (toutes les 1 à 3 min).

1.3.4 Stade N3 : sommeil lent profond

A ce stade, l'ensemble de l'organisme est au repos et récupère de la fatigue accumulée. C'est le stade à ondes lentes médiées par les hormones GABA. Le dormeur est difficilement réveillable durant cette période de 30 à 45 minutes. Le tonus musculaire est très faible, la température basse, les fréquences cardiaque et respiratoire sont lentes et régulières. En revanche, la motilité du tube digestif augmente. L'activité neuronale électrique est au plus bas avec des ondes δ (delta) lentes (0,5 à 2 Hz) et amples (> 75 microvolts).

1.3.5 Stade REM « Rapid eye movement » : sommeil paradoxal

Cette phase est appelée « paradoxale » car l'individu présente simultanément des signes de sommeil profond et des signes d'éveil. C'est le stade des rêves qui peuvent être « vécus » comme l'impression de marcher ou de tomber.

L'activité du cerveau est intense, proche de celui de l'éveil avec des fréquences mixtes comprenant des ondes β et des ondes θ en « dents de scie » de faible amplitude. On observe

des mouvements oculaires rapides, irréguliers contrastant avec une paralysie des muscles par abolition du tonus musculaire. La respiration est irrégulière. Cette phase dure 25% du temps total du sommeil et prédomine en fin de nuit. C'est durant cette période que les rêves sont les plus élaborés et les plus longs.

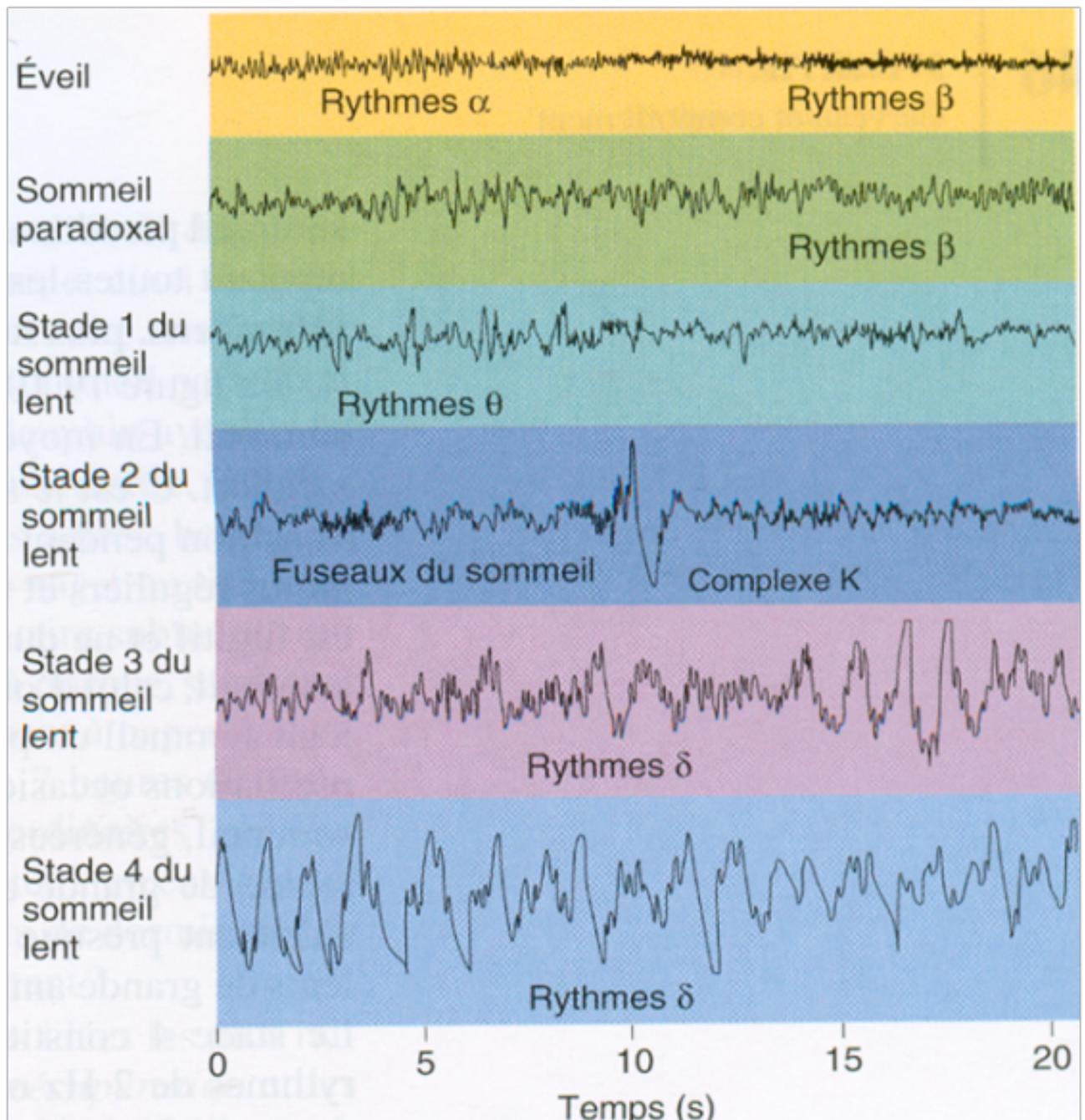


Figure 7 : Activité électrique du cerveau pendant les différents stades du sommeil(23)

	ondes cérébrales	comportement	yeux	tonus	respiration	coeur
éveil, yeux ouverts	rythme rapide fin et irrégulier	éveillé vigilant	ouverts secousses	élevé (réflexes ok)	irrégulière	rapide régulier
éveil, yeux fermés	r. rapide bien régulier (alpha)	éveillé, détendu calme	fermés + mouvements lents	idem	+calme	idem
endormissement (stade 1)	ralentissement du tracé	somnolent mais encore conscient	fermés, pas de movt.	idem	idem	idem
sommeil lent léger (stade 2)	fuseaux et complexes K	très réveillable au moindre bruit	0	réduction	régulière ++ ronfle	ralentis
sommeil lent profond (stades 3 et 4)	grandes ondes lentes régulières	confus au réveil (très difficile)	0	disparition mais réflexes conservés	régulière +/- ronfle	ralentis très régulier
sommeil paradoxal REM (st.5)	rythme rapide fin et irrégulier +dents de scie	vigile au réveil (difficile) érection réflexe	secousses rapides (MOR)	abolition complète des réflexes	irrégulière +/- pauses	rapide irrégulier

Figure 8: *Tableau récapitulatif des caractéristiques des stades du sommeil(24)*

1.4 CYCLES DU SOMMEIL

Une nuit se compose de 4 à 6 cycles, selon la durée du sommeil. L'endormissement ou stade N1 est défini comme la première période du sommeil. Puis il est suivi par le sommeil léger (N2) qui mène au bout d'une vingtaine de minutes au sommeil profond (N3). Enfin, apparaît le sommeil paradoxal[®]. Un cycle dure en moyenne 90 à 100 minutes et sa structure varie au cours de la nuit. La première partie du sommeil est riche en sommeil profond, tandis que la seconde partie de nuit alterne sommeil léger et sommeil paradoxal. Ainsi, les « longs dormeurs » ont tendance à présenter davantage de sommeil léger et paradoxal, mais la durée de sommeil profond reste identique aux « courts dormeurs ». Par conséquent, le sommeil est plus efficace chez le court dormeur.

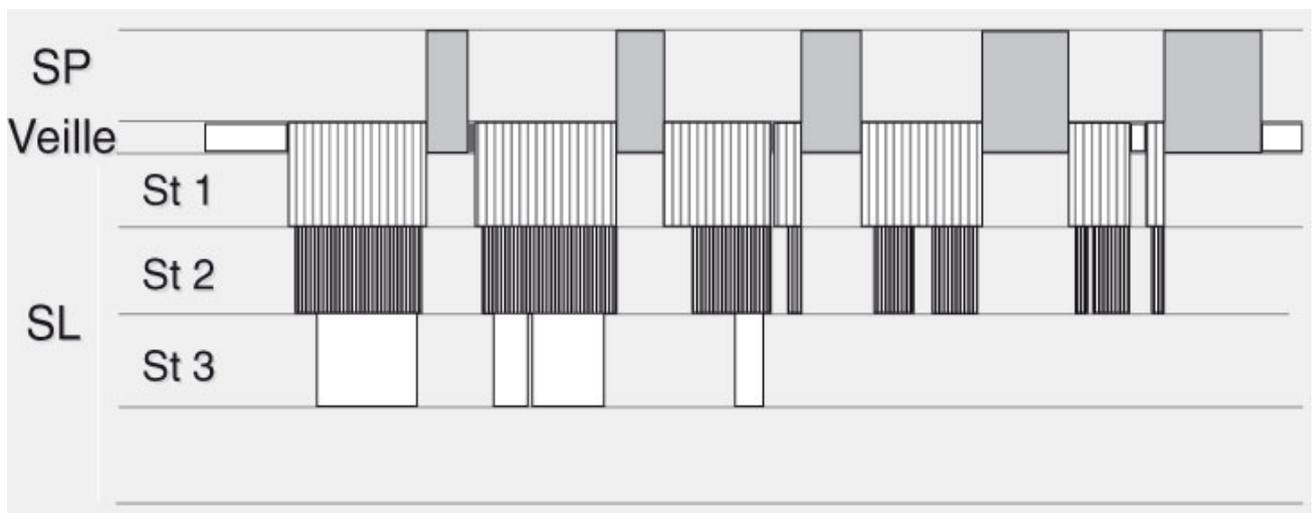


Figure 9: *Hypnogramme normal(25)*

Figure 1 : Hypnogramme normal(25)

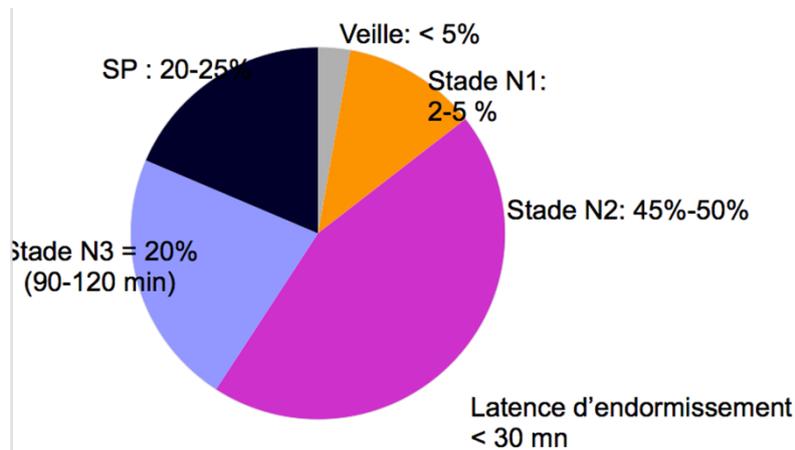


Figure 10: Répartition des stades de sommeil dans la population générale(26)

1.5 CHRONOBIOLOGIE

La chronobiologie est l'étude des rythmes biologiques dans l'organisme. L'Homme, homo sapiens, est un mammifère dont l'activité est diurne. L'ensemble des fonctions de son organisme, comme le système nerveux central (cognition, mémoire, attention etc.), la coordination et l'activité motrice, le fonctionnement cardiovasculaire, le métabolisme, l'immunité ou le sommeil, sont soumis à des mécanismes de régulation de l'horloge interne dont la perturbation entraîne la défaillance de ces fonctions.

Dès lors, il existe trois principaux processus biologiques qui régulent le sommeil.

1.5.1 Processus homéostasique

L'homéostasie du grec « *stasis* » qui signifie « état, position » et de « *homoios* » signifiant « égal, semblable à » est une propriété fondamentale de l'ensemble du vivant, se définissant par les processus physiologiques qui maintiennent en équilibre un état. En ce qui concerne la régulation de l'alternance veille/sommeil, le processus homéostasique permet un équilibre entre les besoins ou pression de sommeil et la durée effective du sommeil. Ainsi, la pression de sommeil augmente si la durée de sommeil est réduite et inversement la pression de sommeil va diminuer si la durée de sommeil a été suffisante voire excessive. Il y a une proportionnalité entre pression et durée du sommeil. Le sommeil lent profond (stade N3) avec ses ondes δ (delta) lentes est l'indicateur physiologique de l'homéostasie du sommeil. Lorsque le sommeil a été riche en sommeil lent profond, l'individu se sent reposé et la pression de sommeil est nulle au réveil, puis cette pression va augmenter exponentiellement au cours de la journée jusqu'à atteindre l'endormissement. En cas de privation de sommeil, la pression de sommeil continue de se majorer, ce qui provoque un état de somnolence. A l'inverse les siestes vont diminuer la pression de sommeil qui sera donc moins forte lors du coucher. Une hypothèse de régulation du processus homéostasique serait l'accumulation d'adénosine pendant l'état de veille. L'adénosine est un neurotransmetteur libéré par les cellules gliales des neurones qui se fixent à deux récepteurs (A1 et A2). L'identification de ce « facteur

sommeil » est basé sur des études sur le café et la théophylline qui sont des antagonistes des récepteurs de l'adénosine(27)(28). L'adénosine est le produit de dégradation de l'ATP (adénosine Triphosphate). Durant l'éveil, les mécanismes métaboliques vont consommer l'ATP provoquant une accumulation d'adénosine induisant le sommeil, à l'inverse de la caféine qui stimule l'éveil.

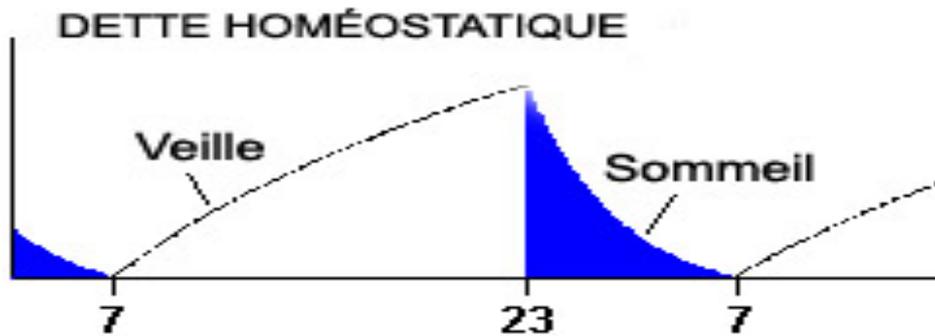
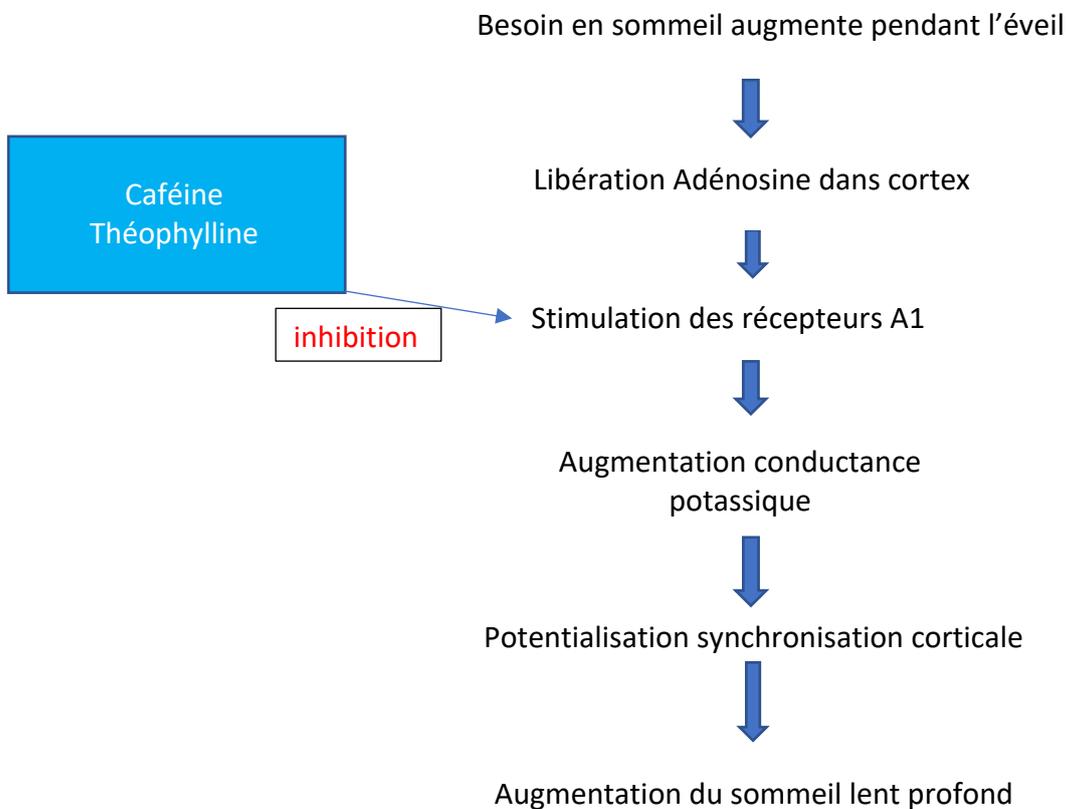


Figure 11 :Homéostasies des états de vigilance(29)

La zone bleue correspond au période de sommeil



1.5.2 Processus circadien(30,31)

L'horloge biologique circadienne (*circa* : « proche de », et *diem* : « un jour ») est le cycle de régulation le plus fondamental de l'organisme car l'ensemble des fonctions biologiques y sont soumises afin d'adapter au mieux notre comportement et nos fonctions physiologiques à notre environnement. Il est basé sur le rythme de rotation de la terre correspondant à 24h et en particulier à l'alternance de lumière et d'obscurité. On parle de pression d'éveil. Notre état de vigilance passe ainsi par des hauts et des bas, réalisant un véritable tracé sinusoïdal repérable à la même heure ou presque chez tous les humains, dans tous les coins de la planète, et corrélé à l'heure du soleil.

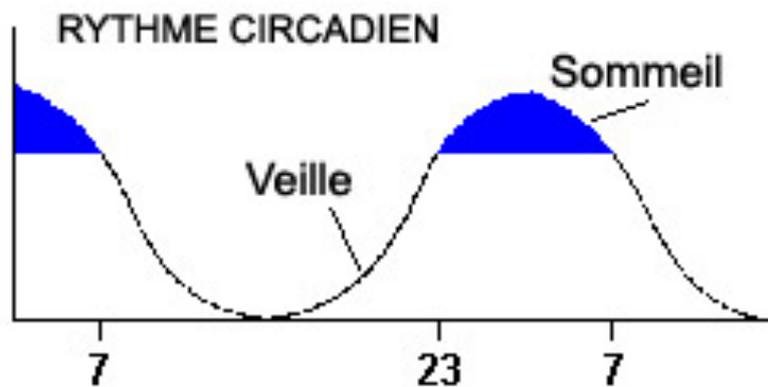


Figure 12 : Rythme circadien(29)

Il est de même pour l'ensemble des fonctions biologiques qui suivent ce rythme circadien. Par exemple, la température du corps varie en fonction du jour. Elle est basse la nuit pour favoriser l'endormissement (entre-autre) et élevée le jour pour favoriser l'éveil. La production de cortisol par les surrénales est également soumise au rythme circadien avec un pic de sécrétion le matin vers 8h qui favorise notamment la synthèse glucidique pour « nourrir » le cerveau et participer aux activités de l'éveil, puis la concentration plasmatique du cortisol diminue progressivement pour atteindre son nadir vers 2-3h du matin. La mélatonine est également régulée par ce rythme circadien avec une sécrétion débutant au coucher vers 22h, atteindre son pic de sécrétion vers 3h puis chuter jusqu'au lever du jour.

La vitesse de cette horloge n'est pas identique pour toutes les espèces vivantes. Pour l'Homme, le cerveau la règle entre 23h30 et 24h30 selon les individus. Chaque jour, cette « pendule doit être remise à l'heure » par une horloge interne, située dans les deux noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus qui réajuste, selon les sujets, l'avance ou le retard par rapport à la durée du jour de 24h. Ainsi, lors d'un voyage en avion transmériidien (jet-lag), l'horloge interne entraîne un réajustement rapide du cycle veille/sommeil par exemple. D'autres synchronisateurs dits externes (« zeitegebers ») autres que la lumière, participent à la régulation du rythme circadien du sommeil chez l'être humain. Il s'agit de l'activité physique, des contraintes socio-culturelles (travail, loisir, prière etc...), de l'alimentation ou encore de la mélatonine.

Le rôle des noyaux surchiasmatiques, l'horloge interne de l'organisme, sera développé plus loin dans le chapitre 2, ainsi que le rôle de la lumière dans la sécrétion circadienne de la mélatonine.

1.5.3 Processus ultradien

Le rythme ultradien correspond à des alternances de périodes plus courtes, de quelques minutes à plusieurs heures (tout en étant inférieures à 20 heures), qui régulent nos jours et nos nuits. Ainsi pendant le sommeil, il y a 4 à 6 cycles de 90 min à 2 heures, de même, chaque cycle voit une alternance de sommeil lent et de sommeil paradoxal. Dans la journée, nous alternons des cycles de repos et d'activité, de fatigue et de grande efficacité.

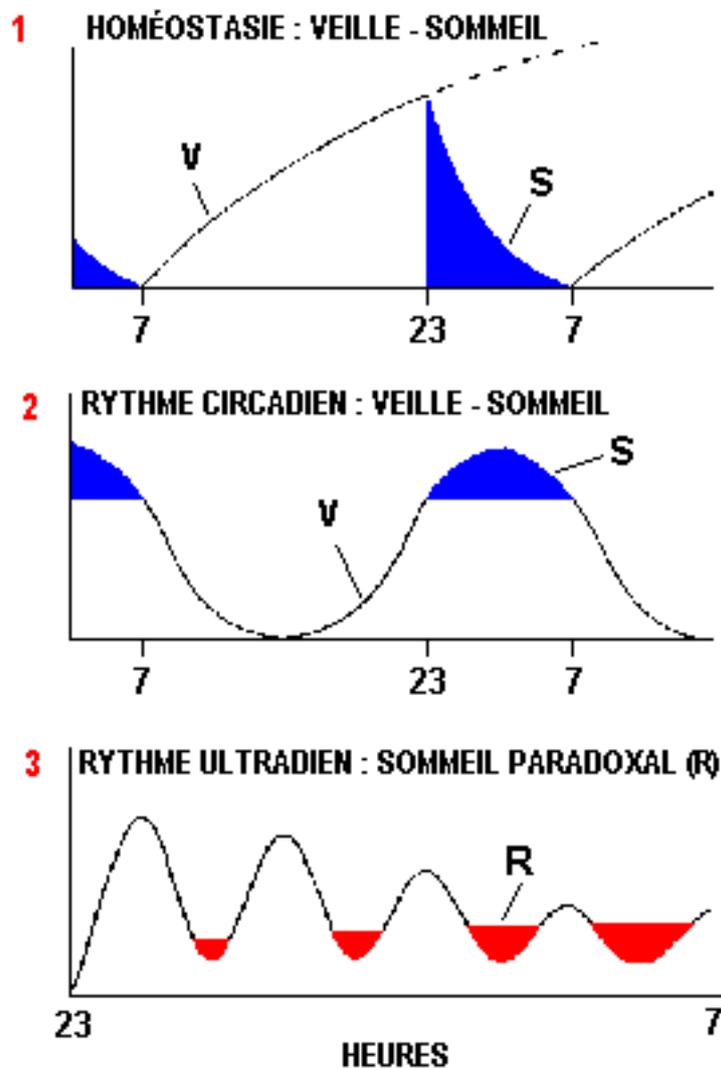


Figure 13 : Rythmes chronobiologiques(29)

1.5.4 Régulation veille-sommeil

A l'heure actuelle le système de régulation de référence est celui développé par le Dr Dijck de l'université de Surrey aux Royaumes Unis(30) et du dr Borbely, de l'université de Zurich(32).

Il met en évidence un modèle de régulation basé sur l'interaction entre le processus homéostatique et circadien sur 24 heures. Le « balancier circadien » oscille en fonction de l'heure de l'horloge interne qui est synchronisée par les alternances lumière/obscurité et également par les autres synchronisateurs externes (activité physique, plaisir, alimentation, mélatonine). La pression de sommeil ou d'éveil est donc dépendante de l'heure de l'horloge interne. Le « balancier homéostatique » fonctionne comme un sablier entre le temps d'éveil et le temps de sommeil. Il correspond au besoin de sommeil qui est proportionnel à la durée de la veille et inversement.

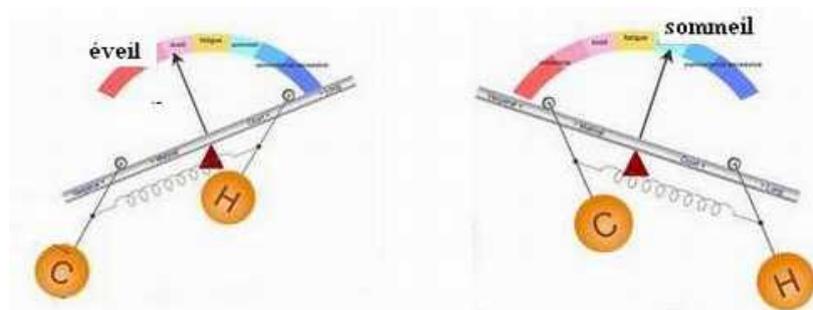
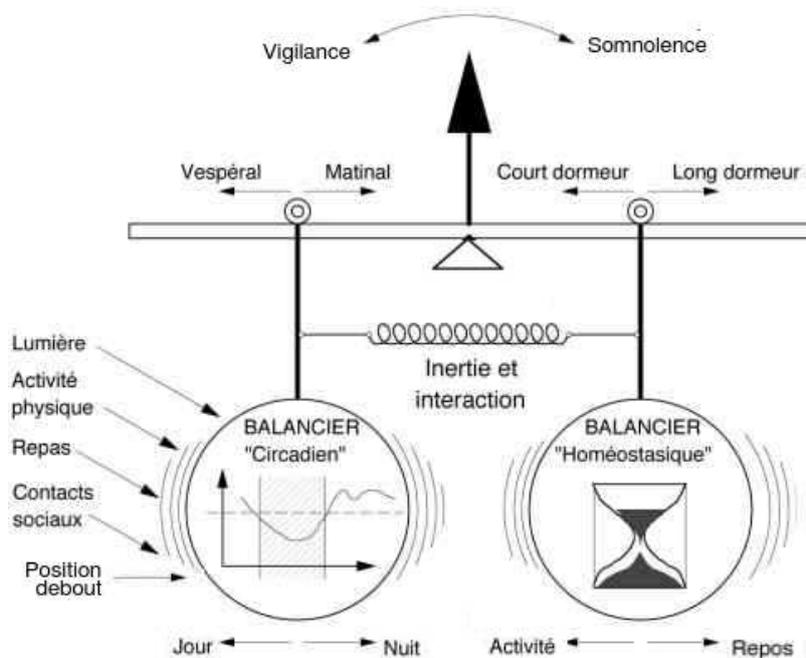


Figure 14 : Système de régulation veille-sommeil de Borbely(29)

Lors d'une journée ordinaire, la pression de sommeil augmente au cours du jour (processus homéostatique). La pression de l'éveil (processus circadien) est maximum en fin de journée et vient donc limiter l'envie de dormir imposée par les besoins de sommeil. C'est la « zone d'éveil protégé ». Suite au début de la sécrétion de mélatonine en fin de journée, la pression d'éveil chute rapidement, ce qui permet l'ouverture de la porte du sommeil puisque la pression de

sommeil est à son maximum provoquant donc l'endormissement. En début de nuit pression de sommeil et pression d'éveil diminuent conjointement.

En fin de nuit, la pression de sommeil est au minimum, mais la pression d'éveil continue toujours à diminuer, en raison du pic de sécrétion de mélatonine et d'une température corporelle au plus bas. C'est ce qui entraîne une prolongation de la durée de notre sommeil (zone de somnolence forcée). Lorsque la mélatonine cesse progressivement d'être sécrétée par la glande pinéale, la pression d'éveil va alors remonter et provoquer le réveil spontané.

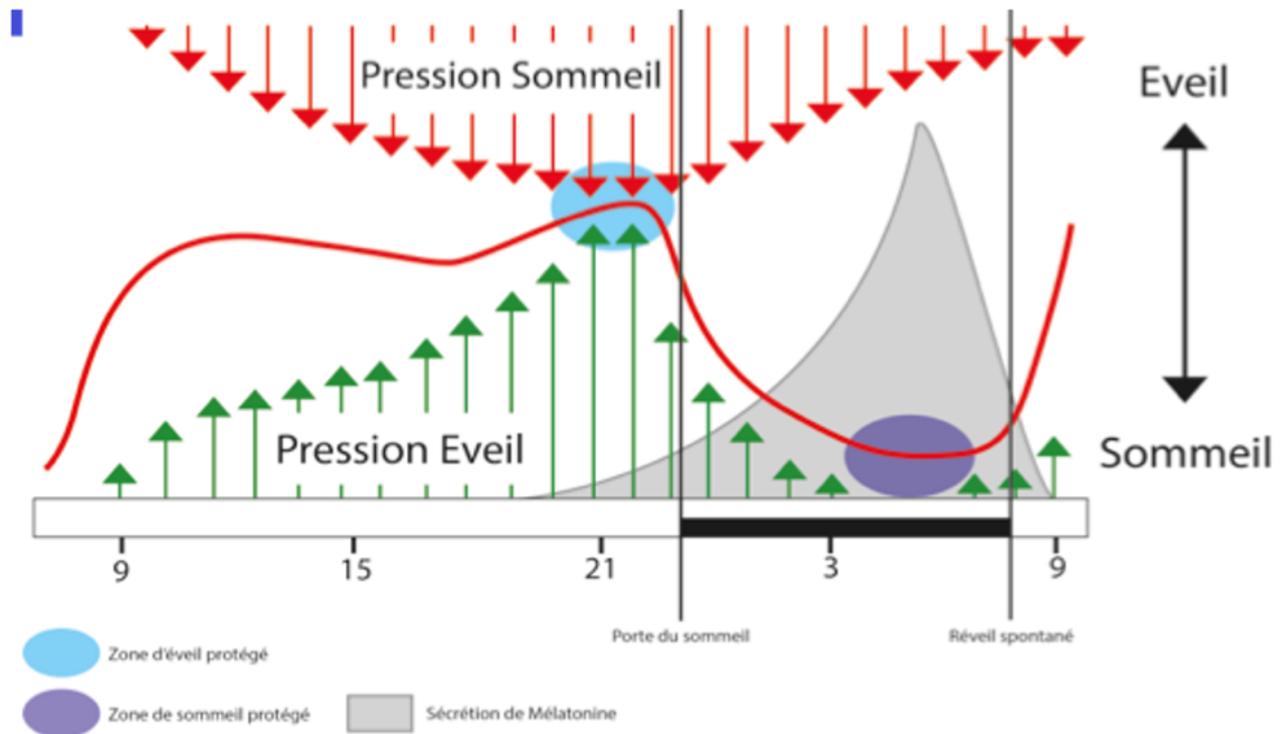


Figure 15 : Processus de régulation du rythme veille-sommeil(31)

Ainsi, les deux processus vont établir une relation d'équilibre qui permet de consolider la durée du sommeil et de l'éveil. Le sommeil est ininterrompu pendant environ 8 heures malgré la baisse de pression de sommeil, et la veille dure environ 16 heures malgré l'augmentation du besoin de sommeil. Le processus circadien tend à contrecarrer le processus homéostatique. Toutefois, en cas de manque de sommeil, la somnolence sera plus importante en journée. De même, si on stimule l'horloge interne en appliquant de la lumière bleue le soir, la porte du sommeil sera décalée (pression d'éveil reste alors élevée) et donc les zones de sommeil et l'heure du réveil spontané seront également décalées d'où un risque de présenter un trouble du sommeil à type de retard de phase.

1.6 DIFFÉRENCES SELON LE SEXE

On distingue des variations dans l'organisation du sommeil en fonction du sexe de l'individu. Les femmes jeunes ressentent davantage le besoin de dormir et dorment plus longtemps que les hommes. Cependant, le phénomène s'inverse après 35 ans avec des femmes adultes se plaignant d'avoir un sommeil de mauvaise qualité sans toutefois que le polysomnographe n'objective des troubles du sommeil(33). Ce sont les hommes qui présentent objectivement à l'issu des recueils d'enregistrement polysomnographique, un sommeil de plus mauvaise qualité avec plus d'éveils après l'endormissement, plus de sommeil léger et moins de sommeil profond(16).

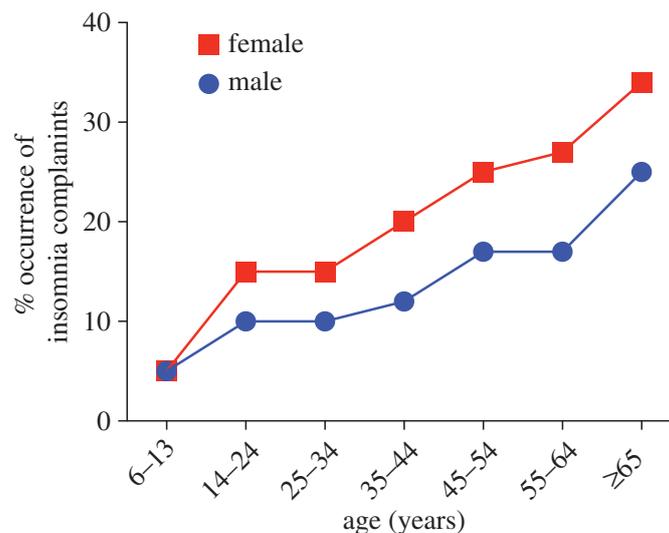


Figure 16 : Prévalence de plaintes d'insomnie en fonction du sexe et de l'âge dans la population générale

Prévalence de plaintes d'insomnie en fonction du sexe et de l'âge dans la population générale : Les plaintes de troubles du sommeil chez les femmes sont prédominantes dans la population générale avec une majoration des plaintes au-delà de 35ans.(34)

De plus, il existe bien une différence notable dans le rythme circadien des femmes et des hommes. « Dans une étude réalisée dans un laboratoire américain (Harvard Med School, Boston, USA), les chercheurs ont mesuré la longueur du cycle de l'horloge circadienne intrinsèque de 52 femmes et 105 hommes, d'âges compris entre 18 et 74 ans. Les participants de l'étude ont été observés entre 2 et 6 semaines, dans un environnement spécial, en l'absence d'informations temporelles, pour déterminer la vitesse du cycle de leur horloge circadienne »(35). Les Américains en collaboration avec Claude Gronfier de l'inserm révèlent que la durée du cycle circadien « est, en moyenne, très légèrement supérieure à 24 heures chez les hommes et les femmes, cela indépendamment de l'âge ». D'autre part, « L'horloge biologique circadienne des femmes est plus rapide que celle des hommes : la durée du cycle circadien des femmes est, en moyenne, plus court de 6 minutes par rapport à celui des hommes. L'étude montre également que les femmes ont 2.5 fois plus de chance que les hommes d'avoir un rythme circadien de moins de 24 heures »(36). Autrement dit, la journée définie par l'horloge biologique est terminée avant que 24 heures ne soient écoulées. Il y a

donc un décalage nécessitant un réajustement par rapport à la durée d'un jour de 24h. « *Ce résultat pourrait expliquer pourquoi les femmes se réveillent en moyenne plus tôt* », explique Claude Gronfier. En effet, si le réajustement n'est pas effectif, l'horloge des femmes prend de l'avance chaque jour et elles ont envie de se coucher et de se lever un peu plus tôt que la veille. Dans la vie quotidienne, les femmes se couchent plus tard que ce que recommande leur horloge biologique mais celle-ci sonne toujours tôt. « *Cette désynchronisation entre l'heure biologique et l'heure réelle du coucher entraînerait une diminution de la durée du sommeil et des difficultés à s'endormir. Cela pourrait expliquer pourquoi l'insomnie a une prévalence beaucoup plus élevée parmi les femmes* »(35).

1.7 DIFFÉRENCES SELON L'ÂGE

1.7.1 L'enfant

La durée du sommeil varie selon l'âge. Un nouveau-né dort 16 à 17 heures par jour. Un enfant de 1 an dort 14 heures, puis 12 heures à 3 ans, 11 heures à 6 ans et 10 heures à 10 ans(37) Cette diminution du temps de sommeil est liée à la diminution progressive des siestes. A la puberté, la nécessité de dormir reste élevée. La durée de sommeil moyenne est de 7h46 alors que les adolescents déclarent avoir besoin d'au moins 9 heures de sommeil(38) En effet, les enquêtes actuelles montrent que les adolescents présentent de plus en plus de troubles de l'endormissement et se plaignent de somnolence diurne (34%)(39). Ce phénomène s'explique tout à bord, par un processus physiologique. En effet, à la puberté, la sécrétion de mélatonine va évoluer avec un début de sécrétion plus tardif que chez l'enfant(40) induisant un endormissement plus tardif. D'autre part, les facteurs psychosociaux (les heures de lycées, les sollicitations scolaires et parascolaires) et l'émergence des nouveaux médias aux écrans bleus, entraînent une modification de l'horloge biologique de l'adolescent. Le Pr Yvan Touitou, a publié, en 2017, une étude sur les adolescents français qui prouve que l'utilisation des smartphones ou tablettes numériques mène à un blocage de la sécrétion de mélatonine et ainsi provoque un retard de phase(41). Cela ouvre chez ces adolescents, des perspectives thérapeutiques associées à des règles d'hygiène adaptées.

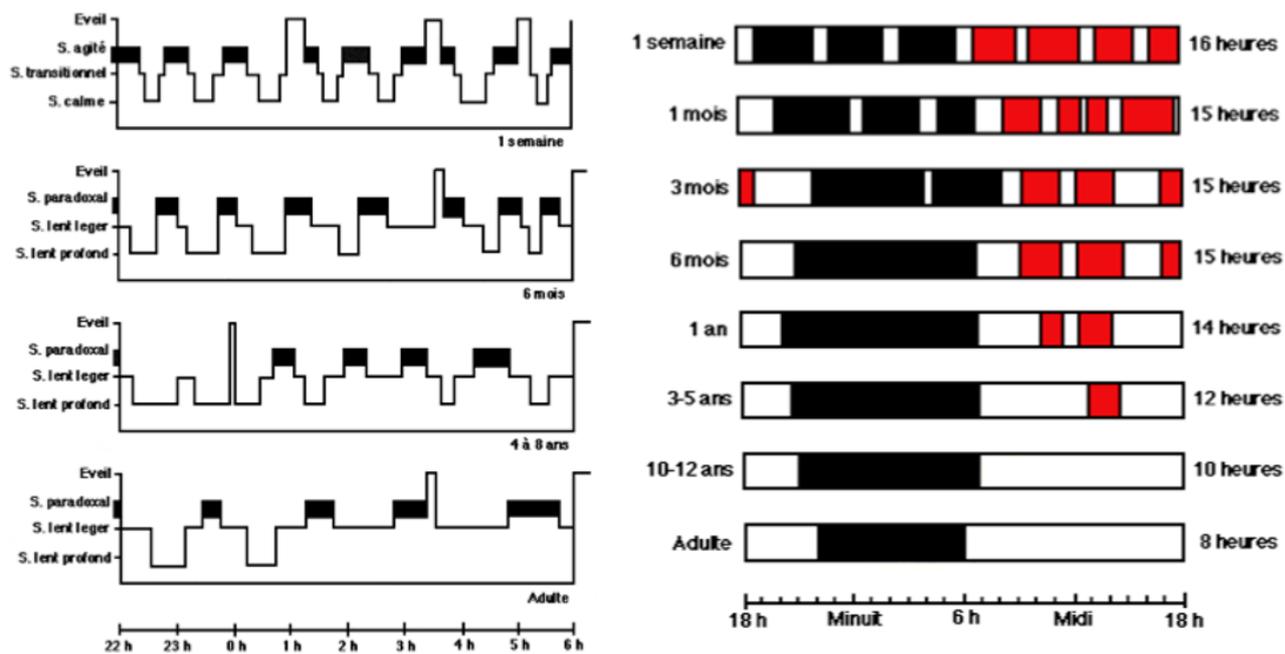


Figure 17 : Évolution des heures de sommeil et du cycle du sommeil avec l'âge(29)

1.7.2 La personne âgée

Chez les sujets âgés, apparaît une modification de la structure du sommeil, à partir de 60 ans, avec une diminution du stade N3 (sommeil lent profond), au profit des stades N1 et N2, ce qui entraîne un sommeil plus léger et de moins bonne qualité ponctué parfois de réveils nocturnes entre chaque cycle de sommeil. La rythmicité du sommeil évolue également au cours du vieillissement. L'endormissement est plus précoce avec un réveil plus tôt. Les personnes âgées présentent donc une avance de phase qui s'explique par une modification de l'horloge circadienne en lien avec la modification de synchronisateurs externes. En effet, l'activité physique diminue ainsi que la sécrétion des hormones comme la mélatonine dont la sécrétion chute à partir de 60 ans et peut devenir nulle. De plus, le rythme homéostatique est modifié. La pression de sommeil devient plus basse et le cycle veille/sommeil prend un aspect polyphasique avec des nuits morcelées et la nécessité de faire des siestes en journée(42). Cependant, même si le sujet âgé a des nuits morcelées et que des siestes apparaissent, il n'y a pas de somnolence diurne et par conséquent le sommeil joue son rôle réparateur et n'est en rien pathologique mais l'évolution physiologique de l'horloge interne. Il est donc important de respecter cette évolution du cycle veille/sommeil et ne pas céder à l'utilisation de somnifère devant les plaintes d'inconfort de ces patients.

1.8 TROUBLES DU SOMMEIL

Il ne sera évoqué en détail dans ce chapitre que les troubles du sommeil en lien ou sensibles à la mélatonine.

1.8.1 Insomnies

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

D'après une enquête de 2013 sur la prévalence de l'insomnie, 15,8% des 15-85 ans déclarent avoir des symptômes d'insomnie chronique, avec une proportion plus importante chez les femmes (19,3%) que chez les hommes (11,9%)(43).

La classification internationale des troubles du sommeil (l'International Classification of Sleep Disorders ICSD-2) définit l'insomnie selon les critères suivants :

- A. Le patient rapporte un ou plusieurs des plaintes suivantes :
 - 1. difficulté à s'endormir
 - 2. difficulté à rester endormi
 - 3. réveil trop précoce
 - 4. sommeil durablement non réparateur ou de mauvaise qualité
 - B. Les difficultés ci-dessus surviennent en dépit d'opportunités et de circonstances adéquates pour dormir.
 - C. Au moins un des symptômes suivants relatif au problème du sommeil nocturne est rapporté par le patient :
 - 1. fatigue, méforme
 - 2. baisse d'attention, de concentration ou de mémoire
 - 3. dysfonctionnement social, professionnel ou mauvaise performance scolaire
 - 4. instabilité d'humeur, irritabilité
 - 5. somnolence diurne
 - 6. baisse de motivation, d'énergie ou d'initiative
 - 7. tendance aux erreurs, accidents au travail ou lors de la conduite automobile
 - 8. maux de tête, tension mentale et/ou symptômes intestinaux en réponse au manque de sommeil
 - 9. préoccupations et soucis à propos du sommeil.
-

Figure 18 : Critères ICSD-2 de l'insomnie(14)

La classification internationale des troubles du sommeil établit un classement des différentes insomnies :

Insomnies	Insomnie d'ajustement
	Insomnie psycho-physiologique
	Insomnie paradoxale
	Insomnie idiopathique
	Insomnie liée à une pathologie psychiatrique
	Hygiène du sommeil inadéquate
	Insomnie comportementale de l'enfant
	Insomnie due à une drogue ou à une substance
	Insomnie liée à une pathologie physique
	Insomnie non due à une substance ni à un désordre physiologique connu (insomnie non organique)
	Insomnie physiologique non spécifiée
Troubles du sommeil relatifs à la respiration	
Hypersomnies d'origine centrale	
Troubles du sommeil liés aux rythmes circadiens	
Parasomnies	
Troubles du sommeil liés à des mouvements anormaux	
Symptômes isolés, variantes apparemment normales, problèmes non résolus	
Autres troubles du sommeil	

Figure 19 : Classification ICDS-2 des insomnies (44)

1.8.2 Insomnies transitoires ou d'ajustement

On distingue les insomnies transitoires ou encore appelées insomnie d'ajustement ou insomnie aiguë, qui durent moins de 3 mois, des insomnies chroniques qui évoluent depuis plus de 3 mois et posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

L'insomnie transitoire est liée à une perturbation du sommeil en rapport avec des causes réversibles et occasionnelles comme un stress psychologique (séparation, conflits au travail, deuil...) ou un stress physique (douleurs transitoires ...), ou encore un environnement non adapté au sommeil (bruits, lumière...) et une mauvaise hygiène du sommeil.

1.8.3 Insomnies chroniques primaires

Les insomnies chroniques primaires évoluent depuis plus de 3 mois et ne sont pas liées à des comorbidités.

La plus fréquente de ces insomnies est **l'insomnie psychosociologique ou insomnie persistante primaire**. On parle d'insomnie « maladie » dans ce cas. Elle fait suite à une insomnie transitoire qui s'est enkystée et ce même après que les événements déclenchants aient régressé. Elle se traduit par des difficultés d'endormissement et un trouble du maintien du sommeil associé à un hyperveil cognitif et émotionnel. Dès lors, le sommeil est une source

d'appréhension et il est ressenti comme non réparateur. Les siestes sont souvent impossibles du fait de l'hypervigilance d'éveil. Il peut parfois se mettre en place des pensées discordantes et irréalistes qui amplifient le trouble. La prise de mélatonine peut s'avérer efficace dans certains cas notamment chez le sujet âgé.

Autres types d'insomnies chroniques primaires :

- **L'insomnie idiopathique** qui est rare et précoce, dès l'enfance, sans rémission et évolue tout au long de la vie du patient.
- **L'insomnie paradoxale avec mauvaise perception du sommeil** est une plainte subjective de ne pas dormir qui n'est pas objectivée par la polysomnographie.
- **La mauvaise hygiène de sommeil** est une cause fréquente de plainte d'insomnie en lien avec des habitudes de sommeil inadaptées comme des siestes diurnes prolongées, la consommation de psychostimulant le soir (café, tabac, alcool), une activité physique nocturne ou l'absence d'activité physique diurne.

1.8.3.1 Insomnies chroniques secondaires

Ces insomnies évoluent depuis plus de 3mois et sont liées à des comorbidités.

Elles peuvent être liées à :

- **Des pathologies psychiatriques** comme les troubles de l'humeur (dépression qui provoque souvent une clinophilie et donc la perturbation de l'horloge interne, ou encore un état maniaque), les troubles anxieux (provoquant des troubles d'endormissement) ou les psychoses (bouffées délirantes pouvant entraîner des insomnies vraies persistantes sur plusieurs mois en absence de traitement).
- **Le syndrome des jambes sans repos**
- **L'apnée du sommeil**
- **Des pathologies chroniques** comme les pathologies douloureuses ou inflammatoires (cancer, neuropathies ...)
- **L'addiction à des médicaments, des substances ou produits toxiques**

1.8.4 Troubles du rythme veille-sommeil

1.8.4.1 Liés à l'environnement

1.8.4.1.1 Travail posté

Environ 20% de la population active française travaille de nuit ou selon des horaires décalés avec une organisation du travail répartie en équipes successives (« les 3x8h », « 2x12h » garde de 24h...) et la prévalence ne cesse d'augmenter dans les pays industrialisés. Il est estimé que 2 à 5% de ces travailleurs présentent des troubles du sommeil avérés et documentés(45). Ces conditions de travail impliquent une modification de cycle. Le cycle veille/sommeil n'est plus en phase avec les variations périodiques de l'environnement et en particulier avec l'alternance lumière/obscurité. L'horloge interne doit s'adapter très rapidement à ces changements de cycles et souvent on retrouve des pathologies associées à ce mode de travail comme en atteste le rapport de l'ANSES de 2016. Cette population souffre ainsi davantage de mauvaise qualité du sommeil (difficulté d'endormissement, réveil nocturne ou précoce), de somnolence diurne, de prise de poids et diabète de type 2, de trouble de l'humeur, de troubles digestifs

(ulcères gastro-duodénaux) mais également d'un risque plus élevé d'AVC (Accident Vasculaire Cérébral) et de cancer notamment du sein(46).

Les sujets jeunes, célibataires, court-dormeurs s'adaptent mieux à ces horaires si le changement de poste a lieu dans le sens des aiguilles d'une montre.



Figure 20 : Dessin humoristique travail posté(47)

Critères diagnostiques selon l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) :

- A. Il existe une plainte d'insomnie ou de somnolence excessive associée à des postes de travail récurrent qui chevauchent les horaires habituels de sommeil.
- B. Les symptômes sont associés avec le travail posté sur une durée d'au moins un mois.
- C. L'agenda de sommeil ou le suivi actigraphique sur au moins 7 jours montrent un système circadien perturbé et des horaires de sommeil mal alignés (synchronisés).

1.8.4.1.2 Syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires ou Jet-lag

En raison de la rotation de la terre sur 24h, l'heure n'est pas identique en fonction de la latitude. Ainsi, les états ont défini 24 fuseaux horaires, c'est-à-dire des zones terrestres qui observent des heures uniformes en tout lieu. Les fuseaux horaires sont ainsi établis en fonction de l'UTC (temps universel coordonné) et correspondent au franchissement par le soleil de quinze méridiens en une heure. Ainsi, lors d'un voyage Nord-Sud (ou inversement), il n'y a pas de franchissement de fuseau horaire et donc pas de décalage de l'horloge biologique. En revanche, lors d'un voyage transmériidiens (Ouest-Est ou Est-Ouest) en avion de plus de 3 fuseaux horaires (soit 3h), on assiste à une perturbation brutale de l'horloge interne entraînant un décalage horaire ou jet lag. Dans le cas d'un voyage vers l'ouest, le temps du sujet est en avance par rapport au temps du pays de destination. Il en découle un retard de phase par rapport au nouvel environnement. A l'inverse, lors d'un vol vers l'Est, le temps du sujet est en retard par rapport au temps de sa destination. Le voyageur peut alors souffrir d'une avance de phase par rapport à l'environnement.

Toutefois, les voyages vers l'Ouest sont plus faciles à supporter que les voyages vers l'Est. En effet, après un vol Paris-New York, la première partie de la première nuit correspond à la seconde partie de la nuit du voyageur dans son pays d'origine et la seconde moitié de nuit correspond à la matinée dans le pays d'origine. La resynchronisation se fait donc rapidement. En revanche, lors d'un vol vers l'Est (New York-Paris), le phénomène est inversé car le sujet

souffre d'une avance de phase, c'est pourquoi il ne faut pas dormir et résister à la pression de sommeil lors du vol de retour afin d'éviter un « effet d'asymétrie » du sommeil qui peut se prolonger sur plusieurs jours.

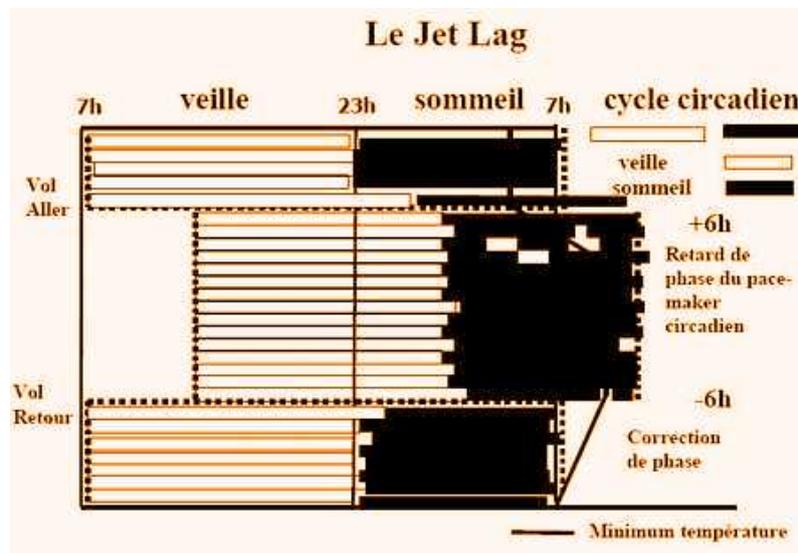


Figure 21 : Décalage horaire de 6h lors d'un voyage de deux semaines aux Antilles(48)

Le syndrome de jet-lag se traduit cliniquement par une fatigue, une somnolence diurne, des céphalées, des troubles de l'endormissement, des troubles digestifs et de l'appétit voire des troubles de l'humeur. Ces troubles sont majorés par la consommation excessive d'alcool, de caféine, par une position assise prolongée et inconfortable ou la mauvaise qualité de l'air et de la pression au cours du voyage.

Ce syndrome de jet-lag est lié à une désynchronisation circadienne de l'horloge interne avec, comme nous venons de le voir un changement dans le cycle d'alternance lumière obscurité et aussi une désynchronisation des facteurs externes sociaux mais également à une augmentation de la pression homéostatique par privation du sommeil.

Critères diagnostiques selon l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) :

- A. Il existe une plainte d'insomnie ou de somnolence excessive liée à un voyage transméridiens rapide (jet) à travers au moins deux zones horaires.
- B. Il existe une altération associée du fonctionnement de veille, une sensation de malaise (mal être), ou des symptômes somatiques tels qu'un trouble gastro-intestinal dans les 1-2 jours du voyage
- C. La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble du sommeil actuel, un trouble médical ou neurologique, un trouble mental, un trouble de la consommation de substance.

1.8.4.2 Troubles endogènes

1.8.4.2.1 Syndrome de retard de phase

Dans ce cas, les patients se plaignent de ne pouvoir s'endormir ou se réveiller à l'heure désirée. Ils s'endorment généralement à une heure tardive vers 2-3 heures du matin et se réveillent en absence de contrainte sociale, également tardivement. Le sommeil est de qualité

et de durée normale avec le plus souvent un allongement de la période de l'horloge interne au-delà de 24h mais décalé. Le problème réside dans les contraintes sociales qui poussent de tels patients à se réveiller plus tôt que l'heure prévue par leur horloge interne, ce qui induit un manque de sommeil avec irritabilité, troubles de l'attention et de la mémoire ou encore des troubles de l'humeur. Ce sont les adolescents qui présentent le plus souvent ce type de trouble du rythme veille/sommeil avec une prévalence de 7 à 16% dans la population générale(45) en raison de la sécrétion plus tardive de mélatonine, de l'utilisation des tablettes et téléphones numériques à écrans bleus(41), ou de la mauvaise hygiène de sommeil au cours des week-ends et pendant les vacances où les jeunes se couchent très tard et se lèvent tard induisant une perturbation de leur rythme. Certains pays mettent d'ailleurs en place des rythmes scolaires plus adaptés au rythme des adolescences avec des résultats concrètement positifs sur leurs performances.(49) Le type de pathologie est identifié grâce à l'utilisation d'un agenda du sommeil ou d'un actimètre. La polysomnographie permet d'éliminer un diagnostic différentiel comme une insomnie secondaire par apnée du sommeil ou syndrome des membres sans repos. Les études récentes du Dr Gronfier ont mis en évidence une probable transmission génétique familiale de ce trouble du rythme circadien avec le rôle du gène horloge hPer3, de l'arylkylamine N-acetyltransferase, du HLA (human leukocyte antigene) et du gène horloge clock.

Critères diagnostiques selon l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) :

- A. Il existe un retard dans la phase de l'épisode de sommeil principal par rapport aux heures souhaitées de coucher et de réveil ; ceci est mis en évidence par une plainte chronique ou récurrente d'incapacité à s'endormir à une heure conventionnelle souhaitée et une incapacité à se réveiller à une heure souhaitée socialement acceptable.
- B. Lorsqu'ils ont la possibilité de choisir leurs horaires préférés, les patients présentent un sommeil de qualité et de durée normales pour leur âge et maintiennent une phase d'entraînement (synchronisation) retardée, mais stable, avec le cycle veille-sommeil de 24 heures.
- C. L'agenda de sommeil ou le suivi actigraphique sur au moins 7 jours montrent un retard stable des horaires de l'épisode habituel de sommeil. Note : de plus, un retard dans le timing d'autres rythmes circadiens, tels que le minimum de la température corporelle ou le DLMO (dim light melatonin onset), est utile pour confirmer le retard de phase.
- D. La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble du sommeil actuel, un trouble médical ou neurologique, un trouble mental, un trouble de la consommation de substances(45).

1.8.4.2.2 Syndrome d'avance de phase

Ce syndrome est à l'opposé du précédent trouble. Il est rare avec une prévalence de 1% dans la population générale(45) et se caractérise par un endormissement survenant plus tôt (entre 18h et 20h) associé à un réveil précoce (vers 3h du matin). Les patients se plaignent alors de cette insomnie matinale et d'une somnolence vespérale bien que la qualité du sommeil, comme dans le retard de phase, ne soit pas altéré. Ce sont davantage les sujets âgés qui présentent ce type de trouble avec une augmentation de la prévalence avec l'âge. Comme nous l'avons abordé précédemment les personnes âgées ont une structure du sommeil qui

tend à se modifier avec le temps entraînant une avance de phase physiologique. L'utilisation de l'agenda du sommeil, de l'actimétrie pose le diagnostic mais il est indispensable d'exclure les comorbidités propres au vieillissement, en réalisant une polysomnographie.

Critères diagnostiques selon l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) :

- A. Il existe une avance dans la phase de l'épisode de sommeil principal par rapport aux heures souhaitées de coucher et de réveil ; ceci est mis en évidence par une plainte chronique ou récurrente d'incapacité à rester éveillé jusqu'à l'heure souhaitée et une incapacité à rester endormi jusqu'à une heure souhaitée et socialement acceptable.
- B. Lorsqu'ils ont la possibilité de choisir leurs horaires préférés, les patients présentent un sommeil de qualité et de durée normales pour leur âge avec une phase d'entraînement (synchronisation) avancée, mais stable, avec le cycle veille-sommeil de 24 heures
- C. L'agenda de sommeil ou le suivi actigraphique sur au moins 7 jours montrent une avance stable des horaires de l'épisode habituel de somme
- D. La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble du sommeil actuel, un trouble médical ou neurologique, un trouble mental, un trouble de la consommation de substance

1.8.4.2.3 Syndrome de libre-cours ou syndrome hypernectéméral

Ce trouble est encore plus rare dans la population générale et inexpliqué mais fréquent chez les aveugles dont 40 % en présentent les symptômes (par atteinte des noyaux suprachiasmatiques), chez les patients souffrant d'un traumatisme cérébral (tumeur, TC, AVC...) de la voie rétino-hypothalamique ou enfin lors d'un isolement temporel prolongé (par exemple les accidents de spéléologie où les victimes sont piégées plusieurs jours dans une grotte). Le rythme est dans ce cas non pas de 24h mais souvent supérieur (environ 25h) ce qui induit un décalage permanent caractérisé par un retard chronique (1 à 2 heures) du début du sommeil et de l'heure de réveil. Les patients peuvent ainsi avoir un rythme d'horaire d'endormissement complètement variable voire inversé (dormir le jour et rester éveillés la nuit)(50).

Critères diagnostiques selon l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) :

- A. Il existe une plainte d'insomnie ou de somnolence excessive liée à une synchronisation anormale entre le cycle lumière-obscurité de 24 heures et le rythme circadien endogène de la propension au sommeil et à la veille.
- B. L'agenda de sommeil ou le suivi actigraphique sur au moins 7 jours montrent un profil d'horaires de sommeil et de veille qui typiquement se retardent chaque jour avec une période de plus 24 heures.
- C. La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble du sommeil actuel, un trouble médical ou neurologique, un trouble mental, un trouble de la consommation de substances.

1.8.4.2.4 Trouble du rythme veille/sommeil irrégulier ou Absence de rythme

Dans ce cas, il n'existe plus de rythme circadien ou du moins le rythme veille/sommeil est très chaotique. Le sommeil peut dès lors survenir en plein milieu de journée et la veille pendant la nuit. La durée totale de sommeil reste cependant préservée. Ce type de pathologie se retrouve chez les patients déments avec un alitement diurne prolongé.

Critères diagnostiques selon l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) :

- A. Il existe une plainte chronique d'insomnie, de somnolence excessive ou les deux.
- B. L'agenda de sommeil ou le suivi actigraphique sur au moins 7 jours montrent de multiples épisodes de sommeil irréguliers au cours d'une période de 24 heures.
- C. La durée totale de sommeil par 24 heures est généralement normale pour l'âge.
- D. La perturbation du sommeil n'est pas mieux expliquée par un autre trouble du sommeil actuel, un trouble médical ou neurologique, un trouble mental, un trouble de l'utilisation de substances.

Chapitre 2 : **PHYSIOLOGIE DE LA MELATONINE**

2.1 HISTORIQUE

Depuis l'Antiquité, les Hommes ont perçu que la glande pinéale, qui est le siège de la sécrétion de la mélatonine, était une glande essentielle au fonctionnement de l'organisme et de « l'âme » des êtres humains. Pour les Hindous, elle est « la porte du repos et de l'harmonie parfaite ». Pour les Grecs, elle est « le sphincter du souffle de l'âme ». En 1664, René Descartes, l'identifie comme « le siège de l'âme » dans son ouvrage l'Homme(51).

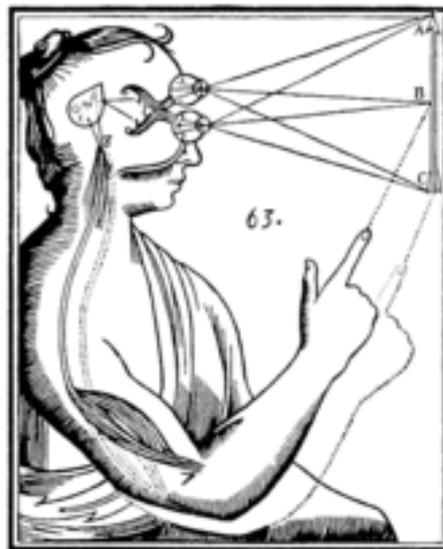


Figure 22 : Illustration extraite de l'Homme de René Descartes au XVIIème siècle ! (51)

Outre ces intuitions exceptionnelles, ce n'est seulement qu'en mars 1958, que le dermatologue Aaron LERNER de l'université de médecine de Yale dans le Connecticut, découvre fortuitement la mélatonine. Il mène des études sur le vitiligo et s'aperçoit qu'une substance extraite de la peau de batracien puis dans la glande pinéale de bœuf s'oppose à l'action de la MSH (Melanocyte Stimulating Hormone ou hormone mélanotrope) qui est une hormone qui facilite la migration des mélanocytes entraînant l'assombrissement de la peau. En référence à la mélanine, LERNER donne le nom de mélatonine à cette hormone produite par l'épiphyse ou glande pinéale et découvre l'action soporifique de cette hormone car les patients traités par mélatonine présentent toujours une dépigmentation de la peau mais sont devenus somnolents. Il parvient en 1960 à en réaliser une synthèse chimique et on découvre progressivement l'action chronobiologique de cette hormone.

Au cours des années 1970, le développement des techniques de radio-immunologie autorise le dosage biologique de la mélatonine qui est présente dans le sang, le liquide amniotique, le lait maternel ou le liquide céphalo-rachidien. On découvre également qu'il existe une synthèse de mélatonine par les végétaux (la phyto-mélatonine) comme les algues, les tomates ou les bananes et participe également à la photo-périodicité des végétaux.



Figure 23 : Photographie de Aaron Lerner et ses collaborateurs dans son laboratoire de l'université de Yale (52)

2.2 BIOSYNTHÈSE

2.2.1 Localisation de la synthèse

La mélatonine est sécrétée par l'épiphyse et en moindre quantité par d'autres tissus comme la rétine, le tractus digestif, et la moelle osseuse (plaquette et lymphocytes). L'épiphyse ou glande pinéale, du fait de sa forme en « pignon de pin » est une petite glande endocrine d'environ 150mg, située dans l'épithalamus du diencephale. Elle est postérieure au 3^{ème} ventricule, au-dessus de l'aqueduc de Sylvius et entre les tubercules quadrijumeaux.

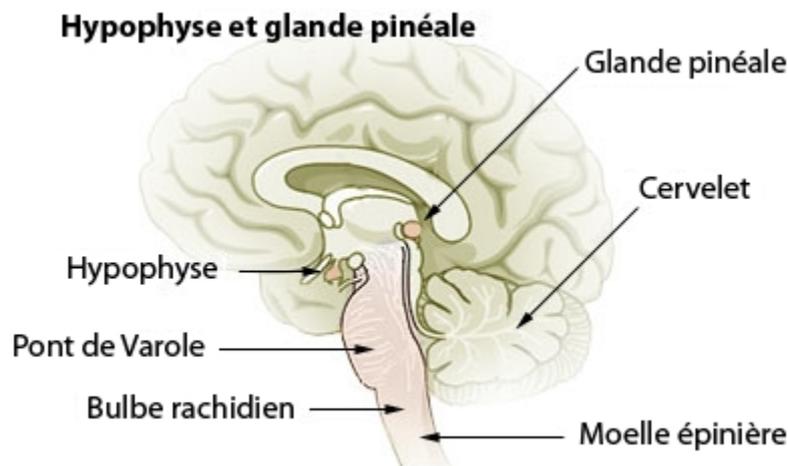


Figure 24 : Coupe anatomique sagittale du cerveau humain (53)

L'épiphyse se compose de deux types de cellules au sein de son parenchyme : les cellules gliales et les pinéaloctes. Ce sont ces derniers qui contiennent la sérotonine qui est transformée en mélatonine.

2.2.2 Biosynthèse

La mélatonine est dénommée scientifiquement par la N-acétyl-5-méthoxytryptamine car elle est le produit dérivé du tryptophane et donc également de la sérotonine.

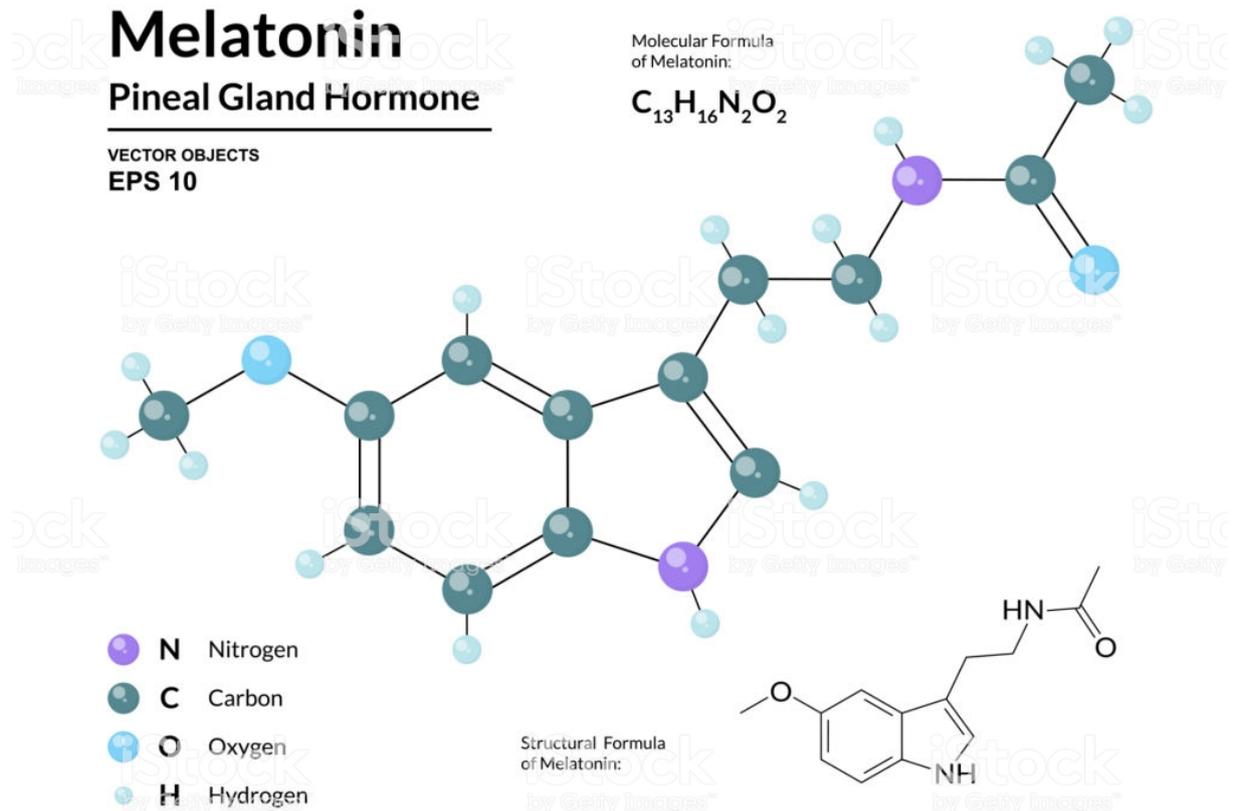


Figure 25 : Formule chimique de la mélatonine(54)

En effet, le tryptophane subit une hydroxylation et une décarboxylation pour aboutir à la sérotonine. Sous l'action de la sérotonine N-acétyl-transférase (NAT), puis de l'Hydroxy-indole-O-méthyl transférase (HIOMT), la sérotonine est transformée en un composé lipophile de structure indolique, la mélatonine qui est libérée directement, sans stockage intra-épiphysaire, dans la circulation sanguine et les liquides biologiques (salive, Liquide céphalorachidien ...) La biosynthèse de la mélatonine est donc fidèlement corrélée au dosage plasmatique(55). Ainsi, on peut évaluer la sécrétion de mélatonine par un dosage sanguin ou encore salivaire qui est moins invasif ou encore doser le produit de dégradation de la mélatonine dans les urines qu'est le sulfatoxymélatonine (aMT6S). Néanmoins, le sujet est systématiquement réveillé afin de recueillir ces données.

Il est à noter que la NAT est une enzyme clé de la régulation de la synthèse de la mélatonine via la stimulation de la noradrénaline.

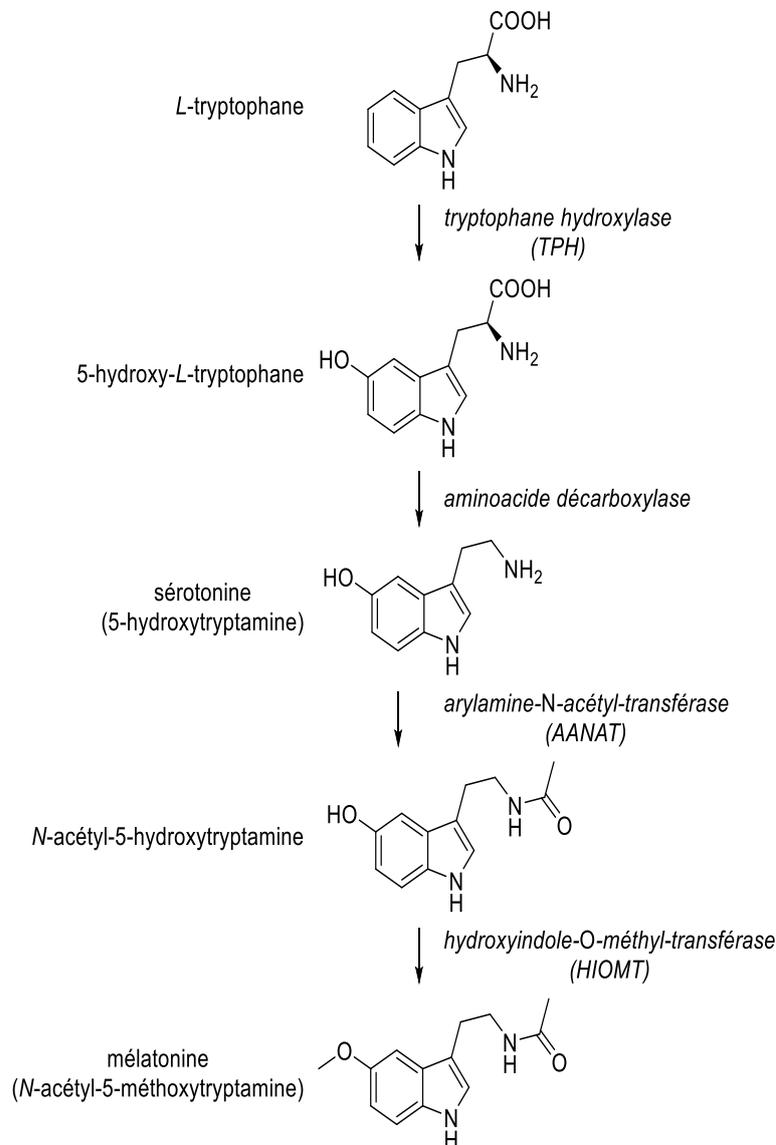


Figure 26 : Biosynthèse mélatonine (4)

2.3 DISTRIBUTION

Dès sa libération plasmatique sans stockage intra-épiphysaire, la mélatonine va se lier à 50-60% aux protéines plasmatiques (albumine et α 1-glycoprotéine acide) ainsi qu'aux lipoprotéines de haute densité(56)(57). La mélatonine est donc une molécule à la fois hydrophile et lipophile ce qui lui permet de traverser facilement les membranes cellulaires. Ainsi, elle traverse librement la barrière hémato-encéphalique afin de jouer son action sur le système nerveux central(55). Dans la circulation sanguine, elle est également distribuée dans les tissus, compartiments cellulaires et liquides biologiques (salive, bile, liquide synovial, urine,

liquide céphalorachidien, liquide séminal, liquide amniotique et lait maternel)(58,59). Sa biodisponibilité est de 30 à 50%.

2.4 MÉTABOLISME ET EXCRÉTION

La mélatonine est dégradée principalement au niveau hépatique à hauteur de 85-90%, le cerveau métabolise 10-15% et une partie infime (1-2%) de la mélatonine circulante est excrétée directement dans les urines sans subir de modification à sa sécrétion initiale(58,60,61).

Au niveau du foie, la mélatonine est essentiellement hydroxylée en 6-hydroxymélatonine par les cytochromes P450 à savoir les iso-enzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 et parfois CYP2C19 (62). L'hydroxylation augmente l'hydrophilie de la molécule et la rend totalement inactive biologiquement. Secondairement la 6-hydroxymélatonine est sulfoconjuguée par la sulfotransférase et l'UDP-glucuronosyl-transférase en un métabolite, le 6 sulfatoxymélatonine (aMT6S), complètement excrété dans les urines sous 12heures. Il existe également une voie de méthylation hépatique de la mélatonine qui est anecdotique (environ 0,5%)

Au niveau du cerveau, la mélatonine est métabolisée par un processus oxydatif en N₁-acétyl-N₂-formyl-5-méthoxykynuramine (AFMK) par des espèces réactives de l'oxygène (ROC) (peroxydes et radicaux libres). L'AFMK possède, in vitro, un pouvoir antioxydant (60)

L'excrétion est assurée à plus de 90% par les urines et moins de 10% dans les selles. Comme la majeure partie de la mélatonine est dégradée en aMT6S, le dosage urinaire de ce catabolite sur diurèse fractionnée par tranche de 3 à 4 heures, est un bon reflet de la sécrétion de mélatonine. Le temps de demi-vie d'élimination de la mélatonine per os est compris entre 32 et 126 minutes(63)

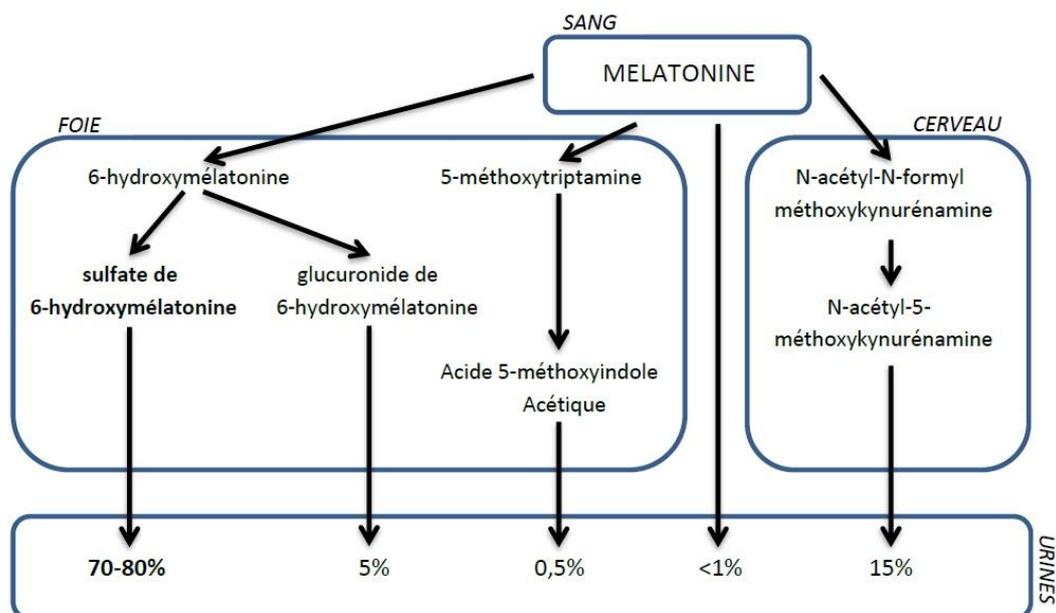


Figure 27 : Métabolisme de la mélatonine dans l'organisme(64)

2.5 RYTHME DE SÉCRÉTION

La synthèse et l'excrétion de la mélatonine, puisque comme nous l'avons vu précédemment il n'existe pas de stockage intra-épiphysaire, suit un rythme circadien. La sécrétion est nocturne, débutant vers 22h00 puis s'étalant sur environ dix heures avec un pic maximal entre 3h00 et 4h00 du matin comprenant un taux de 120 à 200 pg/mL, puis chute jusqu'au matin. Le dosage diurne est quasi nul. La sécrétion nocturne de la mélatonine est très probablement pulsatile mais indétectable au niveau de la circulation périphérique en raison de son passage tissulaire(65). La posture jouerait aussi un rôle avec une légère diminution de la sécrétion au moment du décubitus.

Il existe également des variations saisonnières de la synthèse de la mélatonine toujours en lien avec l'exposition lumineuse. La production étant plus intense au fur et à mesure que les jours s'allongent avec des pics pouvant atteindre 300pg/ml chez certains sujets en juin. Ce phénomène peut s'expliquer par une corrélation entre l'intensité lumineuse reçue en journée et une compensation nocturne par un pic de mélatonine plus intense(66).

En revanche, la durée de production de mélatonine est plus longue plus les jours sont courts car la lumière joue un rôle inhibiteur dans la production de mélatonine que nous développerons dans le paragraphe sur la régulation de la biosynthèse.

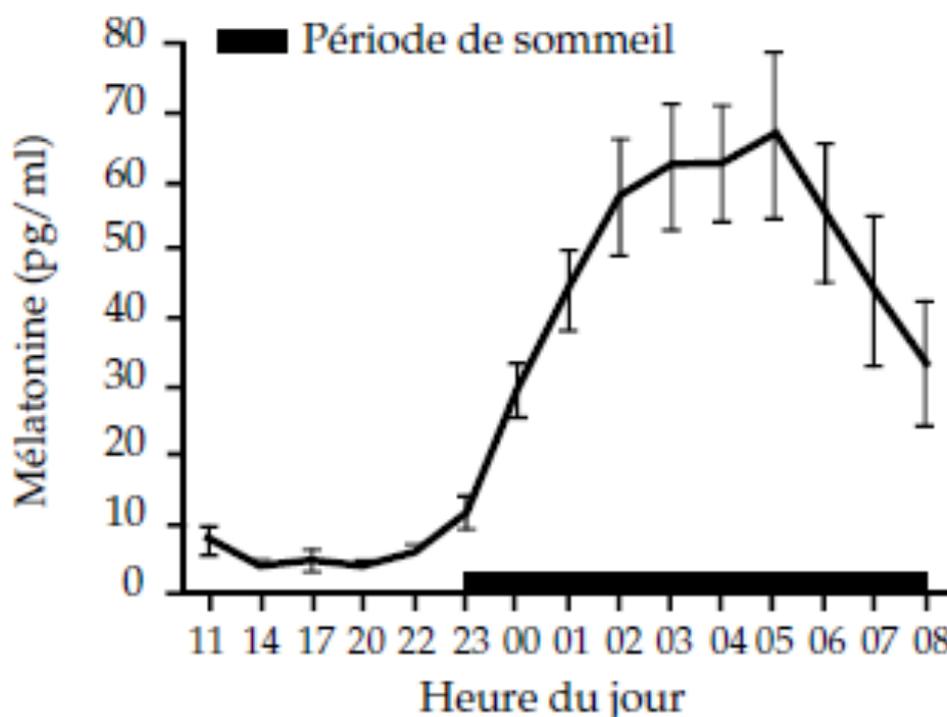


Figure 28 : Concentration plasmatique de la mélatonine en fonction de l'heure(67)

Il existe une variation interindividuelle très importante mais la sécrétion est reproductible chez un même individu. Un très faible nombre d'individus présente même une quasi absence de sécrétion de mélatonine sans pour autant qu'il y ait une répercussion sur le sommeil(55). A la naissance et jusqu'à 3^{ème} mois, le nourrisson synthétise en continu des taux infimes de mélatonine de jour comme de nuit. Cette particularité de synthèse indépendante de la lumière va peu à peu laisser place au rythme circadien et la synthèse va augmenter de manière exponentielle pour atteindre les pics de production de l'épiphyse vers l'âge de 3-10ans avec 200pg/mL de mélatonine. En revanche, on enregistre une diminution progressive de synthèse de l'hormone au cours du vieillissement, jusqu'à atteindre des taux indétectables chez les sujets âgés(68).

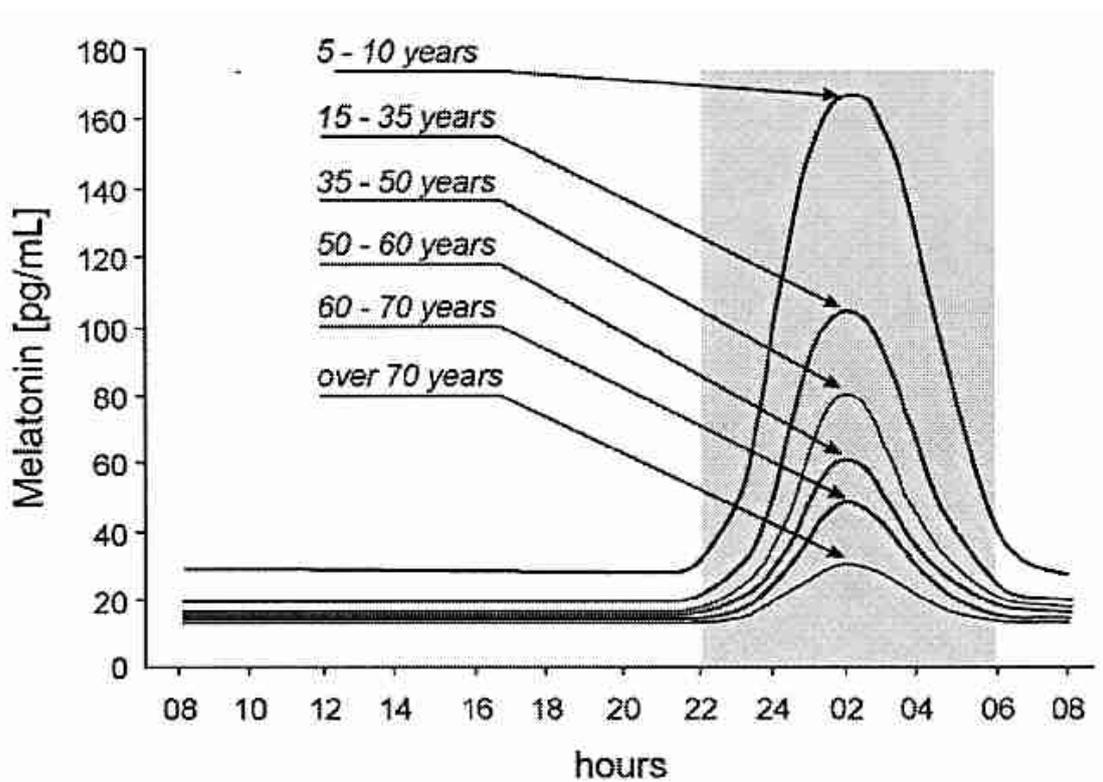


Figure 29 : Variation de la biosynthèse de mélatonine au cours du rythme de la vie(69)

2.6 RÉGULATION DE LA BIOSYNTHÈSE

2.6.1 Les noyaux suprachiasmatiques de la voie rétinohypothalamique : l'horloge interne

Les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus sont le centre de l'horloge interne de l'organisme de la plupart des mammifères. Ils régulent non seulement la sécrétion de mélatonine mais également d'autres biomécanismes circadiens comme la température, la sécrétion de cortisol et même l'alimentation.

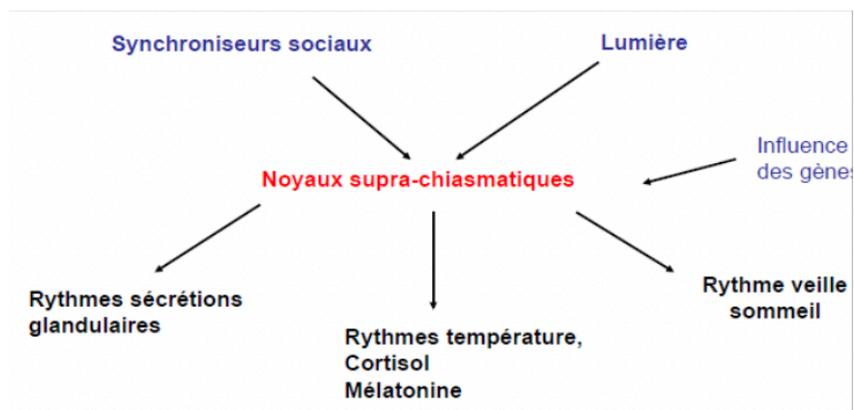


Figure 30 : schéma horloge interne par les noyaux supra-chiasmatiques

Les photons lumineux sont captés par les photorécepteurs de la rétine (composés de cellules ganglionnaires de la rétine appelées cellules à mélanopsine de la rétine) qui vont convertir le flash lumineux en influx nerveux et transmettre par la voie rétino-hypothalamique, ce message électrique vers les noyaux suprachiasmatiques. Cette voie nerveuse est différente de celle impliquée dans la perception visuelle.

Des NSC, l'information est véhiculée, par un réseau synaptique comprenant une balance de neuropeptides glutamate/gaba et vasopressine, vers les noyaux paraventriculaires (NPV) de l'hypothalamus(70).

Le signal est alors transmis par les voies ocytocinergiques et vasopressinergiques au tractus intermédiolatéral de la moelle épinière thoracique haute.

Le système sympathique intervient ensuite via son principal neuromédiateur, l'acétylcholine pour diffuser le message vers le ganglion cervical supérieur.

Enfin, pour conclure cette voie complexe mais simplifiée, les fibres noradrénergiques rejoignent l'épiphyse et sont soit stimulés par l'obscurité, soit inhibés par les photons(71). La noradrénaline joue un rôle essentiel dans la régulation de la sécrétion de mélatonine en stimulant l'action de l'enzyme N-acétyl-transférase (NAT) qui transforme la sérotonine en mélatonine.

Dans le détail, la noradrénaline se fixe sur les récepteurs β_1 situés sur la membrane des pinéaloctes. La fixation active l'adényl-cyclase via une protéine G. L'adényl-cyclase hydrolyse l'Adénosine Triphosphate (ATP) en Adénosine Monophosphate cyclique (AMPC) qui va à son tour activer une série de kinases pour activer le facteur de transcription CREB (C-AMP Response Element Binding protein). La transcription de la NAT est alors activée par fixation du promoteur (le CRE) de son gène codant. Le CREB active aussi la transcription du gène ICER qui est un régulateur de transcription, inhibant sa propre transcription et également la transcription de la NAT. Il existe donc une boucle de rétrocontrôle négatif.(72)

Par ailleurs, les travaux des scientifiques Hall, Rosbach et Young, récompensés par un prix Nobel en 2017, ont mis en évidence que l'horloge interne circadienne est contrôlée par l'expression de 3 gènes *Per* (*Period*). L'expression d'un allèle court du gène *Per 3* est impliqué dans le retard de phase, tandis que le gène *Per 2* est associé à l'avance de phase. Ces gènes sont également responsables de la synthèse de mélatonine.(73–75)

Il existe également des gènes *Cry* (*Cytochrom*) couplés à des complexes protéiques CLOCK et BAML1, situés dans les noyaux supra-chiasmatiques, qui vont activer une séquence de l'ADN

appelé E-box element et qui par un mécanisme de boucle rétroactive négative vont permettre le cycle circadien interne(76).

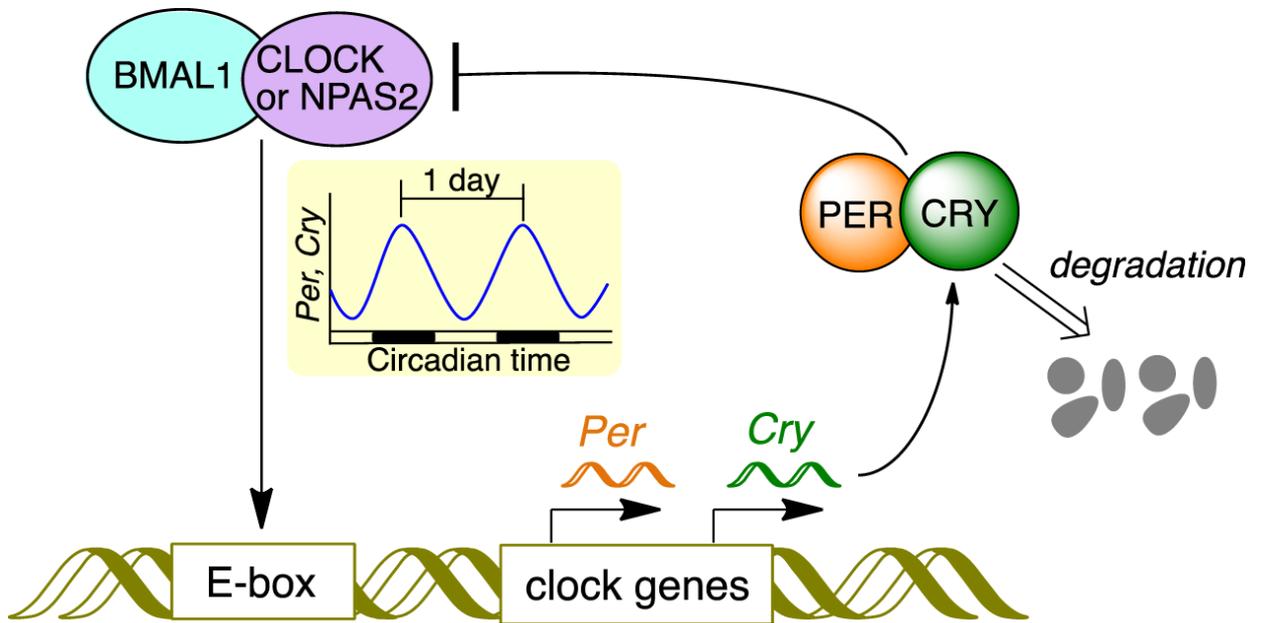


Figure 31 : Gènes du sommeil (76)

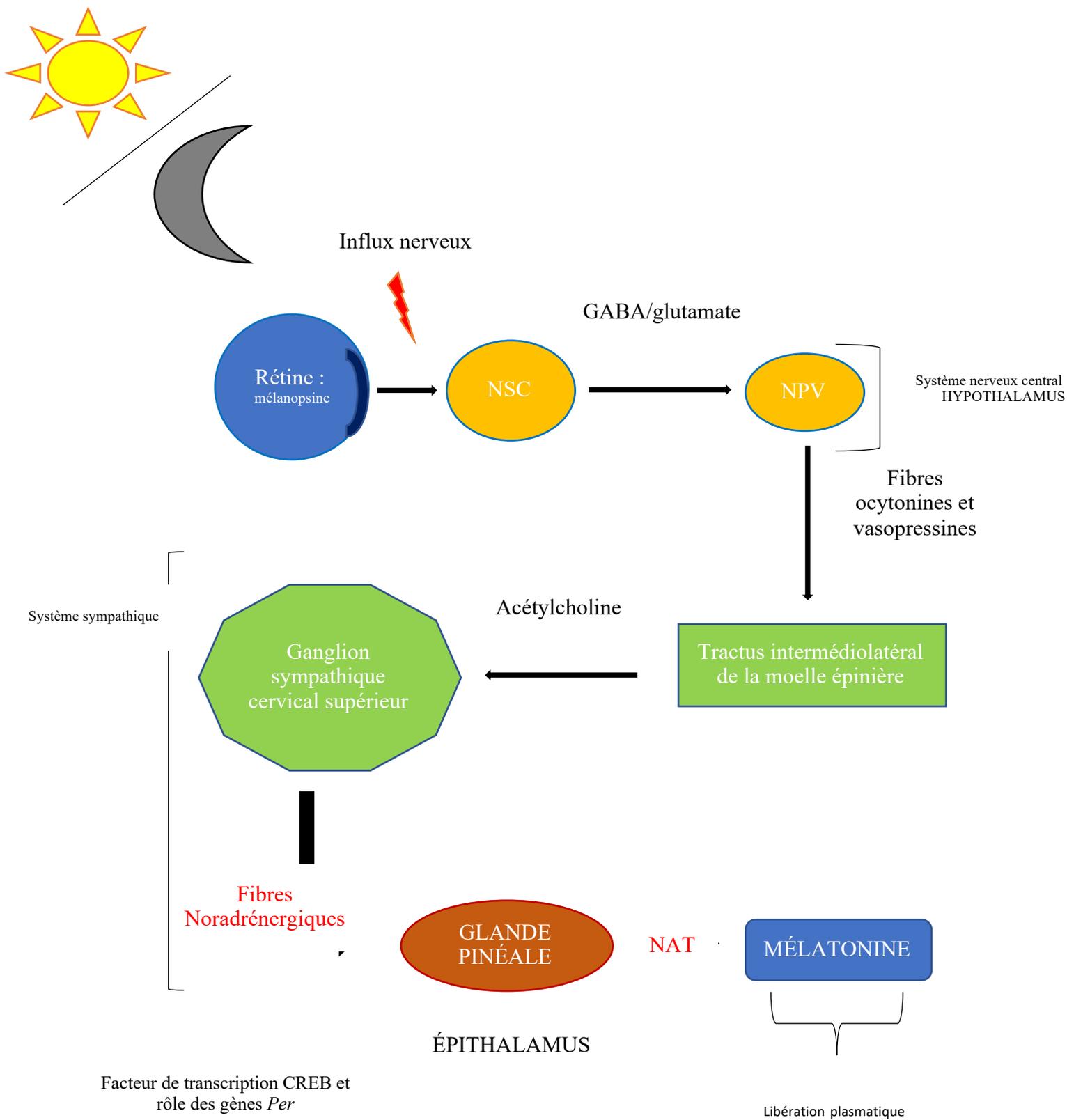


Figure 32 : LA VOIE RETINOHYPOTHALAMIQUE : NSC= noyaux suprachiasmatiques, NPV= noyaux paraventriculaires, NAT = N acétyl transférase

2.6.2 La Lumière : inhibiteur et synchronisateur majeur de la synthèse de mélatonine

L'alternance lumière/obscurité est le synchronisateur fondamental du système de régulation de sécrétion de la mélatonine(55). Les études menées sur les rats ont démontré l'influence de la lumière sur la production de noradrénaline et la libération de mélatonine(77) En effet, l'hyperpolarisation par les photons sur la rétine puis la voie rétinohypothalamique inhibe la transmission noradrénergique. A l'inverse, l'obscurité stimule la production de noradrénaline qui elle-même stimule la N-acétyl-transférase permettant la transformation de sérotonine en mélatonine.

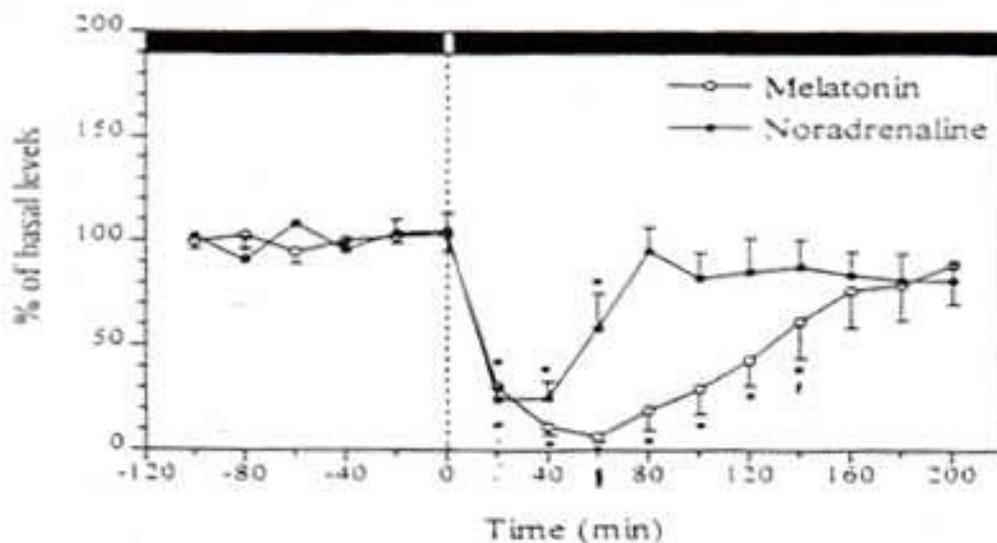


Figure 33 : Effet d'un flash lumineux d'une minute au milieu de la nuit sur la libération de noradrénaline pinéale et sur la production de mélatonine(77)

La lumière naturelle a donc un effet inhibiteur sur la production de mélatonine comme l'a démontré Lewy et al dès les années 80 (78) selon trois facteurs :

- Une exposition lumineuse suffisante d'environ 2500 lux inhibe la production de mélatonine et il existe un effet dose-dépendante à partir de 250-500 lux. Les études récentes du Pr Claude Gronfier de l'INSERM tendent à montrer que même en deçà de 250 lux, il y aurait une action sur le sommeil(79).
- Prolongée d'au moins 15 min à 2 heures. Une durée supérieure n'a pas plus d'effet inhibiteur.
- Et pour une certaine longueur d'onde d'environ 480 nm. Un spectre lumineux bleu ou vert a une action inhibant alors que la lumière rouge n'a pas ou peu d'influence(79–81)

Ce phénomène peut expliquer la photopériode. Comme nous l'avons vu précédemment (paragraphe rythme de sécrétion) une intensité lumineuse forte, les mois d'été, entraîne un pic de mélatonine nocturne plus important jusqu'à 300pg par compensation. Alors que les journées d'hiver, la période d'obscurité s'allonge ce qui induit une augmentation de la durée de synthèse de mélatonine. Ces résultats sont cependant à nuancer car il existe un « effet de masque » c'est-à-dire que d'autres stimulus externes influencent la photopériode comme la température, l'activité physique ou l'alimentation qui perturbent les rythmes biologiques. Il

est donc difficile de réaliser des études où la lumière est le seul paramètre contrôlant le rythme circadien, l'effet des saisons ou les différences entre les diverses latitudes.

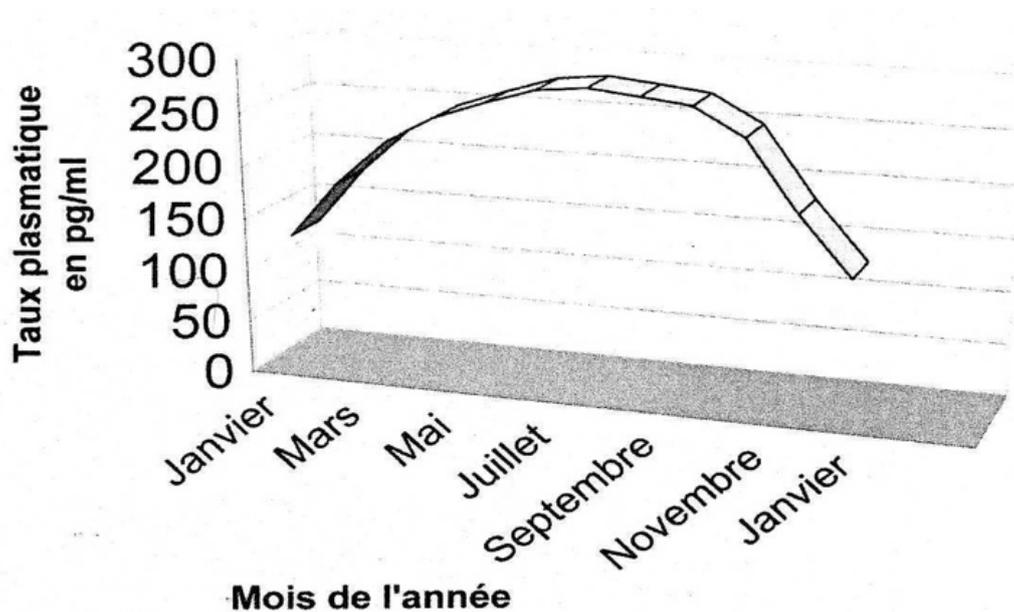


Figure 34 : Cycle annuel de la sécrétion de mélatonine(82)

Qu'en est-il de la lumière artificielle ?

La lumière des écrans d'ordinateurs, des smartphones ou des LED est principalement riche en bleu. Ce qui n'est pas le cas des halogènes qui sont plus riches en rouge mais plus énergivores ce qui explique le retrait de leur commercialisation. Il a été démontré dans des études récentes comme celles de Chang et al que l'exposition, avant le coucher, aux lumières bleues des écrans et LED, outre le fait qu'elles entraînaient des brûlures rétinienne irréversibles, inhibe partiellement la sécrétion de mélatonine, active la vigilance, provoque un retard de phase et diminue la vigilance matinale(83). De même, le Dr Bruno Claustrat de l'Université de Lyon(55) a objectivé l'effet synchronisateur de la lumière artificielle. Si un sujet est exposé, de manière consécutive sur plusieurs jours, à des lumières artificielles le soir, l'effet inhibiteur tend à se réduire et la sécrétion de mélatonine se décale progressivement vers le matin. Ce qui entraîne un retard de phase (figure 33). En revanche, l'exposition à la lumière le matin provoque une avance de phase. Une exposition matin et soir provoque une diminution de la sécrétion de mélatonine.

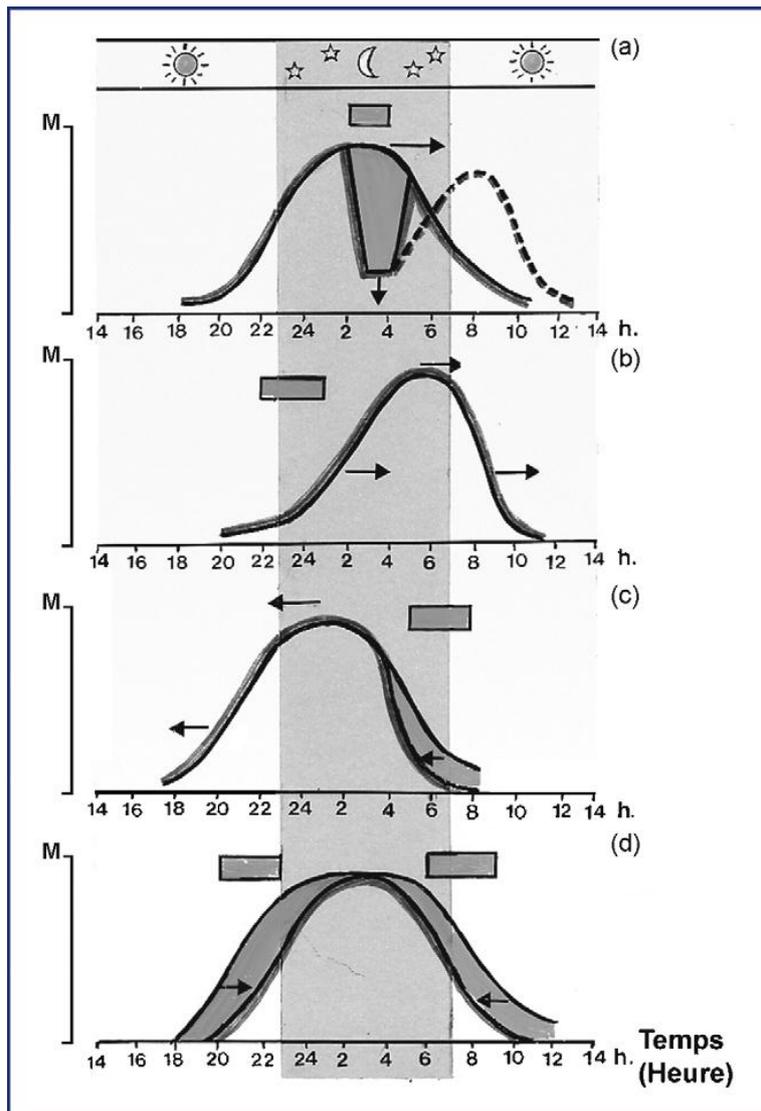


Figure 35 : Effets de la lumière artificielle sur le profil plasmatique de la mélatonine(82)

Lorsque la mélatonine est administrée une seule fois pendant la nuit, la sécrétion est inhibée. Après administration répétée dans les mêmes conditions, la sécrétion se décale progressivement sur le matin (retard de phase, a). Le profil plasmatique est retardé (b), avancé (c) ou rétréci (d) selon l'heure d'administration de la plage lumineuse.

La lumière naturelle ou artificielle joue donc un rôle de synchronisateur majeur sur la synthèse de mélatonine. Toutefois, les aveugles qui ne possèdent plus de photorécepteurs (mais les cellules de mélanopsines sont différentes des cellules visuelles) ou les traumatisés cervicaux ou les patients ayant subi une pinéalectomie ont des sécrétions de mélatonines qui peuvent être continues mais aussi suivre un rythme circadien(84).

2.6.3 Autres facteurs exogènes influençant la sécrétion de mélatonine

2.6.3.1 L'alimentation

Certains végétaux produisent une phyto-mélatonine. C'est le cas principalement des tomates, des bananes, des concombres, des noix, du gingembre, du riz, du maïs, de l'avoine, de l'orge et une liste non exhaustive d'autres aliments. Cependant leur teneur en mélatonine reste faible et il faudrait consommer exclusivement ces aliments en grande quantité pour obtenir des valeurs égales au pic de mélatonine nocturne. Quelques études semblent cependant montrer le bienfait métabolique de la consommation d'aliments riches en mélatonine(85). Et notamment, les noix qui ont un intérêt supplémentaire car elles contiennent le précurseur de la mélatonine et de la sérotonine, le tryptophane. De là à proposer de manger des kilogrammes de noix à nos patients pour corriger leur insomnie, reste peu envisageable.

2.6.3.2 Médicaments

2.6.3.2.1 AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens diminuent la synthèse de mélatonine et augmentent la durée d'endormissement. Une prise d'ibuprofène vespérale peut diminuer la synthèse de mélatonine jusqu'à 75% (86). Les AINS bloquent la synthèse des prostaglandines (d'où son effet anti-inflammatoire) ce qui a un effet sur la thermorégulation et donc le sommeil mais ils diminuent également les capacités de sécrétions des pinéaloctes démontrés dans des études in vitro(87).

2.6.3.2.2 Anti-hypertenseurs : β Bloquants

Les β bloquants sont des antagonistes des récepteurs β adrénergiques. Ils inhibent ainsi la voie sympathique noradrénergique. Dès lors, comme nous l'avons vu précédemment, ces médicaments vont avoir une action inhibitrice sur la sécrétion de mélatonine. Une étude finlandaise menée sur l'homme a ainsi démontré que l'aténolol, le propranolol, et le métoprolol diminuaient l'excrétion nocturne de mélatonine(88). Toutefois, la baisse de mélatonine n'est pas significative et les effets indésirables des béta bloquants sur le sommeil (cauchemars, hallucinations, troubles du sommeil ou à l'inverse somnolence) ne peuvent être expliqués à eux seuls par cette baisse de mélatonine mais plutôt par l'effet propre de certains béta bloquants traversant la barrière hémato-encéphalique et interagissant avec le système nerveux central. Pour cette raison, il est recommandé d'administrer les béta bloquants le matin plutôt que le soir et d'autre part une étude de 2012 a montré le bénéfice de trois semaines de supplémentation en mélatonine chez les patients traités par des béta-bloquants.(89) Par ailleurs, une étude(90) a démontré que la mélatonine diminuait l'effet antihypertenseur de la Nifédipine (ADALATE®), probablement en raison des propriétés vasomotrices périphériques de la mélatonine. Il est conseillé de ne pas associer ces molécules bien que la nifédipine ne possède plus d'AMM depuis 2018.

2.6.3.2.3 Catécholamines : Noradrénaline et dopamine

La noradrénaline a un effet vasoconstricteur périphérique puissant provoquant une hausse tensionnelle importante utilisée couramment en réanimation. Elle est également appelée

« l'hormone du stress » car elle est produite plutôt de manière diurne et suite à des efforts physiques ou un stress psychique. Sous sa forme médicamenteuse, elle agit comme un agoniste des récepteurs adrénergiques. C'est l'effet inverse des Béta bloquants. Ainsi il a été retrouvé une baisse de sécrétion de mélatonine suite à la perfusion de noradrénaline dans les glandes pinéales de rats(91). On peut donc s'interroger sur les liens entre la sécrétion de noradrénaline lors d'un stress et les troubles du sommeil associés.

La dopamine est le précurseur de la noradrénaline. C'est l'une des neuro-hormones du réveil et elle participe à l'état de vigilance, à la recherche du plaisir et à la motricité. Les patients souffrant du syndrome de Parkinson et traités par dopamine (par exemple la LEVODOPA ®) peuvent présenter une majoration de leur agressivité et des troubles du sommeil à type de cauchemars, d'insomnies ou au contraire des états de somnolence(92). Une étude, sur des glandes pinéales de rats, a montré que la dopamine a un effet inhibiteur à faible concentration et un effet stimulateur à forte concentration, sur l'activité de la N-acétyl-transférase et donc sur la synthèse de mélatonine.(93) Néanmoins, la corrélation entre de tels effets indésirables et la relation dopamine/mélatonine chez l'homme reste à explorer.

2.6.3.2.4 Hypnotiques et anxiolytiques

Les benzodiazépines et les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines ont une action inhibitrice sur les récepteurs GABAergiques d'où leur utilisation anxiolytique et sédatrice mais non sans effets secondaires et d'accoutumance. En bloquant le système GABA, ces traitements vont dès lors également inhiber la synthèse de mélatonine en bloquant l'activité de la NAT comme le montre l'administration de diazépam sur les glandes pinéales de rats(94)

2.6.3.2.5 Fluoxétine et antidépresseurs

Il est prouvé que l'administration de Fluoxétine chez des patients souffrant de dépression, entraînait une diminution de leur taux de mélatonine après 1-2 semaines de traitement. Le mécanisme d'action n'est pas clairement identifié à l'heure actuelle(95). En effet, les autres antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine potentialisent la biosynthèse de mélatonine en stimulant le taux de sérotonine, précurseur de la mélatonine(65).

2.6.3.3 Mélatonine exogène

L'apport de mélatonine modifie la sécrétion de mélatonine endogène selon une avance ou un retard de phase en fonction de l'heure d'administration. Il ne s'agit pas d'un rétrocontrôle négatif classique endocrinologique mais d'un autre mécanisme que nous aborderons dans le chapitre Propriété chronobiologique de la mélatonine.

2.6.3.4 Substances psychoactives

2.6.3.4.1 Café

Les études sur l'action du café sur la sécrétion de mélatonine sont contradictoires. Kenneth Wright montre en 1997(96), que l'administration de café chez des patients privés de sommeil pendant 48H, versus placebo, produisait une diminution de mélatonine. Mais une étude de 2003 remet en cause ces résultats, en démontrant que la prise de caféine entraîne une diminution de l'action métabolique du cytochrome P450 et donc une majoration du taux circulant de mélatonine(97).

2.6.3.4.2 Alcool et Tabac

L'éthanol diminue la sécrétion nocturne de mélatonine. Lors d'une consommation aigue, l'éthanol a tendance à potentialiser le tonus adrénergique mais par un phénomène de down régulation, les récepteurs β adrénergiques deviennent moins sensibles, d'où une inhibition de sécrétion de mélatonine qui est dose dépendante. D'autre part, la consommation chronique d'alcool entraîne une désensibilisation des récepteurs GABA(98). Enfin, il existe une action toxique de l'éthanol sur le système nerveux autonome dont le système sympathique et aussi sur la glande pinéale comme on le retrouve chez les patients atteints du syndrome de Korsakoff, menant à une dérégulation de l'ensemble des systèmes homéostatiques de l'organisme dont le sommeil.(99)

Le tabac est un inducteur de l'iso-enzyme CYP1A2. Il va donc potentialiser le métabolisme de la mélatonine et ainsi diminuer la concentration de l'hormone dans le sang(61).

2.6.4 Les facteurs endogènes

2.6.4.1 L'âge

Comme nous l'avons abordé précédemment, l'âge influence la sécrétion de mélatonine. Le taux est minimal à la naissance, puis augmente progressivement pour atteindre les pics de sécrétion maximale de 3 à 10ans et va ensuite diminuer lentement au cours de la vie pour devenir très faible chez le vieillard avec une tendance à l'avance de phase voire une sécrétion abolie.

Cette diminution de sécrétion liée à l'âge pourrait être expliquée par plusieurs mécanismes qui restent à confirmer. Il est supposé que la calcification de la glande pinéale, la baisse de quantité et de sensibilité des récepteurs adrénergiques ou encore la diminution de l'activité de la NAT seraient à l'origine d'une telle chute.

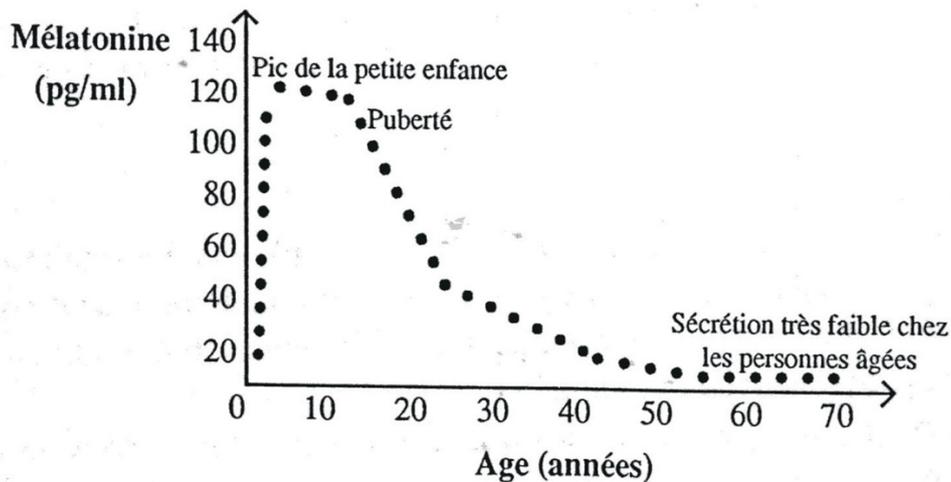


Figure 36 : Évolution de la sécrétion de mélatonine en fonction de l'âge(100)

2.6.4.2 Le sexe

On note, une tendance chez les femmes à sécréter davantage de mélatonine avec des pics plus précoces que chez l'homme. Toutefois, cette différence est remise en cause par la différence de métabolisme en lien avec le poids et la taille de l'individu. En ajustant ces paramètres, on ne retrouve plus de différence significative entre les sexes(101).

2.7 LES RÉCEPTEURS MÉLATONINERGIQUES

Les propriétés de la mélatonine, que nous développerons secondairement, sont induites par sa liaison à deux sous-types de récepteur principaux, MT1 et MT2, qui sont des récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G. Le récepteur MT1 présente une affinité supérieure à la mélatonine, à celle du récepteur MT2. Il existe également un troisième site de liaison MT3 qui est une enzyme à activité quinone réductase 2 totalement différente de la structure et du fonctionnement des deux précédents récepteurs.

Les récepteurs MT1 et MT2 sont tous deux exprimés isolément ou co-exprimés dans différents tissus, notamment dans le système nerveux central où on les retrouve dans la rétine, les noyaux supra-chiasmatiques, l'hippocampe, le cervelet et l'ensemble du système dopaminergique central (putamen, cortex préfrontal, substantia nigra, noyaux paraventriculaires ...) Ils modulent alors l'activité GABAergique et glutamergique des neurones et synapses(102) A l'étage périphérique, les récepteurs MT1 sont présents dans les organes reproducteurs (ovaires et testicules), les glandes mammaires, la vésicule billiaire, le foie, le rein, les poumons, la glande thyroïde, la peau, les tissus adipeux, les muscles squelettiques, la moelle osseuse, le système immunitaire et système cardiovasculaire. Les récepteurs MT2 sont quant à eux exprimés dans le thymus, les poumons, les ovaires, le tractus digestif (l'estomac, le duodénum, le côlon) et le pancréas(60).

Le rôle de la mélatonine sur le sommeil et le rythme circadien est consécutif de l'activation des récepteurs MT1 et MT2 au niveau des noyaux suprachiasmatiques. Ainsi, lorsque le récepteur MT1 est activé, il induit une inhibition sur l'activité électrique neuronale des NSC, entraînant une inhibition des systèmes activateurs de l'horloge biologique ce qui diminue la vigilance et augmente la somnolence(102). Les récepteurs MT1 activés sont donc responsables de l'effet hypnotique de la mélatonine. L'activation des récepteurs MT2 est,

dans leur cas, à l'origine de modification de phase du rythme circadien avec une tendance à l'avance de phase(103).

Les récepteurs MT1 et MT2 peuvent avoir des fonctions opposées ou complémentaires. Comme nous venons de le voir, ces récepteurs sont présents sur le système dopaminergique central. Or la mélatonine et la dopamine exerce une inhibition réciproque sur leur synthèse en fonction de la luminosité. Dans la maladie d'Alzheimer, l'expression des récepteurs, et en particulier le récepteur MT1, est diminuée et il existe un phénomène probablement compensatoire d'augmentation de l'expression des récepteurs MT2(104) qui pourrait expliquer certains troubles du rythme veille /sommeil chez ces patients atteints de neurodégénérescence et ouvre des perspectives thérapeutiques intéressantes.

Au niveau du système vasculaire périphérique, les récepteurs MT1 et MT2 ont une action opposée. Les récepteurs MT1 seraient vasodilatateurs tandis que les récepteurs MT2 seraient vasoconstricteurs(105). Ainsi, l'abaissement de la température lors de la phase d'endormissement serait consécutif à l'action vasodilatatrice de l'activation des récepteurs MT1 par la mélatonine.

Le récepteur MT3 qui se caractérise par une enzyme quinone réductase 2(106) est présent au niveau du système nerveux central, le cœur, le foie, les poumons et les reins. L'activation de cette enzyme participerait à la lutte contre le stress oxydatif notamment lors des troubles d'ischémie-hypoperfusion cardiaque(107). Les résultats de ces études sont in vitro et l'intérêt in vivo reste à démontrer. Par ailleurs, elle jouerait un rôle dans la régulation de l'abaissement de la pression intra-oculaire(108)

2.8 PROPRIÉTÉS DE LA MÉLATONINE

2.8.1 Propriétés avérées sur le sommeil

2.8.1.1 Effet Chronobiologique(109)

L'effet de l'administration de mélatonine sur les troubles circadiens a été mise en évidence par les recherches des Docteurs Claude Gronfier et de Bruno Claustrat de l'université de Lyon. La prise de mélatonine entraîne une modification de la sécrétion physiologique de mélatonine selon une « courbe de réponse de phase » et non selon le rétrocontrôle négatif habituel qui gère la sécrétion des hormones de l'organisme. Cela signifie que l'administration de mélatonine chez un individu va provoquer une modification de la phase de sécrétion endogène de mélatonine en fonction de l'heure de la prise. Ainsi, si la mélatonine est administrée après 15h00 (heure critique) ou en début de soirée, cela entraîne une avance de phase de sécrétion, alors que la prise matinale ou avant 15h00 peut provoquer un retard de phase mais qui peut être absente chez certains sujets. Cela s'observe dès la perfusion de 20µg de mélatonine pendant 3 heures ou par la prise Per Os de 2-3mg de mélatonine à libération immédiate. Dans ces conditions, l'apport exogène va mimer la sécrétion physiologique nocturne et entraîner un endormissement précoce ou retardé en fonction de l'heure de la prise. Cet effet de la mélatonine sur sa propre sécrétion est l'opposé de l'effet de la lumière sur la sécrétion de mélatonine endogène puisque, comme nous l'avons déjà abordé, un flash lumineux administré dans l'après-midi ou en soirée provoque un retard de phase tandis que l'effet de la luminothérapie le matin induit une avance de phase.

Dès lors, la mélatonine peut présenter un intérêt thérapeutique dans les troubles du rythme veille-sommeil comme le retard de phase mais aussi dans les situations de décalage horaire ou de travail posté.

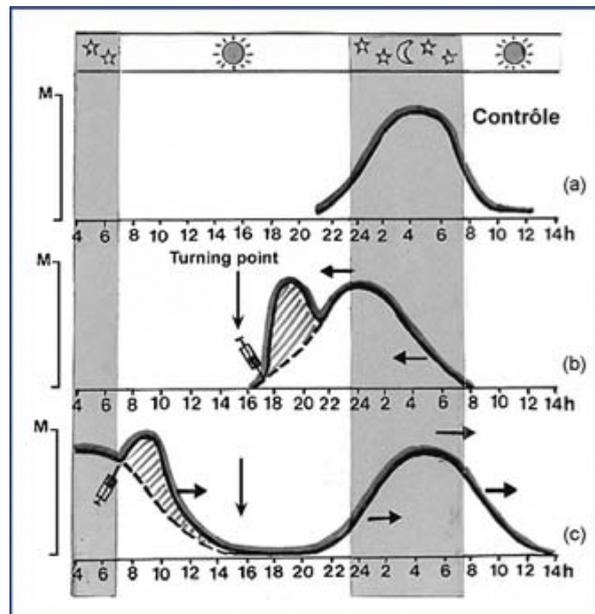


Figure 37 : « L'administration de mélatonine modifie la sécrétion endogène de mélatonine selon une courbe de réponse de phase (PRC) »

«Témoin (a). Le profil plasmatique présente une avance de phase après l'administration l'après-midi ou le soir (b), un retard de phase après administration le matin ou le midi (c). L'heure critique (ou turning point) qui correspond au changement de sens de la modification de la phase se situe vers 15h00. » (55)

2.8.1.2 Effet Hypnotique ou « chronohypnotique »

Les propriétés hypnotiques de la mélatonine sont désormais bien démontrées au travers de multiples études réalisées lors des dernières décennies.

En effet, chez les individus sains (exempts d'insomnies) la prise de 5mg de mélatonine au cours de l'après-midi, provoque un effet soporifique(110) avec une sensation de fatigue, un allongement du temps de réaction, une diminution de la latence d'endormissement et les études de Cajochen ou de Dijk objectivent, via l'enregistrement d'encéphalogrammes, une augmentation des ondes θ (thêta) et des fuseaux de sommeil (ou « spindles ») qui sont caractéristiques des stades précoces d'endormissement du sommeil(111) Toutefois, l'effet sédatif est modeste si la prise de mélatonine a lieu avant 15h00. Au-delà de 7-8mg, la mélatonine peut aussi avoir un effet hypnotique, notamment chez l'enfant. De plus, après 3 semaines de traitement Van Den Heuvel met en évidence une augmentation de la densité du sommeil paradoxal et du stade II (112) ce qui est en faveur d'une modification de l'horloge circadienne elle-même, d'où le caractère chronohypnotique de l'hormone. Cela n'est pas le cas des benzodiazépines qui traitent le symptôme de l'insomnie en provoquant une sédation voire une anesthésie générale mais n'aura pas d'effet sur la perturbation du trouble du rythme veille/sommeil au long cours.

Les études réalisées auprès des sujets présentant des insomnies chroniques primaires confirment que la prise de mélatonine en libération immédiate, à des doses élevées (> 5mg), entraîne l'amélioration de la latence du sommeil, de la qualité du sommeil et de la durée totale du sommeil. Ainsi la méta-analyse d'Eduardo Ferracioli-Oda et d'Ahmad Qawasmi de 2013 montrent que sur 19 études menées sur l'adulte et l'enfant souffrant d'insomnie primaire, la mélatonine a démontré une efficacité significative pour réduire la latence du sommeil (différence moyenne pondérée (DMS) = 7,06 minutes [IC à 95 % : 4,37 à 9,75], Z = 5,15, p < 0,001) et augmenter la durée totale du sommeil (DIR = 8,25 minutes [IC à 95 % : 1,74 à 14,75], Z = 2,48, p = 0,013). Des essais de plus longue durée et utilisant des doses plus élevées de mélatonine ont démontré des effets plus importants sur la réduction de la latence du sommeil et l'augmentation de la durée totale du sommeil. La qualité globale du sommeil s'est améliorée de façon significative chez les sujets prenant de la mélatonine (différence moyenne normalisée = 0,22 [IC à 95 % : 0,12 à 0,32], Z = 4,52, p < 0,001) comparativement au placebo(113) Ces résultats confirment ceux obtenus par Brzezinski dans sa méta-analyse de 2005(114).

Cependant, la sérieuse étude menée en 2004 par l'Agency for healthcare Recherche and Quality montre que le bénéfice absolu de la mélatonine par rapport au placebo est inférieur à celui d'autres traitements pharmacologiques pour l'insomnie et n'aurait donc que peu d'intérêt si ce n'est dans la prise en charge du syndrome de retard de phase(115)

L'étude de Wade menées sur 354 patients(116) a montré que la mélatonine à LP a amélioré de manière significative et constante la qualité du sommeil et la vigilance matinale rapportées par les patients de plus de 55ans. En effet, 26% des patients ayant reçu la mélatonine LP ont eu une amélioration du questionnaire de Leeds contre 15,2% dans le groupe placebo (p=0,014). De plus, le délai d'endormissement s'était amélioré de 24,3 minutes dans le groupe MLP contre 12,9 dans le groupe placebo.

L'étude randomisée, en groupe parallèle et contrôlée par placebo de Lemoine de 2007(117) , menée sur 170 patients de plus de 55ans a également évalué la qualité du sommeil et la vigilance matinale via le questionnaire de Leeds avec l'échelle de QOS (quality of sleep= qualité du sommeil) et de BFW (behavior following wakening = vigilance matinale). Les résultats étaient statistiquement significatifs entre les deux groupes

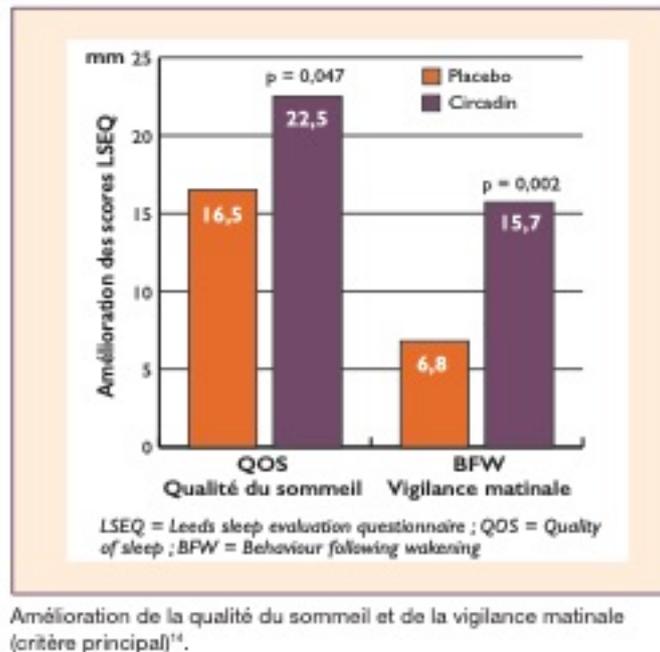
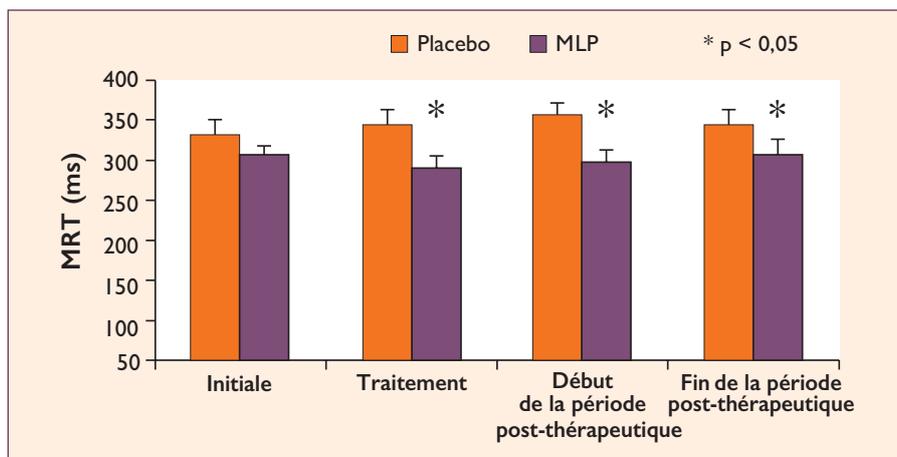


Figure 38 : Résultats de l'étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo de Lemoine dont le critère principal est l'auto-questionnaire de Leeds(117)

L'étude de Luthringer de 2009(118) a quant à elle évalué, l'efficacité de la mélatonine LP (MLP) versus placebo sur l'architecture du sommeil au moyen d'un enregistrement polysomnographie (PSG), sur le fonctionnement psychomoteur matinal (recueil du temps de réaction motrice, MRT), et étudié la tolérance et l'effet rebond à l'arrêt du traitement. Les résultats obtenus ont montré une amélioration de la latence moyenne d'endormissement de 9 minutes dans le groupe MLP ($p=0,002$). Mais il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes sur la durée du sommeil, le nombre et la durée des réveils nocturnes. En revanche, la qualité du sommeil se traduisant par une amélioration du temps de réaction motrice (MRT) était significativement supérieure dans le groupe MLP ($p=0,018$)



Le temps de réaction motrice diurne (*motor reaction time* [MRT]) est significativement plus court avec Circadin 2 mg (MLP) par comparaison au placebo¹⁶.

Figure 39 : Résultats de l'étude de Luthringer(118)

En 2018, les Dr Quera-Salva et Claustrat ont montré une plus grande efficacité de la forme à libération prolongée (LP) pour traiter l'insomnie primaire chez les plus de 55ans, que la forme à libération immédiate. En effet, chez certains individus qui métabolisent rapidement la mélatonine, l'effet sédatif est inconstant alors que la prise de mélatonine sous forme LP (comme le Circadin®) mime la sécrétion endogène et améliore la qualité du sommeil, la latence d'endormissement, la vigilance matinale du lendemain et la qualité de vie pour une posologie de 2mg pendant 3 mois(119). De plus, la tolérance est très bonne sans présenter les effets indésirables classiques des benzodiazépines (« effet de rebond, de sevrage et altération de la cognition, de la mémoire, de la stabilité posturale »).

Enfin et surtout, la mélatonine exerce son pouvoir chronohypnotique via son récepteur MT1 qui possède une action vasodilatatrice périphérique permettant d'abaisser la température et donc de permettre l'endormissement(55,120)

2.8.2 Actions anti-oxydantes, immunomodulatrices, anti vieillissement, anti-cancéreuses ?

Selon certaines publications, la mélatonine aurait un rôle de lutte contre les radicaux libres et donc anti vieillissement, et anti ischémique(121). Selon Reiter RJ dans des articles de 2016 et 2017, elle réalise cette action en détruisant et inhibant les facteurs du stress oxydatif (les espèces réactives de l'oxygène (radical-hydroxyle-OH) et les dérivés réactifs de l'azote (monoxyde d'azote)) et indirectement en stimulant les enzymes antioxydantes tout en supprimant l'activité des enzymes pro-oxydantes(122). Ainsi, chez les cellules de rats soumises à du peroxyde d'hydrogène, la mélatonine aurait bloqué l'apoptose des cellules en stimulant l'activité anti oxydante d'autres enzymes(123). De plus, toujours selon ce dernier auteur, la mélatonine qui est en concentration élevée dans les mitochondries, participerait à lutter contre l'apoptose de cette cellule et les effets du stress oxydatif(124). Comme la mélatonine traverse la barrière hémato-encéphalique, elle pourrait alors jouer un rôle dans la protection des cellules du cerveau selon certains scientifiques et ainsi prévenir les dégénérescences cérébrales. Cependant, même si l'action anti oxydante a été démontrée principalement in vitro pour des taux très élevés de mélatonine, et que son récepteur MT3 a une activité quinone réductase reconnue, aucune étude n'a, pour l'heure, démontré expérimentalement de tels effets chez l'homme.

Les lymphocytes et macrophages, en plus de posséder des récepteurs mélatoninergiques, ont la capacité de produire une très faible quantité de mélatonine. La mélatonine qui a une structure indolique peut également se lier via du calcium aux lymphocytes T (helper et CD4+) ce qui semble entraîner une action immunostimulante par production d'interleukine 1, d'interleukine 2 et interféron γ . Grâce à la modulation des réponses des lymphocytes T, la mélatonine pourrait exercer des effets bénéfiques sur diverses maladies inflammatoires, comme le diabète de type 1, le lupus érythémateux systémique et la sclérose en plaques(125). Ce qui semble être confirmé par des études menées sur des souris présentant artificiellement les mêmes déficits que dans une sclérose en plaque(126). Il s'agit néanmoins de rester prudent quant à l'utilisation de la mélatonine chez des patients souffrant de maladies inflammatoires, c'est pourquoi le Circadin® est contre-indiqué chez de tels patients.

L'action anticancéreuse de la mélatonine est en cours d'étude. On sait que chez les souris pinéactomisées, le taux de mitose des cellules tumorales in vitro est augmenté et également il a été mis en évidence une corrélation significative entre un taux bas de mélatonine plasmatique et les cancers hormono-dépendants comme le cancer du sein, de l'endomètre et de la prostate. Ainsi, sur des études portant sur des infirmières de nuit qui présentent un risque relatif plus élevé (RR 1,6) de développer un cancer du sein que la population générale, le taux plasmatique et urinaire de mélatonine est abaissé ce qui semble s'expliquer par une exposition nocturne à la lumière entraînant un blocage du pic de mélatonine et, comme nous le verrons plus loin, la stimulation de sécrétion d'oestrogène (la mélatonine agit comme un anti-oestrogène). De plus, in vitro, la mélatonine bloque le développement des lignées tumorales du cancer du sein MCF7(127,128).

La mélatonine aurait un rôle oncostatique dont les mécanismes sous-jacents comprennent plusieurs voies moléculaires associées à l'activité antioxydante, la modulation des récepteurs de mélatonine MT1 et MT2, la régulation de l'apoptose, la signalisation pro-survie et le métabolisme tumoral, l'inhibition de l'angiogenèse, l'invasion métastatique et l'inhibition de la sécrétion d'oestrogène(129,130).

La mélatonine a également montré un potentiel d'utilisation comme adjuvant des thérapies contre le cancer, en renforçant les effets thérapeutiques et en réduisant les effets secondaires des chimiothérapies ou des radiations. Lors d'essais cliniques, la mélatonine a démontré sa capacité à améliorer l'effet thérapeutique de divers médicaments anticancéreux et pourrait contribuer à améliorer le sommeil et la qualité de vie des patients atteints de cancer. Dans l'ensemble, l'efficacité et l'innocuité impressionnantes de la mélatonine en font un agent prometteur pour la prévention et le traitement de certains cancers mais qui nécessite d'autres études(129).

2.8.3 Relation avec les autres systèmes endocriniens

La glande pinéale exerce une inhibition sur la régulation de nombreux systèmes endocriniens. Les rats pinéactomisés voient, ainsi, leurs taux d'oestrogènes, de FSH (folliculite stimulating hormone) et de prolactine, augmenter. De même, l'absence d'épiphyse perturbe également les sécrétions des hormones dépendantes de la régulation hypophysaire (corticostéroïdes, hormones thyroïdiennes et parathyroïdiennes)(131).

2.8.3.1 Axe gonadotrope

Rappelons que la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines, à savoir l'hormone lutéinisante ou LH (Luteinizing Hormone) et l'hormone folliculostimulante ou FSH sont sous le contrôle de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) issue de l'hypothalamus.

Chez l'animal, la glande pinéale joue un rôle de régulation négative de la maturation gonadique en permettant de synchroniser l'information de la photopériode à la reproduction saisonnière. Ainsi, il est démontré chez le hamster syrien (modèle expérimental en chronobiologie), que l'exposition à de longues périodes lumineuses permet de conserver une activité de reproduction, alors que sa reproduction est totalement inhibée lors de photopériodes courtes. Cela se traduit par une atrophie gonadique et des taux d'hormones sexuelles et de gonadotrophine faibles. De plus, l'injection de mélatonine à une dose comparable à un pic nocturne de photopériode courte, entraîne une inhibition de la reproduction. Et à l'inverse,

la pinéalectomie de ces rongeurs, provoque le maintien de leur activité sexuelle(132). L'épiphyse, sous influence de la luminosité, permet donc une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. La mélatonine agit au niveau des trois étages de cet axe. En effet, elle est directement anti-oestrogénique, inhibe la sécrétion d'un pic de LH qui permet l'ovulation et intervient également sur l'hypothalamus via un gène Kiss1 en modifiant la sensibilité de la GnRH au rétrocontrôle des hormones hypophysaires. Ainsi, en médecine vétérinaire, il existe des implants contraceptifs à base de mélatonine.

Qu'en est-il pour l'Homme ? Bien que, l'activité sexuelle des êtres humains soit indépendante de son environnement, on note dans les enquêtes d'épidémiologie(133), une tendance à une saisonnalité des naissances avec un pic au printemps (mais actuellement on assiste à une répartition plus uniforme en raison de la planification de naissances). Une étude portée sur des femmes saines tend à montrer que l'administration de mélatonine aurait tendance à diminuer le pic de LH, et l'association mélatonine-progestatif bloque l'ovulation(134). Toutefois la posologie utilisée est de plus de 300 mg ce qui est nettement supérieur aux doses physiologiques diurnes et nocturnes et d'autres études sont nécessaires pour évaluer la prise d'une posologie élevée au long cours.

Chez les hommes, selon des études de 2018 sur l'animal, la mélatonine aurait tendance à améliorer la spermatogénèse et la motilité des spermatozoïdes et d'autre part la sécrétion de testostérone ne semble pas affectée par l'administration de testostérone(135,136).

2.8.3.2 Axe thyroïdienne

La thyroïde est sous l'influence d'une boucle de rétrocontrôle exercée par l'hypophyse par l'intermédiaire de la thyroïdostimuline (TSH) qui est donc un marqueur de l'activité de la thyroïde. Or chez le rat, l'absence de mélatonine (par pinéalectomie ou injection d'anticorps anti-mélatonine) entraîne une augmentation de la sécrétion de TSH et donc de thyroxine. Ainsi, la mélatonine joue un rôle modeste de diminution de la sécrétion des hormones thyroïdiennes et il est par ailleurs déconseillé d'associer la prise de mélatonine et de traitement substitutif thyroïdien(137).

2.8.3.3 Axe corticotrope

Toujours selon un modèle animal, la mélatonine semble exercer une inhibition de cet axe. En effet, la pinéalectomie des souris provoque une hypertrophie surrénalienne avec une augmentation de sécrétion de l'hormone corticotrope (ACTH), du cortisol et de l'aldostérone(138). Chez l'Homme, l'influence de la mélatonine sur la production de corticostéroïdes diffère selon les études et demeure controversée

2.8.3.4 Pancréas

La mélatonine influence la sécrétion d'insuline via ses récepteurs MT1 et MT2 couplés à la protéine G qui sont exprimés dans les cellules β pancréatiques. Les résultats d'une étude de 2015(139), ont démontré que la mélatonine exogène inhibait l'expression de l'ARNm de l'insuline, ce qui provoquerait une baisse de qualité et de quantité d'insuline sécrétée. La mélatonine pourrait donc être impliquée dans la genèse du diabète car une réduction des taux de mélatonine et une corrélation fonctionnelle entre la mélatonine et l'insuline a été observée chez des patients diabétiques. Des études expérimentales ont démontré que la mélatonine induit la production de facteur de croissance de l'insuline et favorise la phosphorylation des récepteurs de l'insuline tyrosine. La perturbation du système chronobiologique qui régit la

sécrétion de mélatonine pourrait induire une intolérance au glucose et une résistance à l'insuline, qui pourraient donc être restaurées par une supplémentation en mélatonine(140).

Chapitre 3 : APPLICATIONS

THÉRAPEUTIQUES DE LA MÉLATONINE

3.1 FORME POSOLOGIQUE LI OU LP ? LÉGISLATION ET RECOMMANDATIONS EN FRANCE

La biodisponibilité de la prise orale de mélatonine à libération immédiate est très variable d'un individu à l'autre du fait d'un premier passage hépatique réduisant considérablement la concentration plasmatique (métabolisme de premier passage estimé à 85%⁽¹⁴¹⁾). Cela explique, entre-autre, pourquoi la HAS conseille de privilégier la forme à libération prolongée en cas de sécrétion endogène de mélatonine diminuée. En avril 2018, l'ANSM et l'ANSE ont rendu un avis encadrant la prescription de mélatonine. Dans ce chapitre, nous allons aborder les différentes présentations de la mélatonine et les recommandations qui encadrent sa prescription, puis nous aborderons secondairement pour chaque pathologie les préconisations du groupe d'expert de la SFRMS (chapitre 4, titre 2 « application thérapeutiques »)

3.1.1 CIRCADIN

Le CIRCADIN® est la seule spécialité pharmaceutique contenant de la mélatonine qui possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis juin 2007 et également une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) depuis juillet 2015. Il s'agit d'un **médicament en comprimé, de classe II, non remboursé, à prise orale, à libération prolongée et contenant 2 mg de mélatonine, devant être prescrit sur une période allant jusqu'à 13 semaines**. Le comprimé doit être avalé entier sans le croquer ni l'écraser. Les indications de ce médicament sont les suivantes :

- « Dans le cadre de son **AMM, chez l'adulte de plus de 55 ans**, en monothérapie, pour le traitement à court terme de **l'insomnie primaire** caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité. La posologie recommandée dans l'autorisation de mise sur le marché est de **2 mg une fois par jour**, pouvant être poursuivie sur une période allant jusqu'à **13 semaines**
- Dans le cadre d'une **RTU**, chez l'enfant d'âge compris entre **6 ans à 18 ans**, pour le **traitement des troubles du sommeil liés à un déficit intellectuel associé à un trouble envahissant du développement, un trouble du spectre autistique ou une maladie neurogénétique**. Sont concernés en particulier le **syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, ou encore la sclérose tubéreuse**. La RTU s'accompagne obligatoirement d'un **suivi des patients** traités dans l'indication considérée. La posologie recommandée est de **4 mg à 6 mg par jour, à administrer 1 à 2 heure avant le coucher**. »⁽¹⁴²⁾

La RTU permet donc une prise en charge par l'assurance maladie dans la limite d'un montant annuel (forfait de 800 euros) pour une posologie recommandée allant de 4 à 6 mg par jour.

La forme posologique à libération prolongée (LP) est à privilégier par rapport à la forme à libération immédiate. En effet, la mélatonine en prise immédiate est métabolisée très rapidement après la prise (demi-vie de 30min), avec une concentration plasmatique qui sera nulle à l'heure physiologique du pic de sécrétion endogène (environ 3h00), tandis que la forme LP va mimer cette sécrétion physiologique. Prise à 21h00, la concentration plasmatique va lentement augmenter et atteindre le pic de concentration vers 1-2h (Tmax de 3h00 et Cmax 1020pg/mL) (141) puis lentement redescendre jusqu'au matin. De plus, on retrouve une importante variabilité interindividuelle de métabolisation de la mélatonine. La mélatonine LI peut-être ainsi très vite consommée chez certains sujets qui ne bénéficieront pas de l'action de régulation et de stabilisation du sommeil de l'hormone.

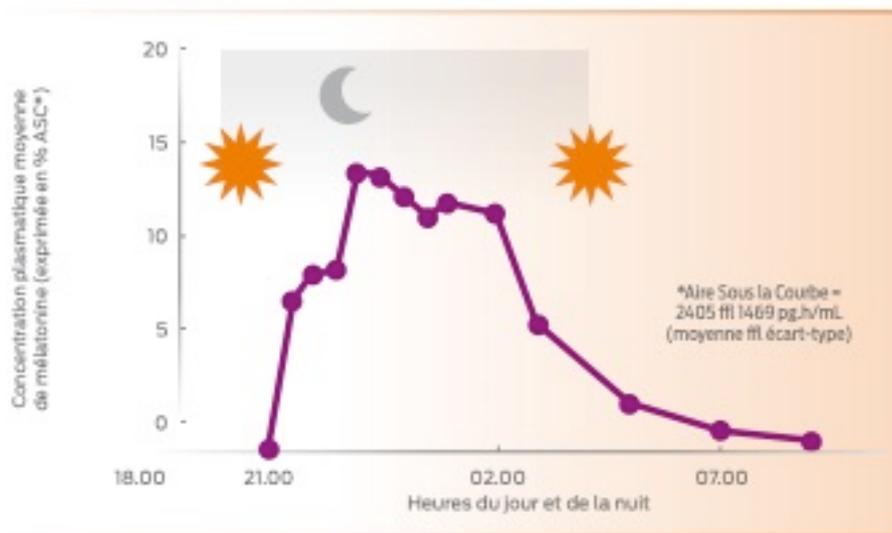


Figure 40 : La mélatonine à libération prolongée mime la sécrétion physiologique de l'hormone(141).

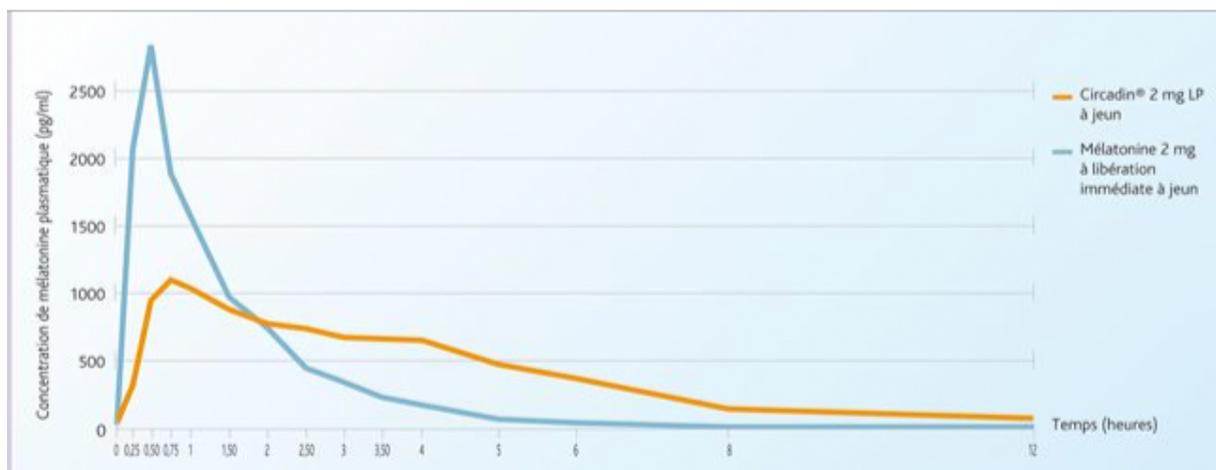


Figure 41 : Comparaison des cinétiques plasmatiques générées par une préparation à libération immédiate ou une préparation à libération contrôlée (Circadin®)(143)

Le CIRCADIN possède une biodisponibilité de 15% qui est fortement influencée par la prise alimentaire. En effet, la prise d'un repas retarde la Tmax (Tmax = 3,0 h versus Tmax = 0,75 h) et diminue la Cmax (Cmax = 1020 versus Cmax = 1176 pg/mL).

Le CIRCADIN est synthétisé chimiquement selon les Bonnes Pratiques de Fabrication et désormais en Europe, la production de mélatonine dite « naturelle » issue de l'extraction de glande pinéale de bovins est strictement interdite en raison du risque d'encéphalopathie spongiforme(144).

Les excipients associés à la mélatonine pour ce médicament sont :

- Copolymère d'ammonio-méthacrylate, type B
- Hydrogénophosphate de calcium dihydraté
- **Lactose** monohydraté
- Silice colloïdale anhydre
- Talc
- Stéarate de magnésium

3.1.2 Préparation magistrale

Des préparations magistrales à base de mélatonine sont couramment prescrites mais doivent être réservées aux patients ne pouvant recevoir la spécialité CIRCADIN. L'ANSM rappelle (article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique) :

- « Qu'une **préparation magistrale ne peut être réalisée qu'en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique autorisée et disponible sur le marché**. Toute préparation magistrale doit faire l'objet d'une prescription médicale préalablement à sa réalisation. La préparation est destinée à un malade déterminé ;
- Qu'une **préparation hospitalière ne peut être réalisée qu'en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible sur le marché** ou adaptée disposant d'une autorisation. **Toute préparation hospitalière** est dispensée sur prescription médicale et **fait l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** ».

L'agence du médicament recommande que « **toute préparation magistrale soit préparée à partir d'un broyat de comprimé de CIRCADIN(142)** »

3.1.3 Complément alimentaire

La mélatonine est disponible en **vente libre, non remboursée**, sous forme de nombreux compléments alimentaires contenant **1mg de mélatonine à libération immédiate**. **L'ANSE déconseille formellement l'utilisation et la prescription de ces préparations** dont le contrôle qualité n'est pas soumis aux mêmes exigences que pour les autres formes posologiques. Et de plus, les experts de l'ANSES recommandent d'utiliser des formulations simples de mélatonine car l'association à d'autres compléments alimentaires, augmentent fortement le risque d'interaction et les études de nutrivigilance n'ont pu recueillir suffisamment de données pour chaque préparation. Enfin, **aucune étude n'a démontré l'efficacité des formes LI des compléments alimentaires dans le traitement de l'insomnie(5)**.



Figure 42 : Exemples de compléments alimentaires contenant de la mélatonine(143)

3.2 APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

3.2.1 Troubles du rythme veille-sommeil

L'effet chronobiologique de la mélatonine a un intérêt majeur dans la prise en charge de ces troubles.

3.2.1.1 Syndrome de retard de phase

Rappelons que le syndrome de retard de phase n'est pas une insomnie vraie puisque la durée de sommeil est conservée mais que l'heure d'endormissement et de réveil est différée. Ce sont les adolescents qui souffrent principalement de ce mal, notamment en lien avec l'usage d'écran numérique à l'heure de l'endormissement (cf. chapitre I et II). Or nous avons vu précédemment dans le chapitre II ; 8, que la prise de mélatonine exogène modifiait la biosynthèse de la mélatonine endogène. Ainsi, si la mélatonine est prise après 15h00, cela induit un pic de sécrétion de mélatonine plus précoce et donc une avance de phase. On peut utiliser, dans ce cas, de la mélatonine à libération immédiate qui aura un effet sur la latence d'endormissement. **La conférence de consensus de 2017 sur la mélatonine, publiée par la SFRMS, conseille de débiter par 1mg de mélatonine LI, 6 heures avant le coucher dans le but d'utiliser les propriétés chronobiologiques de l'hormone. En cas d'échec, il est recommandé d'administrer 2 à 5 mg de mélatonine LI avant le coucher de manière à associer**

l'effet soporifique. Le traitement est prescrit pour une durée de 4 à 6 semaines puis doit être réévalué et un contrôle annuel est nécessaire. Le traitement est systématiquement associé à des mesures d'hygiène(5). Ces recommandations reposent sur notamment 4 études randomisées contrôlées versus placebo. Dans ces études, les chercheurs utilisent des conditions spécifiques afin de limiter les paramètres qui modifient la sécrétion de la mélatonine. Ainsi, tous les sujets ont été exposés à la même lumière à savoir moins de 50 lux, c'est la *Dim Light Melatonin Onset* (DLMO) (sensibilité non visuelle à la lumière), la posture est contrôlée, l'activité physique est contrôlée, les cycles veilles/sommeil sont contrôlés les jours précédents et la prise de substances modifiant la sécrétion de mélatonine est proscrite (café, AINS, β bloquants).

Tableau 1 : Synthèse des études cliniques publiées évaluant l'efficacité de la mélatonine versus placebo dans le syndrome de retard de phase

Étude	Patients	Méthodologie/Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité (ITT)
Dalitz ¹⁸ (1991)	Syndrome retard de phase (international classification of Sleep disorders 1990) n=8 patients	R, DA, CO, 2 jours à 22 h - Mélatonine 5 mg/j - placebo	Agenda du sommeil Polysomnographie	Début d'endormissement et réveils avancés de 82 min et 117 min Durée totale de sommeil diminué de 34 min
Nagtegaal JE ¹⁹ (1998)	Syndrome retard de phase (international classification of Sleep disorders 1990) n=30 patients 25 analysés - 3 arrêts de traitement - 2 exclusions (non observ.) Age moyen : 37	R, DA, CO, 2 semaines + 2 semaines en ouvert 5h avant DLMO - Mélatonine 5 mg/j - placebo	Polysomnographie n=22 Actigraphie n=13 Mélatonine plasmatique 24 h	Diminution du délai de latence : 25,3 vs 15,3 min Début d'endormissement avancé: 00h03 vs 00h41 DLMO décalé de 1h30 en moy.
Kayumov L ²⁰ (2001)	Syndrome retard de phase (international classification of Sleep disorders 1990) n=22 patients 20 analysés, Age moyen : 34	R, DA, CO, 4 semaines Entre 19h et 21h - Mélatonine 5 mg/j - placebo	Polysomnographie Dosage sulfatoxymélatonine urines	Latence d'endormissement diminué: 20,2 min vs 58,9 min Durée totale de sommeil : 404 vs 382 min
Munday K ²¹ (2005)	Syndrome retard de phase (international classification of Sleep disorders 1990) n=22 patients 13 analysés Age moyen : 28	R, DA, PG, 4 semaines 1,5 à 6,5h avant DLMO - Mélatonine 0,3 à 3 mg - placebo	Agenda sommeil Actigraphie DLMO	Délai d'endormissement avant-après traitement : ns Durée totale de sommeil avant-après traitement : ns DLMO : variation avant-après traitement : PL -0,33, mélatonine +1,75

R : randomisé, DA : double-aveugle, CO : croisé, GP : groupes parallèles, DLMO : dim-light melatonin onset
American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual (2nd ed). Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

Figure 43 : Tableau récapitulatif des études menées sur la prise en charge du syndrome de retard de phase par la mélatonine(145)(146–148)

Ces études mettent en évidence des latences d'endormissement diminuées. Une autre étude, confirme les résultats précédemment obtenus mais la puissance de l'essai est faible avec un nombre de sujets limité à 6(149). Toutefois, la littérature confirme l'intérêt de la mélatonine dans la prise en charge du syndrome de retard de phase. A l'heure actuelle, il n'y a pas d'AMM pour cette indication.

3.2.1.2 Syndrome d'avance de phase

L'utilisation de la mélatonine dans la prise en charge du syndrome d'avance de phase est beaucoup moins étudiée du fait de la rareté de ce syndrome. Selon le dr Claustrat, l'utilisation théorique de mélatonine le matin (avant 15h00), tout comme la luminothérapie vespérale entraînent un retard de phase (cf chapitre chronobiologie) mais aucune étude n'a pu valider l'application thérapeutique(82).

3.2.1.3 Syndrome de libre-cours ou syndrome hypernyctéméral chez les Aveugles

La cécité entraîne la disparition de l'ajustement de l'horloge biologique par entraînement de la lumière qui n'est plus perçue par les noyaux suprachiasmatiques. Les patients aveugles sont alors souvent à risque de présenter un syndrome de libre-cours de plus de 24 heures qui se caractérise par des horaires d'endormissement variables, entraînant une désadaptation sociale. Plusieurs études(150–153) ont évalué l'administration de mélatonine seule ou versus placebo, à des non-voyants en libre-cours. La mélatonine était à libération immédiate, avec des doses allant de 0,5 à 10mg/jour. Elles ont objectivé une resynchronisation des horaires sur 24h, une amélioration de la durée du sommeil et une diminution du nombre et de la durée des siestes chez un nombre significatif de sujets. **La mélatonine constitue un intérêt majeur pour ces patients et la conférence de consensus du SFRMS de Marseille 2017 recommande son utilisation thérapeutique d'autant qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique efficace et sans effets indésirables.**

3.2.1.4 Travail posté

Actuellement, le travail posté concerne 15 à 20 % des travailleurs des pays industrialisés(154) et 5 à 10% d'entre eux présentent des troubles du sommeil(155). La perturbation de l'horloge biologique favorise l'émergence de pathologies comme le diabète, les maladies cardiovasculaires ou encore le cancer du sein. Plusieurs études ont mis en évidence une modification de la sécrétion endogène de la mélatonine, notamment une étude de 2012(156) qui a inclus 254 travailleurs de jour et 87 travailleurs de nuit qui ont été suivis pendant 322 jours de travail et 301 jours de congé. Quatre prélèvements salivaires étaient effectués par jour pour analyser la concentration de mélatonine. Les jours ouvrables, les travailleurs de nuit présentaient des concentrations de mélatonine salivaire de 15 % inférieures à celles des travailleurs de jour et pendant la nuit, l'exposition à la lumière a entraîné une suppression de la mélatonine d'environ 6 %. Pendant les jours de repos, aucune différence dans les concentrations de mélatonine entre les travailleurs de jour et de nuit, n'a été observée.

Les recherches du Dr Arendt(157–159), Zack(160) ou celles de Smith(161) ont révélé que l'administration de mélatonine chez les travailleurs postés avait une faible efficacité pour permettre l'ajustement de l'horloge interne. En effet, le paramètre indispensable à contrôler reste l'alternance lumière/obscurité. L'exposition à la lumière vive du matin est un frein puissant à l'adaptation du rythme des travailleurs lors du retour au domicile. Il est donc fortement recommandé de porter des lunettes de soleil puissantes et couvrantes avant de sortir du lieu de travail et pendant tout le trajet de retour au domicile. De plus, même si la lumière artificielle a moins d'impact que la lumière naturelle, l'exposition à plus de 4000 lux pendant plus de deux heures risque de perturber le rythme biologique et il est donc nécessaire de se prémunir de telle exposition si le travailleur alterne les jours et les nuits de travail. Par opposition un travailleur de nuit permanent doit favoriser l'exposition lumineuse de nuit et se protéger de celle du jour.

A l'heure actuelle, on peut proposer éventuellement aux travailleurs postés, en plus des recommandations essentielles sur l'exposition lumineuse, la prise de 0,5 à 3mg de mélatonine 1 à 2 heures avant le coucher, les jours de repos de manière à favoriser la resynchronisation. La SFRMS privilégie la luminothérapie à l'administration de mélatonine.

3.2.1.5 Syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires - Jet lag

Le bénéfice de la mélatonine pour prévenir et diminuer les symptômes du décalage horaire est discuté dans la littérature. Certaines recherches mettent, prudemment, en évidence un intérêt modeste de ce traitement, sans pour autant nier l'effet placebo (jusqu'à 30%) en raison du caractère subjectif des troubles du jet-lag(162,162–166). Une méta-analyse de 2006(167) présentant les résultats de 17 essais randomisés, a conclu que la mélatonine n'avait aucun effet sur l'amélioration de la latence d'endormissement chez les sujets soumis à une restriction d'horaire par franchissement de fuseaux horaires. Ainsi, une étude randomisée, en double insu versus placebo, sur 285 médecins soumis à un vol transmériidiens (Oslo vers New-York), montre que la mélatonine apporte une amélioration les 5 jours suivant le voyage mais la différence par rapport au groupe témoin, n'est pas significative(168). Toutefois, Les détracteurs de cette étude et de la méta-analyse précédente critiquent la méthode et l'absence d'incorporation d'études positives. Une autre méta-analyse de 2015 portant sur 11 essais, conclut que la mélatonine diminue « probablement » ces troubles tout en préservant le patient d'effets indésirables(169). Propos confirmés par une autre revue de la littérature de 2016(170). L'administration de la mélatonine, les jours précédents le voyage, pour prévenir le jet-lag syndrom, est même jugée inutile lors des voyages vers l'Est(171).

En pratique(82), l'utilisation de la mélatonine (de 2-3mg en LI) pour prévenir le Jet-lag lors d'un vol transmériidiens dépend de la direction du vol. Lors d'un vol vers l'Est, le voyageur présente un retard de phase avec des difficultés pour s'endormir et se réveiller. A l'inverse, lors d'un vol vers l'Ouest le voyageur présente une avance de phase avec une somnolence vespérale et un réveil précoce.

Lors d'un voyage vers l'Est, l'objectif est donc de favoriser une avance de phase. Le voyageur peut prendre une prémédication de mélatonine les jours précédant le départ, dont l'heure de prise sera fonction du nombre de fuseaux horaires traversés. On calcule ainsi, 22h00 (correspondant au début de la sécrétion physiologique de mélatonine) moins le nombre de fuseaux horaires traversés pour déterminer l'horaire de prise pour la présynchronisation. Par exemple, pour un vol New-York/ Paris, il y a 5 fuseaux horaires de différence (UTC-4 à NY et UTC + 1 à Paris) donc les prises avant le départ seront à 17h00 heure locale à Paris puis une prise vers 22h00 (heure locale à NY) pendant 4 à 5 jours.

Lors d'un voyage vers l'Ouest, on souhaite favoriser un retard de phase. La prémédication n'a pas d'intérêt, le voyageur prendra de la mélatonine classiquement 1-2h avant le coucher et doit surtout lutter contre son envi de dormir vespéral et bien s'exposer à la lumière du matin.

La SFRMS propose avant tout de respecter les règles d'hygiène du sommeil pour favoriser la synchronisation de l'horloge biologique, l'administration de mélatonine peut être envisagée mais n'est pas conseillée en systématique.

3.2.2 Insomnie primaire chez les Sujets âgés de plus de 55ans

Les sujets âgés se plaignent souvent d'avoir un sommeil non réparateur, entrecoupés de réveils nocturnes itératifs et associés à un réveil matinal trop précoce (avance de phase) et parfois de retard d'endormissement. Il est associé à ses insomnies des répercussions diurnes avec une somnolence voir des siestes prolongées, une asthénie et parfois des troubles de l'humeur. Ces symptômes sont confirmés par la polysomnographie et par la mesure de l'index

d'efficacité du sommeil qui est le rapport entre la durée totale de sommeil et le temps passé au lit(172). Cette modification du sommeil avec l'âge se traduit par diminution progressive, dès la quarantaine, du stade N3 (sommeil lent profond). En revanche le stade de sommeil paradoxal reste stable mais, comme vu précédemment, sa répartition est modifiée avec une survenue de ce stade plus précoce et une diminution en fin de nuit. Et de plus, il y a une plus grande propension de stade N1 et N2(173). On explique ce phénomène par une modification du processus homéostatique mais également par une détérioration du processus circadien qui ne joue plus son rôle d'ajustement à l'environnement(174)(175) et par la diminution physiologique de la mélatonine avec l'âge (cf chapitre II)(176).

L'intérêt de la mélatonine dans la prise en charge des insomnies primaires chez le sujet de plus de 55ans, a été mise en évidence au travers de plusieurs études. Ainsi les premières études reposent sur l'administration de mélatonine à libération immédiate, avec en 1995, l'équipe du dr Wurtman qui démontre que 3 jours de mélatonine diminue la latence d'endormissement chez des sujets compris entre 51 et 78 ans(177). En 1996, il est démontré que la prise de 2mg de mélatonine chez 26 sujets âgés insomniaques et déficitants en mélatonine pendant 2 mois, améliore leur sommeil alors que l'arrêt du traitement provoque la réapparition des troubles(178). En 2004, une étude menée sur 372 patients de plus de 55ans qui présentent un déficit avéré en mélatonine (contrôlés par dosage du métabolite urinaire de la mélatonine) versus sujets sains, montre que les troubles du sommeil de cette population est bien en lien avec un déficit en mélatonine et que l'administration de mélatonine LI à forte dose, pour pallier la métabolisation hépatique rapide, améliore la qualité du sommeil(176). En 2007, deux études vont mettre en évidence l'intérêt de la prise de mélatonine à LP (CIRCADIN) pour traiter l'insomnie primaire du sujet de plus de 55 ans, ce qui va aboutir à l'AMM de ce produit. L'équipe du Dr Wade démontre dans un essai comprenant 354 sujets que la prise de ce traitement, pendant 3 semaines, améliore la qualité du sommeil et la vigilance matinale(116). Le Dr Lemoine, présente dans un essai de 170 patients des résultats significativement favorable avec diminution de la latence d'endormissement, une amélioration de la qualité de vie et l'absence de symptômes de sevrage ou d'insomnie de rebond à l'arrêt du traitement(11). Enfin les études de Luthringer de 2009(118) et celle de 2018 du Dr Claustrat et Quera-Salva(119) confirment les résultats des précédentes études et témoignent d'un meilleur service rendu si la forme à libération prolongée, qui mime la sécrétion physiologique de la sécrétion de mélatonine, est privilégiée. Par ailleurs, il est recommandé d'associer la prise de mélatonine à une luminothérapie matinale qui ne peut qu'améliorer les troubles de retard de phase(55).

3.2.3 Troubles neurologiques :

L'intérêt de la mélatonine dans la prise en charge des troubles du sommeil en lien avec une pathologie neurologique a été largement étudié depuis une dizaine d'années. Pour certains auteurs la mélatonine apporterait aussi des bénéfices secondaires sur les troubles liés à la pathologie, la qualité de vie ou l'état de vigilance diurne des patients. Toutefois ces affirmations sont encore très discutées ou parfois qualifiées d'accessoire.

3.2.3.1 Démence

Selon le Dr Marie-Françoise Vecchierini,(179) « *les troubles du sommeil dans les démences ont surtout été étudiés dans la maladie d'Alzheimer (MA). Ils ont été observés chez 25 à 35 % des*

malades. Ce sont des troubles subjectifs et objectifs, caractérisés par des éveils nocturnes prolongés qui aboutissent à une fragmentation du sommeil avec diminution, voire disparition, du sommeil lent profond et modifications du sommeil paradoxal. Ces troubles nocturnes s'accompagnent de somnolence diurne et de troubles comportementaux tel le syndrome crépusculaire et les déambulations nocturnes. Le rythme repos/activité, témoin du rythme veille/sommeil, se détériore parallèlement à la sévérité de la MA et est associé à un retard de phase du rythme de la température dont l'importance serait parallèle à la sévérité du syndrome crépusculaire. Ces troubles sont souvent la cause de la mise en institution du sujet. Ils sont dus au processus de la maladie elle-même (lésions des voies cholinergiques et du pacemaker circadien), aux nombreuses pathologies associées et à leurs thérapeutiques, ainsi qu'à des facteurs environnementaux particulièrement importants en institution. » Une méta-analyse(180) sur le traitement par mélatonine des troubles du sommeil chez les patients déments, réalisée en 2015, incluant 7 études, révèle que les participants traités voient une augmentation de leur durée de sommeil total, une amélioration de la qualité du sommeil, et une diminution modérée de l'agitation nocturne. En revanche, les troubles cognitifs n'ont pas été améliorés significativement et aucun évènement grave n'a été rapporté. Une autre méta-analyse(181) sur des patients Alzheimer réalisée en 2017 incluant exclusivement des études randomisées contrôlées versus placebo conclut que la mélatonine semble efficace dans la prise en charges de ces patients. Toutefois le rapport de 2009 de la HAS ne recommande pas l'utilisation de mélatonine dans cette indication car deux études, plus anciennes, de 2002 et 2003(182)(183) ne corroborent pas les précédents résultats. De plus, une autre étude en double aveugle versus placebo sur l'effet de la mélatonine seule, et couplée à la luminothérapie matinale, a été réalisée sur des sujets âgés déments. Les auteurs ont retrouvé des effets négatifs à type de majoration de l'agitation sur certains sujets du groupe recevant uniquement la mélatonine (2,5mg/j). Ils conseillent pour cette population d'associer la prise de mélatonine à une exposition lumineuse matinale(184) **La SFRMS a proposé oralement lors du congrès de Lille 2018, en alternative aux hypnotiques, de prescrire 2-4mg de mélatonine LI ou LP pour une durée de 2 semaines à 2ans (avec réévaluation), et d'associer idéalement une luminothérapie matinale et une activité physique diurne.**

3.2.3.2 Maladie de Parkinson

Les démences parkinsoniennes et les démences à corps de Lewy ont des troubles du sommeil encore plus sévères que ceux de la MA et sont précédées ou accompagnées de troubles moteurs au cours du sommeil paradoxal, ce qui donne lieu à des mouvements involontaires intenses et parfois violents. Ces parasomnies sont appelées troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP). Une étude de 2007 a évalué la prise de 3mg de mélatonine pendant 4 semaines et note une amélioration des paramètres subjectifs du sommeil mais l'absence d'amélioration des réveils nocturnes et de l'efficacité du sommeil(185)). Une autre étude en double aveugle contrôlée versus placebo a évalué l'efficacité de 5mg de mélatonine pendant 2 semaines. Le traitement a permis une amélioration de la quantité de sommeil, des réveils nocturnes et des siestes diurnes et une diminution de l'activité motrice et onirique(186) **La SFRMS recommande l'emploi de 3mg de mélatonine LI, 30 minutes avant le coucher pendant 4 semaines et à utiliser au long cours si besoin.**

3.2.3.3 Déficience mentale

En 2013, le réseau LUCIOLE coordonnée par le Dr Franco et Chazaud, a étudié l'efficacité de la mélatonine sur les patients atteints d'un handicap mental sévère. Après 1 à 3 mois de mélatonine (préparation magistrale et Circadin), il a été constaté une « réduction significative au seuil de 1% de la fréquence des troubles suivant : difficulté d'endormissement, difficulté à se rendormir la nuit après un réveil, éveil prolongé la nuit, réveil le matin fatigué, éveils fréquents et/ou prolongés la nuit. La durée totale du sommeil a été augmentée significativement notamment chez les patients de moins de 6 ans. Les effets indésirables sont rares et non graves(187).

3.2.3.4 Lésion cérébrale traumatique et lésion de la glande pinéale (tumeurs, pinéalectomie)

Les données existantes sur l'effet de la mélatonine chez les patients présentant ces lésions n'ont pas montré d'intérêt thérapeutique(188)

3.2.3.5 Epilepsie et Migraine

Les patients atteints de grand mal présentent un taux de mélatonine plus faible que dans la population générale(189) Des études ont été réalisées sur l'intérêt thérapeutique de la mélatonine dans la réduction du nombre et de l'intensité des crises. Une méta-analyse de 2016 a été réalisée par le département neurologique de l'université de Vérone, portant sur six publications dont quatre études randomisées, en double insu, croisées et contrôlées par placebo et deux études randomisées, à double insu, parallèles et contrôlées par placebo(190). Les études incluses sur le sujet ont été jugées de mauvaise qualité et aucune conclusion ne peut-être tirée. Les auteurs de l'étude rapportent toutefois qu'il n'y a pas eu d'amélioration des symptômes présentés par les patients des études. Une autre revue de la littérature portant sur 26 articles publiés entre 1990 et 2012, montre que 7 études en double aveugle versus placebo, révèlent que la mélatonine réduisait la fréquence des crises(191). A l'heure actuelle, d'autres recherches sont nécessaires afin d'étayer ces résultats. **L'ANSES et La SFRMS recommandent de rester prudent dans la prescription de mélatonine dans cette indication.**

Vis-à-vis de la migraine, une étude de 2016, randomisée, en double insu, et contrôlée versus placebo a été menée sur l'efficacité et la tolérance de la mélatonine versus amitriptyline pour la prise en charge préventive des migraines. La mélatonine 3 mg est meilleure que le placebo pour la prévention de la migraine, plus tolérable que l'amitriptyline et aussi efficace que l'amitriptyline 25 mg(192). **La SFRMS ne recommande pas, pour l'instant, l'utilisation de mélatonine pour cette maladie.**

3.2.4 Troubles de l'humeur saisonnière et troubles schizophréniques

La SFRMS a indiqué que la mélatonine LI ou LP pouvait-être utile dans l'insomnie comorbide des dépressions saisonnières et des troubles schizophréniques. Cependant les différents

essais ne s'accordent pas sur l'efficacité de la mélatonine dans ces pathologies. En effet, une méta-analyse, incluant 10 études portant sur 486 patients soumis à des doses allant de 0,5 à 6mg de mélatonine pendant 2 semaines à 4ans, a conclu que la mélatonine ne présenter pas d'effet significatif. Aucun effet indésirable grave n'avait été signalé. Bien que certaines études aient été positives, **il n'y avait aucune preuve claire d'un effet thérapeutique ou prophylactique de la mélatonine contre la dépression ou les symptômes dépressifs**, ni pour la recherche future ni pour la conception des essais cliniques(193).

3.2.5 Applications pédiatriques

3.2.5.1 Insomnie de l'enfant et de l'adolescent

En 2009, 15 à 20% des enfants et adolescents des pays industrialisés, évoquent des difficultés à s'endormir ou à maintenir le sommeil(194). Ces troubles du sommeil peuvent provoquer des dépressions, des difficultés d'apprentissage et de mauvaise performance scolaire(195). Ils sont favorisés par l'exposition aux médias électroniques et au spectre bleu des lumières des écrans, qui précède l'heure du coucher(196)(197). Selon la classification internationale des troubles du sommeil-2, la population pédiatrique présente deux types d'insomnie principale : le syndrome de retard de phase et les insomnies comportementales de l'enfance qui sont liées soit à l'attitude des parents (absence de cadre et de respect des règles d'hygiène du sommeil) soit à l'attitude des enfants (refus de se coucher). D'après une étude de l'université de Washington de 2008, la mélatonine est considérée comme le traitement le plus sécuritaire et efficace pour l'usage pédiatrique(198). Une étude randomisée et contrôlée a évalué la plus petite dose de mélatonine efficace. Elle a conclu qu'une dose de 0,05mg/kg, une à deux heures avant le coucher était suffisante(199). De plus la même équipe de recherche a évalué la toxicité à long terme de la mélatonine. Sur une utilisation de 3,1 ans, les auteurs n'ont pas identifié de problème de qualité du sommeil, de troubles du développement pubertaire ni mental(200). Une étude de cohorte de 2018 pratiquée pendant plus de 10ans n'a pas retrouvé d'incidents du développement et a également conclu qu'un sommeil normal était maintenu après l'arrêt du traitement(201). L'efficacité de la mélatonine à usage pédiatrique a été évaluée dans de nombreuses études randomisées, en double aveugle et versus placebo. Ces essais ont conclu que la mélatonine améliorait l'endormissement et la durée du sommeil et également les troubles diurnes consécutifs à l'insomnie(202–204)). **La SFRMS recommande(205) de ne pas « débiter la mélatonine avant l'âge de 1an, et doit être utilisé avec précaution avant 2ans.** La mélatonine n'a pas d'indication dans l'insomnie transitoire ». **En première intention, il est nécessaire de débiter par l'application des règles d'hygiène du sommeil et seulement en cas d'insomnie chronique rebelle avec répercussion diurne, la mélatonine LI à 1mg, 1 heure avant le coucher peut être prescrite. En absence d'efficacité après 4semaines de traitement, la posologie peut être majorée à 3mg et/ou avancer la phase par l'utilisation de 0,5mg, 4heures avant le coucher.** Pour les adolescents la posologie peut être augmentée jusqu'à 5mg. En cas de persistance de réveils nocturnes, l'utilisation de la forme LP, Circadin® 2mg, est préconisée. Le traitement doit systématiquement être arrêté au 3^{ème} mois d'utilisation de manière progressive même s'il n'existe pas d'effet rebond. En cas de récurrence des troubles, la mélatonine peut être prescrite au long cours avec une réévaluation annuelle.

3.2.5.2 TDAH (Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité)

La population pédiatrique atteint d'un TDAH, présente très souvent des troubles du sommeil, d'autant que les traitements du TDAH qui sont des psycho-stimulants, favorisent ces insomnies. Une étude(206) transversale et double insu a évalué l'efficacité des règles d'hygiène du sommeil et de 5mg de mélatonine sur un groupe de 27 enfants de 6 à 14ans. L'endormissement était amélioré par les règles d'hygiène et les enfants réfractaires à ces règles voyaient le délai d'endormissement reculer en moyenne de 60 minutes sous mélatonine. Une autre étude(207) a évalué l'effet de la mélatonine sur 105 enfants de 6 à 12ans ayant un TDAH. Le sommeil survenait 44 minutes plus tôt chez le groupe sous mélatonine versus placebo. La durée totale du sommeil était aussi augmentée. Enfin, une étude de cohorte(208) menée pendant en moyenne 3,7 ans sur des enfants avec TDAH n'a pas relevé de problème d'innocuité sur cette population.

La SFRMS recommande l'utilisation de la mélatonine LI de 1 à 3mg, 1 heure avant le coucher.

3.2.5.3 Trouble du spectre autistique (TSA) et troubles neurogénétiques

Rappelons brièvement dans un premier temps les caractéristiques des troubles autistiques ou Troubles Envahissants du Développement (TED). La CIM-10 a définie 8 catégories de TED.

Catégories de TED (F84) identifiées dans la CIM-10	
F84.0	Autisme infantile
F84.1	Autisme atypique (en raison de l'âge de survenue, de la symptomatologie, ou des deux ensemble)
F84.2	Syndrome de Rett
F84.3	Autre trouble désintégratif de l'enfance
F84.4	Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés
F84.5	Syndrome d'Asperger
F84.8	Autres troubles envahissants du développement
F84.9	Trouble envahissant du développement, sans précision

Figure 44 : catégories des TED(209)

- L'autisme Infantile est un trouble envahissant du développement qui apparaît avant trois ans ; il altère le domaine de la communication, des interactions sociales et le domaine du comportement, des activités et des intérêts, prenant un caractère restreint, répétitif et stéréotypé ;
- L'autisme atypique se distingue de l'autisme infantile par l'âge de survenue plus tardif ou par la symptomatologie incomplète ou par les deux ensembles.

- Le syndrome de Rett est une maladie génétique se caractérisant par un trouble grave et global du système nerveux central, survenant chez les filles. Il provoque un polyhandicap avec une déficience intellectuelle et une infirmité motrice souvent sévères.
- Autre trouble désintégratif de l'enfance est un trouble caractérisé par un développement normal jusqu'à deux ans, suivi d'une perte des acquisitions, associée à des anomalies qualitatives de fonctionnement social.
- Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés : il s'agit d'une hyperactivité motrice sévère associée à un retard mental, un comportement et des activités répétitives et stéréotypées, sans altération sociale de type autistique ;
- Syndrome d'Asperger : ce TED est marqué par l'absence de retard du développement cognitif et du langage, avec atteinte du fonctionnement social du comportement et des activités comme dans l'autisme typique.
- Autres troubles envahissants du développement.
- Trouble envahissant du développement, sans précision (catégorie diagnostique résiduelle pour des troubles évoquant cliniquement un TED, mais pour lesquels on manque d'information).

La mélatonine peut également être employée dans l'insomnie des troubles autistique de l'enfant. En effet, 67% des enfants autistes présentent des troubles du sommeil. Plusieurs études ont démontré, de manière significative, l'efficacité de la mélatonine pour la prise en charge des insomnies de cette population(210–213). Notons en particulier, l'étude ouverte de Garstang(212) de 2006, effectuée sur 107 enfants de 2 à 18ans, ayant un TSA et dont l'évaluation de la mélatonine sur le sommeil était réalisée par un questionnaire auprès des parents. Les résultats de l'enquête indiquent que 25 % des enfants présenter une régression complète des troubles du sommeil, 60% des autres enfants avaient un sommeil amélioré, 6% des enfants avait eu une amélioration initiale sous traitement mais les troubles réapparaissaient au bout de 3 à 12 mois malgré les augmentations de posologie, 14 % des enfants n'avaient pas d'amélioration de leur sommeil et 1% des enfants voyaient leurs troubles se majorer sous traitement. Une méta-analyse a été rédigée par l'équipe du Dr Rossignol de l'université de Melbourne, incluant 9 études évaluant l'efficacité de la mélatonine sur les troubles du spectre autistique (TSA), y compris le trouble autistique, le syndrome d'Asperger, le syndrome de Rett et les troubles envahissants du développement. Les auteurs concluent que l'administration de mélatonine dans les TSA est associée à une amélioration des paramètres du sommeil, à un meilleur comportement diurne et à des effets secondaires minimes(214). La société Britannique de psychopharmacologie a coordonné un groupe d'expert qui ont conclu que la mélatonine présente un intérêt dans le traitement de l'insomnie chez les patients TSA et préconise son utilisation(215).

Enfin, d'autres recherches ont évalué l'efficacité de la mélatonine dans les troubles neurodéveloppementaux comme le syndrome d'Angelman(216), le syndrome de Rett(217) et le syndrome Smith-Magenis(218,219) L'étude de l'équipe du Dr De Leersnyder a démontré l'efficacité de la mélatonine à libération prolongée dans ce type de pathologie. Ainsi, après 3mois de mélatonine à LP, à des doses de 4 à 6mg, la latence d'endormissement avait chuté de 44%, la durée totale du sommeil avait augmenté de 10,1 % et l'éveil nocturne avait diminué de 75% ! (220) D'autres études corroborent ces résultats et privilégient l'utilisation de la forme à libération prolongée pour améliorer la latence d'endormissement et le maintien du sommeil(221,222)

Selon des données récentes la mélatonine pourrait également être utile pour traiter les troubles du sommeil des enfants atteints d'épilepsie(223), toutefois d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

La SFRMS propose l'utilisation de mélatonine LI ou LP (mais en privilégiant la forme LP en cas de réveils nocturnes) pour la prise en charge des insomnies TSA et des troubles du développement. La HAS a également accordé une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) au CIRCADIN, pour les enfants de 6 à 18ans présentant un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse ou des troubles du spectre autistique.

3.3 EFFETS INDESIRABLES DE LA MÉLATONINE

« L'Anses a procédé à une analyse des 90 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la prise de compléments alimentaires contenant de la mélatonine reçues depuis la création du dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'en mai 2017. Cette analyse a été complétée par l'étude des données bibliographiques, permettant à l'Anses d'identifier les risques associés à leur utilisation »(224). Parmi les 90 déclarations d'effets indésirables recueillies, 19 sont suffisamment documentés et ont fait l'objet d'une enquête d'imputabilité, et 11 d'entre eux sont vraisemblablement imputables à la mélatonine. Ce très faible nombre de cas rapportés est rassurant par rapport aux 1,4 millions de boîtes de préparation à base de mélatonine consommés en France chaque année. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les EI attendus par la monographie du CIRCADIN et sont en accords avec ceux relevés dans la littérature internationale. Ces EI sont variables et hétérogènes et sont en lien avec la capacité de diffusion de la mélatonine et la répartition ubiquitaire des récepteurs mélatoninergiques. **L'ensemble de la littérature s'accorde pour signifier que la mélatonine présente un risque d'effets indésirables rares et non graves et sont largement inférieurs aux risques des benzodiazépines et hypnotiques.**

Par ordre décroissant de fréquence, les effets indésirables retrouvés sont :

- Des symptômes généraux

Trois méta-analyses ont été réalisées par Buscemi, en 2005(225), 2006(226) et 2007(227) afin d'étudier la sécurité de la mélatonine. Les effets indésirables les plus souvent rapportés, au travers des dizaines d'études analysées, sont des **céphalées, des vertiges et des nausées** mais il n'existe pas de différences significatives avec les groupes témoins recevant un placebo. Une étude randomisée, en double aveugle versus placebo, évaluant la toxicité de la mélatonine, pendant 28 jours, sur 30 volontaires, à la posologie de 10mg/jour a recueilli 47% de plaintes de maux de tête dans le groupe mélatonine contre 30% dans le groupe témoin, ce qui en fait une différence non significative(228). D'autres recherches ont évalué l'efficacité et la sécurité de la mélatonine et n'ont recueilli d'EI graves en dehors de symptômes généraux (180,202,208,229,230)

Des cas de **somnolence** ont été également souvent identifiés que cela soit chez les femmes en rémission d'un cancer du sein(231), les enfants migraineux(232) ou chez l'adulte (cf études précédentes). Des études ont objectivé cette somnolence(233) et étudié l'impact sur la conduite(234) mais aucune différence significative n'a été identifié même si les auteurs recommandent de rester vigilant en raison de possibles interactions médicamenteuses qui pourraient potentialiser l'effet de la mélatonine. Il est mentionné dans la monographie du

CIRCADIN du Vidal 2017 qu'il peut « *entraîner une somnolence. Ce médicament doit donc être utilisé avec prudence si les effets de cette somnolence sont susceptibles de poser un problème de sécurité* ». Le CIRCADIN est donc classé Niveau 1 vis-à-vis des risques pour la conduite automobile.

- Des symptômes gastroentérologiques

Les troubles gastro-intestinaux sont fréquemment rapportés selon le Dr Claustrat(109). Cela semble s'expliquer par la présence importante de récepteurs mélatoninergiques au sein du tractus digestif. Les patients des différentes études précédemment cités, se sont plaints de **douleurs abdominales non compliquées et de vomissement** mais comme pour les céphalées il n'y avait pas de différence significative avec le groupe témoin ayant reçu le placebo.

- Des troubles neurologiques

Comme nous l'avons déjà abordé, la littérature ne s'accorde pas sur l'effet de la mélatonine sur l'épilepsie et les migraines. Certaines études ont publié des cas de convulsions légères survenues après l'administration de mélatonine(202,235) mais d'autres évoquent l'effet anticonvulsivant de la molécule(191). A l'heure actuelle et en attente de publications récentes, l'ANSES et la SFRMS recommandent d'utiliser avec prudence ce traitement, notamment en raison du risque d'interaction avec les traitements épileptiques.

- Des symptômes psychiatriques

Des épisodes de cauchemars, d'exacerbation de trouble de l'humeur (anxiété et dépression) et d'agitation ont été rapportés suite à la prise de mélatonine. Ainsi dans l'étude toxicologique de Guardiona et Lemaitre les cauchemars sont fréquemment cités(236). On retrouve des cas de rêves anormaux chez les femmes ménopausées(231) et chez les enfants après une prise régulière(208). Des données sur le risque de majoration de l'agitation ont été rapportés chez les sujets âgés déments(237) ou d'enfants atteints de TDAH(238) ou encore chez les sujets présentant une déficience intellectuelle(239)(240). Toutefois ces résultats ne sont pas ou peu significatifs et d'autres études infirment l'effet négatif de la mélatonine (chapitre application thérapeutique). De même, le bénéfice de la mélatonine dans la prise en charge de la dépression est discutée et certains patients ont vu leurs troubles majorés(193)

- Des effets cardio-vasculaires

Sur les 90 déclarations relevées par l'ANSES, 2 cas de palpitation, 1 cas de tachycardie et 1 cas de bradycardie ont été jugés d'imputabilités vraisemblables(224). De plus, peu d'effets indésirables cardiovasculaires sont évoqués dans la littérature même si la mélatonine possède une action, en fonction de ses récepteurs, sur le système vasculaire central et périphérique (chapitre récepteurs mélatoninergiques)

- Des réactions dermato-allergologiques

Très peu de cas de réactions dermatologiques et aucun cas d'allergie n'a été rapporté dans la littérature suite à la prise de mélatonine(224).

- Des effets uro-néphrologiques

Des épisodes d'incontinence urinaires ou de majoration du nombre de miction nocturnes ont été rapportées dans la littérature(208,229). On retrouve aussi, un seul cas de néphrite tubulo-

interstitielle immuno-allergique chez une femme atteinte de spondylarthrite ankylosante mais aucune autre donnée ne relate un effet néphrotoxique de la mélatonine.

- Des effets hépatiques

La mélatonine est principalement métabolisée par le foie. On retrouve un cas d'hépatite cytolytique d'imputabilité possible mais la patiente présentait une hépatite auto-immune précédemment diagnostiquée(224) et une prise d'AINS était associée. En revanche, la mélatonine est contre-indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

- Des effets sur les maladies auto-immunes

Plusieurs cas d'apparition ou de réactivation de maladie auto-immune sont retrouvés dans la littérature. Citons un cas de maladie de crohn(241), un autre de rectocolite hémorragique(242), deux autres d'hépatite auto-immune(243,244) et un autre de néphrite interstitielle chez une patiente atteinte de spondylarthrite ankylosante. Il semble aussi que la mélatonine peut précipiter l'apparition et l'aggravation de polyarthrite rhumatoïde(245,246). **En raison, de ces évènements et devant l'action immunomodulatrice de la mélatonine, il est contre indiquée de prescrire de la mélatonine aux patients souffrants de pathologies auto-immunes.**

- Des effets sur le métabolisme du glucose

Nous avons déjà évoqué les propriétés de la mélatonine dans la régulation de l'insulinémie et du métabolisme du glucose. Le laboratoire Neurim a réalisé deux études sur l'influence de la mélatonine pendant 6mois auprès des patients diabétiques. Aucun effet indésirable sur l'équilibre glycémique de cette population n'a été mis en évidence(247)

3.4 TOXICITÉ DE LA MÉLATONINE

Selon l'ANSES, « *La dose létale 50 (DL50) est de 1250 mg/kg chez la Souris et supérieure à 3200 mg/kg chez le Rat* ». D'après la littérature, « *l'administration de doses allant jusqu'à 300 mg de mélatonine par jour n'a provoqué aucun effet indésirable cliniquement significatif* ».(141)

3.4.1 Génotoxicité et Cancérogénicité

L'ANSES a pratiqué des tests in vitro (test d'Ames, mutation génique et aberration chromosomique sur cellules de mammifères) et in vivo afin d'explorer la toxicité génétique de la mélatonine. Ces tests n'ont pas mis en évidence d'effets mutagènes, clastogènes ou aneugènes.

D'autre part, le risque carcinogène de la mélatonine est minime(224) et comme nous avons pu l'évoquer, des recherches sont en cours sur les propriétés oncostatiques de l'hormone(248,249)

3.4.2 Reprotoxicité, grossesse et allaitement

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) réalisé par l'agence Européenne du Médicament (EMA) sur le CIRCADIN® stipule que les tests toxicologiques n'ont pas révélé de risque particulier sur la reproduction et le développement embryonnaire chez l'homme(247)(224). De même, la prise de mélatonine chez la souris femelle, la rate et la

lapine n'a pas eu d'incidence en dehors d'un « *léger effet sur la croissance et la viabilité post-natal du rat* » pour des doses « *très élevées, équivalant approximativement à 2000 mg/jour chez l'homme* ». Toutefois, il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de CIRCADIN® par la femme enceinte et comme la mélatonine exogène traverse la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel, l'EMA et l'ANSES déconseille l'utilisation de produit à base mélatonine au cours de la grossesse et de l'allaitement. Rappelons également que la mélatonine est sécrétée de manière infime lors des 3 premiers mois de la vie et que le nourrisson développe tardivement son horloge circadienne (chapitre physiologie de la mélatonine).

3.5 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Nous avons déjà pris connaissance, dans le chapitre *Régulation de la biosynthèse*, que la sécrétion de la mélatonine pouvait être influencée par d'autres traitements. En effet, il existe des interactions d'ordre pharmacocinétique et d'autres d'ordre pharmacodynamique.

3.5.1 Interactions pharmacocinétiques

La mélatonine est métabolisée par les cytochromes P450 à savoir les iso-enzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 et parfois CYP2C19(62). Par conséquent, d'autres substances actives interagissant avec ces enzymes vont modifier la concentration plasmatique de la mélatonine. Certaines substances vont diminuer le métabolisme de la mélatonine et donc augmenter sa concentration sanguine. C'est le cas de la cimétidine (anti-Histaminique 2), des antibiotiques de la famille des quinolones (ciprofloxacine...), la fluvoxamine (IRSS diminuant également la sérotonine qui est le précurseur de la mélatonine), le 5- ou le 8- méthoxypsoralène (extrait de bergamote souvent présent dans les compléments alimentaires) et les contraceptifs à base d'oestrogènes. D'autres produits diminuent la concentration de la mélatonine comme par exemple, la carbamazépine, la rifampicine, le tabac et l'alcool.

Augmentation de la mélatonine	Diminution de la mélatonine
Cimétidine	Carbamazépine
Quinolones	Rifampicine
fluvoxamine	Alcool
5- et 8- méthoxypsoralène	Tabac
Oestrogénothérapie	

Figure 45 : Tableau récapitulatif des principales substances actives ayant une interactions pharmacocinétiques avec la mélatonine

3.5.2 Interactions pharmacodynamiques

La mélatonine peut également amplifier les effets négatifs de nombreux médicaments psychotropes. L'association de mélatonine à d'autres somnifères type benzodiazépines ou hypnotiques (zolpidem, zopiclone) induit une majoration de la sédation, des troubles de la vigilance et des troubles de la coordination motrice ce qui favorise les chutes et

fractures(250,251) . De même, l'association mélatonine et imipramine aurait tendance à majorer les troubles de la vigilance et les sensations de vertiges (141,252) mais toutes les études ne corroborent pas ces résultats(253).

Enfin, la mélatonine peut modifier la biodisponibilité des médicaments métabolisés par les iso-enzymes CYP1A1, CYP1A2 et CYP1B1 voire CYP2C19. Ainsi, la mélatonine peut potentialiser les effets des anticoagulants comme la Warfarine(141,224).

3.6 CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le CIRCADIN® est contre-indiqué uniquement chez les sujets présentant une hypersensibilité à la substance active (extrêmement rare) ou à un de ces excipients (lactose monohydraté) ce qui est le cas pour les individus souffrant d'une intolérance au lactose (intolérance héréditaire au galactose, déficit en lactase de Lapp, syndrome de malabsorption du glucose et galactose).

D'autre part, devant le manque de données suffisantes dans la littérature scientifiques, l'Anses et la HAS déconseillent l'utilisation de mélatonine chez :

- Les femmes enceintes ou allaitantes
- Les enfants et adolescents
- Les personnes souffrant de maladies auto immunes ou de maladies inflammatoires

Ces organisations de santé recommandent aussi que la consommation de mélatonine soit soumise à un avis médical pour :

- Les personnes épileptiques
- Les personnes souffrant de troubles psychiatriques

3.7 RÈGLES D'HYGIÈNE ASSOCIÉES

Avant toute prescription d'un traitement médicamenteux, il est nécessaire que les patients souffrant d'un trouble du sommeil, observent certaines règles d'hygiène comme le précise le Dr Marie Françoise Vecchierini du centre du sommeil et de la vigilance de l'Hôtel-Dieu(254). Ces mesures sont avant tout éducatives et tendent à changer les erreurs comportementales des patients.

Afin de favoriser un bon sommeil, il est recommandé de :

- Se coucher au moment où l'on ressent la fatigue et la survenue du sommeil
- Se lever à heure fixe sans trainer au lit, y compris les jours de repos et même si la nuit a été courte
- Favoriser des dîners légers en privilégiant les sucres lents pour maintenir le sommeil
- Éviter l'alcool le soir qui provoque des éveils nocturnes et des réveils précoces
- Éviter les psychostimulants, quatre heures avant le coucher, comme le café, le thé, les boissons énergisantes (coca...) et le tabac
- Pratiquer une activité physique régulière mais éviter les efforts intenses avant le coucher qui retarderaient l'endormissement

- Éviter les bains ou douches chaudes avant le coucher et maintenir une température de la chambre entre 18 et 20°C afin de favoriser la baisse de température corporelle propice à l'endormissement
- Éviter les nuisances sonores dans la chambre (bruits, télévision, poste de radio...)
- Maintenir l'obscurité dans la chambre et éviter toute exposition lumineuse numérique (smartphones, ordinateurs, tablettes, TV...)
- Organiser un rituel de relaxation avant le coucher afin de réaliser une transition progressive entre l'agitation physique et intellectuelle de la journée et le repos de la nuit.

En cas d'insomnie chronique on recommande aux patients de réduire le temps passé au lit. En effet, les patients souffrant d'insomnie passent de nombreuses heures, alités sans dormir. En imposant une restriction du temps passé au lit correspondant à la durée de sommeil réel, on provoque une dette de sommeil qui progressivement favorise un sommeil efficace. Il est indispensable d'appliquer ces règles :

- Réserver une heure de détente avant le coucher.
- Aller au lit uniquement lorsque l'endormissement survient.
- Ne pas rester au lit plus de 20 minutes, si le sommeil n'apparaît pas ou en cas d'éveils nocturnes, et se lever pour réaliser des activités douces jusqu'à ce que les signes de somnolences réapparaissent.
- Se lever à heure fixe quelle que soit la durée de sommeil. La pression de sommeil sera d'autant plus importante si la personne a peu dormi et l'endormissement sera plus facile le soir suivant.
- Éviter les siestes qui auraient tendance à diminuer la pression de sommeil.

3.8 LEGISLATION :

En France, la mélatonine est inscrite depuis 2011 sur la liste II (produits présentant un risque limité ou produits nocifs) des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine.

Le CIRCADIN® est la seule spécialité pharmaceutique à base de mélatonine ayant une AMM accordée par la France et l'Agence Européenne du Médicament depuis 2007. Ce médicament possède également une Recommandation Temporaire d'Utilisation depuis juillet 2015 chez l'enfant de plus de 6 ans présentant un trouble du sommeil lié à un trouble du développement. La prescription initiale doit être faite par un spécialiste en neurologie, pédiatrie ou psychiatrie. Tout autre médecin peut faire le renouvellement. Afin de permettre un remboursement par la caisse d'assurance maladie, l'ordonnance doit porter la mention « prescription dans le cadre d'une RTU ». Le remboursement est plafonné à un forfait de 800 euros par an(255).

Paradoxalement, la mélatonine peut être incorporée dans des compléments alimentaires libres de vente. Un arrêté du 8 septembre 2015 limitait la dose maximum de mélatonine à 1mg par complément alimentaire mais le Conseil d'État a annulé cette décision le 31 mars 2017 sous pression de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGC-CRF), ce qui plafonne désormais la posologie maximum à 2mg par complément.

Le statut réglementaire est variable au sein des pays européens :

- En Lettonie, la mélatonine est autorisée dans les compléments alimentaires pour une dose inférieure à 2mg par prise et par jour
- En Espagne, Grèce, Italie, Pologne, Croatie la mélatonine des compléments alimentaires est limitée à 1mg par jour et par prise
- En Belgique, les produits contenant plus de 0,3mg de mélatonine sont jugés comme des médicaments
- En Allemagne, c'est à partir de 0,28mg de mélatonine par jour et par prise qu'un produit est considéré comme un médicament
- Au Royaume Unis, en Suisse, au Danemark, en République Tchèque et en Slovénie, les compléments à base de mélatonine ne sont pas autorisés.

La France subit-elle l'influence des pays outre-Atlantique ? En effet, aux États-Unis d'Amérique et au Canada, la mélatonine est exclusivement considérée comme un ingrédient de complément alimentaire et est donc totalement libre de vente.

L'Anses considère à l'heure actuelle qu'il n'existe pas suffisamment de données sur l'innocuité des compléments à base de mélatonine et qu'une activité pharmacologique ne peut être exclue pour de telles doses (inférieure ou égale à 2mg). Elle recommande donc une harmonisation du cadre réglementaire en Europe et préconise la poursuite d'études de sécurité pour des posologies inférieures à 2mg.

CONCLUSION

La première partie de cette conclusion a pour objectif d'être un résumé des connaissances actuelles sur la mélatonine en vue de la réalisation d'une plaquette informative à l'usage des médecins généralistes et qui nécessiterait un travail collaboratif avec un infographiste. Le dernier paragraphe conclut ce travail de thèse et ouvre des perspectives de réflexion sur l'usage de la mélatonine.

La mélatonine, connue depuis 1958, est une hormone sécrétée essentiellement par la glande pinéale (épiphyse) et intervient dans les mécanismes de synchronisation de l'horloge interne. Sa sécrétion est dépendante de l'intensité lumineuse qui est un inhibiteur et le synchronisateur majeur de sa synthèse via les noyaux suprachiasmatiques. La sécrétion est donc nocturne, débutant vers 22h00 puis s'étalant sur environ dix heures avec un pic maximal entre 3h00 et 4h00 du matin comprenant un taux de 120 à 200 pg/mL, puis chute jusqu'au matin.

Il existe une variabilité interindividuelle très importante du fait d'une diffusion directe sans stockage intra-épiphytaire et ubiquitaire à l'ensemble des tissus de l'organisme en raison de sa structure lipophile et hydrophile, facilitant son passage transmembranaire (barrière hémato-encéphalique ou transplacentaire). Sa biodisponibilité est de 30-50% et sa demi vie est courte (23 minutes) car la mélatonine est métabolisée rapidement au niveau hépatique (90%) par les iso-enzymes du cytochrome P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 et parfois CYP2C19). Cela explique en partie les réponses variables en fonction des patients.

La mélatonine est un médiateur de l'horloge interne biologique en permettant une régulation du rythme veille-sommeil et de la température centrale. En effet, elle présente deux propriétés essentielles et avérées :

- Une propriété chronobiologique car l'administration de mélatonine exogène provoque une modification de sa propre sécrétion selon une courbe de réponse de phase et non un rétrocontrôle négatif comme pour la plupart des modèles endocrines. C'est-à-dire que la mélatonine exogène prise après 15h entraîne une sécrétion physiologique plus précoce d'où une avance de phase du sommeil alors que la prise avant 15h favorise le retard de phase.
- Une propriété chronohypnotique, puisque la mélatonine a un effet sédatif pur notamment chez l'enfant avec des modifications de la structure du sommeil (augmentation des ondes thêta et des spindles propres aux stades d'endormissement N1 et N2) mais également intervient au long cours en diminuant la latence d'endormissement et en améliorant la densité du sommeil paradoxal, la qualité du sommeil, la durée du sommeil mais aussi la vigilance matinale. Ce phénomène est lié à l'activation des récepteurs mélatoninergiques (MT1) qui favorisent une vasodilatation périphérique provoquant une baisse de température corporelle propice à l'endormissement, et également une inhibition de l'activité électrique neuronale des noyaux suprachiasmatiques, entraînant une inhibition des systèmes activateurs de l'horloge biologique ce qui diminue la vigilance et augmente la somnolence.

Par ailleurs, la mélatonine présente d'autres propriétés qui sont en cours d'exploration et promettent des débouchés thérapeutiques. Elle a une action anti-oxydative médiée par son récepteur MT3 qui permettrait une protection cérébrale. Elle est également suspectée d'être immunostimulante et pourrait avoir un intérêt dans certaines maladies comme le lupus ou la sclérose en plaque. Enfin elle est très probablement oncostatique notamment sur les cancers oestrogéno-dépendants et améliore la tolérance des chimiothérapies et augmente la qualité de vie des patients traités.

L'émergence des écrans numériques et de leur spectre lumineux blanc et bleu (smartphones, tablettes, ordinateur) favorisent, en particulier chez les jeunes, l'apparition de troubles du rythme veille/sommeil à type de retard de phase ce qui induit des difficultés d'apprentissage et même des troubles de l'humeur. La prise de 2 à 5 mg par jour de mélatonine est alors très efficace pour corriger au long cours ces troubles sans provoquer d'effets indésirables graves. L'hormone est aussi très efficace chez les enfants souffrant de TDAH ou d'un trouble du spectre autistique. Une RTU existe d'ailleurs dans ce cas depuis 2015.

Chez les personnes âgées de plus de 55ans, il existe une baisse physiologique de la sécrétion de mélatonine entraînant une détérioration du processus circadien qui ne joue plus son rôle d'ajustement à l'environnement et provoque des difficultés à s'endormir, des éveils nocturnes et des plaintes de sommeil non réparateur. De nombreuses études ont mis en évidence l'efficacité de la mélatonine pour corriger ces troubles (AMM pour cette indication depuis 2011). Les patients dorment non seulement plus et mieux mais ils sont également plus vigilants en journée, en particulier si la prise de mélatonine au coucher est associée à une bonne exposition lumineuse matinale voire une luminothérapie. La mélatonine apporte aussi de très bons résultats chez les sujets déments, atteints de la maladie de parkinson, déficients mentaux, dépressifs saisonniers et peut-être même chez les épileptiques et les migraineux, sans entraîner aucun des effets indésirables engendrés par les benzodiazépines ou hypnotiques (troubles de la mémoire, syndrome de sevrage, trouble de la coordination

motrice avec risques de chutes ...) qui de plus ne respectent pas la physiologie du sommeil et agissent comme une véritable anesthésie du sujet annihilant les propriétés réparatrices du sommeil.

Dans le cas du travail posté et des troubles induits par le jet-lag, la mélatonine ne fait pas consensus et le service rendu est modeste.

L'ensemble des études menées sur la toxicité de la mélatonine révèlent une quasi innocuité avec de simples symptômes généraux tels des maux de tête, des nausées, des douleurs abdominales bénignes et l'absence d'insomnie de rebond ou d'accoutumance. Toutefois, de rares cas d'aggravation de maladies auto-immunes ont été rapportés et des recherches sont en cours ce qui impose une prudence de prescription pour ces patients. Il n'existe pas non plus de génotoxicité ou de reprotoxicité pour les doses usuelles (moins de 10mg par jour) mais en absence de recul suffisant la mélatonine est déconseillée pour l'instant aux femmes enceintes ou allaitantes.

Il existe différentes formes posologiques de la mélatonine. 1,4 millions de boîtes de compléments alimentaires à base de mélatonine sont vendues par an sans aucun contrôle médical, d'autant que la France est le seul pays d'Europe à autoriser des doses allant jusqu'à 2mg par comprimé (En Allemagne la limite est de 0,28mg). Or, comme le stipule la saisine du 23 février 2018 de l'ANSES, la mélatonine est une substance active qui présente des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du fait de son métabolisme par le Cytochrome P450 ce qui augmente les effets indésirables des hypnotiques, de certains antidépresseurs et des anticoagulants.

Le CIRCADIN® est la seule spécialité pharmaceutique qui possède une AMM et les préparations magistrales doivent être préparées à partir d'un broyat de CIRCADIN®. En effet, il s'agit d'un médicament en comprimé, de classe II, non remboursé, à prise orale, à libération prolongée et contenant 2 mg de mélatonine. La présentation en libération prolongée est plus efficace que les formes à libération immédiate car elle mime la sécrétion physiologique de la mélatonine et limite la métabolisation hépatique trop rapide.

La mélatonine est donc un traitement naturel efficace et peu iatrogène s'il est prescrit dans le cadre de ces indications à savoir les troubles du rythme veille/-sommeil, l'insomnie primaire du sujet âgé et en pédiatrie et s'il est associé à des mesures d'hygiène du sommeil élémentaires. La forme à libération prolongée est à privilégier avec des doses comprises entre 2 et 10mg par jour pendant une période de 13 semaines maximum. Ce traitement remplit donc les objectifs de santé publique de diminuer la consommation des traitements hypnotiques et de favoriser des thérapeutiques susceptibles d'apporter un bénéfice tout en réduisant les risques iatrogènes. Pourtant, la mélatonine à LP n'est pas actuellement remboursée par la sécurité sociale et les prix sont libres (en moyenne une vingtaine d'euros pour un mois de traitement). A ce titre de nombreux médecins généralistes ne prescrivent pas ce traitement car ils manquent d'information sur sa pharmacodynamie et son efficacité et pour éviter de participer à une médecine à deux vitesses où seuls les patients les plus aisés peuvent accéder à des traitements efficaces et peu dangereux. Même dans le cadre de la RTU, plusieurs familles d'enfants autistes se plaignent de l'absence ou du retard de remboursement. Il semble donc nécessaire d'apporter davantage d'information aux acteurs de santé et d'envisager une prise en charge par la sécurité sociale afin de renforcer les campagnes de réductions de la consommation des benzodiazépines et hypnotiques. Ce travail de thèse peut ainsi être

complété par la distribution de fiche de synthèse aux médecins généralistes comme présenté dans les annexes. Enfin, les découvertes récentes sur les propriétés de la mélatonine ouvrent des perspectives thérapeutiques prometteuses dans le cadre de la prise en charge de certains cancers ou dans le cadre de la lutte contre la dégénérescence neuronale mais d'autres études doivent étayer ces recherches.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chan-Chee C, Bayon V, Bloch J, Beck F, Giordanella J-P, Leger D. Épidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux. Rev D'Épidémiologie Santé Publique. 1 déc 2011;59(6):409-22.
2. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 janv 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
3. Giordanella J-P. Rapport sur le thème du sommeil, Ministère de la Santé et des Solidarités, décembre 2006 [Internet]. 2006 déc. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport-5.pdf>
4. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/search/site/melatonine?iso1=fr&iso2=en>
5. Pr C.Schröder DM-AQ-S. Mélatonine : les indications et comment la prescrire. Atelier petit-déjeuner de la SFRMS. Congrès du Sommeil (compte rendu oral en attente de publication). 2018 nov.
6. Ménard C. Mélatonine, agonistes mélatoninergiques et luminothérapie dans les troubles du sommeil et du décalage horaire [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2011.
7. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. Br J Pharmacol. 10 janv 2018;
8. Maras A, Schroder CM, Malow BA, Findling RL, Breddy J, Nir T, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 11 oct 2018;28(10):699-710.
9. Wade AG, Farmer M, Harari G, Fund N, Laudon M, Nir T, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. Clin Interv Aging. 2014;9:947-61.
10. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2016;56:361-83.
11. Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. Expert Opin Pharmacother. avr 2012;13(6):895-905.
12. Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, et al. A review of sleep disorders and melatonin. Neurol Res. 3 juin 2017;39(6):559-65.
13. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. Sleep Med Rev. 2017;34:10-22.
14. Sftg - Has. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Médecine Sommeil. déc 2007;4(14):5-27.
15. PAQUEREAU (Joël), Poitiers P (Joël) : FC de sommeil C de P. Physiologie du sommeil

- normal : Troubles du sommeil. Physiol Sommeil Norm Troubl Sommeil. 2007;
16. Vecchierini M-F. Le guide du sommeil. John Libbey Eurotext; 1997. 176 p.
 17. Webb WB, Agnew HW. Sleep stage characteristics of long and short sleepers. Science. 3 avr 1970;168(3927):146-7.
 18. Les examens du sommeil [Internet]. Réseau Morphée. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/comment-explorer-le-sommeil>
 19. Elsevier. Prise en charge de l'insomnie : le cas clinique de Madame T [Internet]. Elsevier Connect. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/prise-en-charge-de-linsomnie-le-cas-clinique-de-madame-t>
 20. Tests et enregistrements du sommeil [Internet]. Site du Centre Santé et Sommeil Grenoble. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.centre-sante-sommeil.fr/tests-enregistrements-du-sommeil/>
 21. Test du sommeil - Polysomnographie et polygraphie respiratoire [Internet]. ISCA. 2012 [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.infosommeil.ca/psg-polysomnographie-et-polygraphie-respiratoire/>
 22. [place_et_conditions_de_realisation_de_la_polysomnographie_et_de_la_polygraphie_respiratoire_dans_les_troubles_du_sommeil_-_rapport_devaluation_2012-06-01_11-50-8_440.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/place_et_conditions_de_realisation_de_la_polysomnographie_et_de_la_polygraphie_respiratoire_dans_les_troubles_du_sommeil_-_rapport_devaluation_2012-06-01_11-50-8_440.pdf) [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/place_et_conditions_de_realisation_de_la_polysomnographie_et_de_la_polygraphie_respiratoire_dans_les_troubles_du_sommeil_-_rapport_devaluation_2012-06-01_11-50-8_440.pdf
 23. Polysomnographie [Internet]. Le sommeil et ses troubles. 2017 [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://sommeiltroubles.wordpress.com/polysomnographie/>
 24. Les troubles du sommeil - Le cycle veille-sommeil [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2013_Poitiers_Hervet_Troubles_du_sommeil/co/grain_00bis.html
 25. Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/troubles-du-sommeil-lenfant-ladulte>
 26. megelin charline. Le sommeil [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.cdbn.fr/file/frontend/2018/03/D1-UE10-MegelinCharlin-Le_sommeil-02.03.18-word.pdf
 27. Urry E, Landolt H-P. Adenosine, Caffeine, and Performance: From Cognitive Neuroscience of Sleep to Sleep Pharmacogenetics. In: Meerlo P, Benca RM, Abel T, éditeurs. Sleep, Neuronal Plasticity and Brain Function [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 [cité 13 juin 2019]. p. 331-66. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/7854_2014_274
 28. Landolt H-P, Rétey JV, Tönz K, Gottselig JM, Khatami R, Buckelmüller I, et al. Caffeine Attenuates Waking and Sleep Electroencephalographic Markers of Sleep Homeostasis in Humans. Neuropsychopharmacology. oct 2004;29(10):1933.
 29. Capsule outil : Régulation du sommeil et rythmes circadiens : un modèle à deux processus [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/outil_bleu24.html

30. Dijk D-J, von Schantz M. Timing and Consolidation of Human Sleep, Wakefulness, and Performance by a Symphony of Oscillators. *J Biol Rhythms*. août 2005;20(4):279-90.
31. Prise en charge de l'insomnie - 9782294753053 | Elsevier Masson - Livres, ebooks, revues et traités EMC pour toutes spécialités médicales et paramédicales [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/prise-en-charge-de-linsomnie-9782294753053.html>
32. Takahashi JS, Turek FW, Moore RY, éditeurs. *Circadian Clocks* [Internet]. Springer US; 2001 [cité 7 sept 2019]. (Handbooks of Behavioral Neurobiology). Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9780306465048>
33. Encyclopedia of Sleep | ScienceDirect [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/referencework/9780123786111/encyclopedia-of-sleep#book-info>
34. Mong JA, Cusmano DM. Sex differences in sleep: impact of biological sex and sex steroids. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 19 févr 2016;371(1688):20150110.
35. Hommes et femmes : à chacun son horloge... [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2011 [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/hommes-et-femmes-a-chacun-son-horloge/13656/>
36. Lim ASP, Myers AJ, Yu L, Buchman AS, Duffy JF, De Jager PL, et al. Sex difference in daily rhythms of clock gene expression in the aged human cerebral cortex. *J Biol Rhythms*. avr 2013;28(2):117-29.
37. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics*. févr 2003;111(2):302-7.
38. Le sommeil de l'enfant [Internet]. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/le-sommeil-de-lenfant/>
39. La somnolence des adolescents [Internet]. Kantar. 2013 [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.tns-sofres.com/publications/la-somnolence-des-adolescents>
40. Carskadon MA. Sleep in adolescents: the perfect storm. *Pediatr Clin North Am*. juin 2011;58(3):637-47.
41. Touitou Y, Touitou D, Reinberg A. Disruption of adolescents' circadian clock: The vicious circle of media use, exposure to light at night, sleep loss and risk behaviors. *J Physiol Paris*. 2016;110(4 Pt B):467-79.
42. Richardson GS, Carskadon MA, Orav EJ, Dement WC. Circadian variation of sleep tendency in elderly and young adult subjects. *Sleep*. 1982;5 Suppl 2:S82-94.
43. Beck F, Richard J-B, Léger D. [Insomnia and total sleep time in France: prevalence and associated socio-demographic factors in a general population survey]. *Rev Neurol (Paris)*. déc 2013;169(12):956-64.
44. Sftg - Has. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. *Médecine Sommeil*. déc 2007;4(14):5-27.
45. Atelier-de-Chronobiologie-Clinique-SFRMS-2011.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.sfrms-sommeil.org/IMG/pdf/Atelier-de-Chronobiologie-Clinique-SFRMS-2011.pdf>
46. AP2011SA0088Ra.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2011SA0088Ra.pdf>
47. Le travail de nuit / Editions Tissot [Internet]. Sophie Anfray. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <http://sophie-anfray.fr/le-travail-de-nuit-editions-tissot/>
48. Sommeil et médecine générale - Jetlag ou décalage horaire du voyageur [Internet].

[cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.sommeil-mg.net/spip/jetlag-ou-decalage-horaire-du>

49. Marx R, Tanner-Smith EE, Davison CM, Ufholz L-A, Freeman J, Shankar R, et al. Later school start times for supporting the education, health, and well-being of high school students. *Cochrane Database Syst Rev*. 03 2017;7:CD009467.
50. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 oct 2015;11(10):1199-236.
51. HSMx1980x014x001x0095.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1980x014x001/HSMx1980x014x001x0095.pdf>
52. Melatonin [Internet]. Melatonin. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <http://melomelatonin.weebly.com/>
53. Glande pinéale. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Glande_pin%C3%A9ale&oldid=160699800
54. null D modification. Melatonin. Pineal Gland Hormone. Regulator of Diurnal Rhythms.... [Internet]. iStock. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.istockphoto.com/fr/vectorel/m%C3%A9latonine-hormone-de-la-glande-pin%C3%A9ale-r%C3%A9gulateur-des-rythmes-diurnes-formule-gm1001680852-270748941>
55. Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine Sommeil*. janv 2009;6(1):12-24.
56. Cardinali DP, Lynch HJ, Wurtman RJ. Binding of melatonin to human and rat plasma proteins. *Endocrinology*. nov 1972;91(5):1213-8.
57. Morin D, Simon N, Deprés-Brummer P, Lévi F, Tillement JP, Urien S. Melatonin high-affinity binding to alpha-1-acid glycoprotein in human serum. *Pharmacology*. mai 1997;54(5):271-5.
58. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. févr 2005;9(1):11-24.
59. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci CMLS*. août 2014;71(16):2997-3025.
60. Singh M, Jadhav HR. Melatonin: functions and ligands. *Drug Discov Today*. sept 2014;19(9):1410-8.
61. VIDAL - Mélatonine [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/20629/melatonine/>
62. Ma X, Idle JR, Krausz KW, Gonzalez FJ. Metabolism of melatonin by human cytochromes p450. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. avr 2005;33(4):489-94.
63. Harpsøe NG, Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. août 2015;71(8):901-9.
64. Mélatonine et DHEA Philippe Gard Gard Philippe 1977--.... [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <http://bibliotheque.bordeaux.fr/in/details.xhtml?id=mgroup%3A9782842993245>
65. Arendt J. Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and

- circadian physiology. *Rev Reprod.* janv 1998;3(1):13-22.
66. www.unitheque.com. Mélatonine et DHEA [Internet]. Unithèque. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.unitheque.com/Livre/elsevier-masson/actupharma/melatonine-DHEA/560>
 67. Challamel M-J, Clarisse R, Lévi F, Laumon B, Testu F, Touitou Y. Rythmes de l'enfant: de l'horloge biologique aux rythmes scolaires. :141.
 68. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shlitner A, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ.* 16 juill 1994;309(6948):167.
 69. MELATONIN [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.benbest.com/nutrceut/melatonin.html>
 70. Perreau-Lenz S, Kalsbeek A, Pévet P, Buijs RM. Glutamatergic clock output stimulates melatonin synthesis at night. *Eur J Neurosci.* janv 2004;19(2):318-24.
 71. Møller M, Baeres FMM. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res.* juill 2002;309(1):139-50.
 72. Pévet P. Melatonin and biological rhythms. *Biol Signals Recept.* août 2000;9(3-4):203-12.
 73. Lorenz LJ, Hall JC, Rosbash M. Expression of a *Drosophila* mRNA is under circadian clock control during pupation. *Dev Camb Engl.* déc 1989;107(4):869-80.
 74. Archer SN, Robilliard DL, Skene DJ, Smits M, Williams A, Arendt J, et al. A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep.* 15 juin 2003;26(4):413-5.
 75. Toh KL, Jones CR, He Y, Eide EJ, Hinz WA, Virshup DM, et al. An *hPer2* phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science.* 9 févr 2001;291(5506):1040-3.
 76. Minegishi S, Sagami I, Negi S, Kano K, Kitagishi H. Circadian clock disruption by selective removal of endogenous carbon monoxide. *Sci Rep.* 10 août 2018;8(1):11996.
 77. Drieffhout WJ, van der Linde AG, de Vries JB, Grol CJ, Westerink BH. Microdialysis reveals dynamics of coupling between noradrenaline release and melatonin secretion in conscious rats. *Neurosci Lett.* 5 janv 1996;202(3):185-8.
 78. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science.* 12 déc 1980;210(4475):1267-9.
 79. Leger D, Metlaine A, Gronfier C, et le Consensus Chronobiologie et sommeil de la Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS). *CONSENSUS CHRONOBIOLOGIE 2018.* Presse Medicale Paris Fr 1983. déc 2018;47(11-12 Pt 1):964-8.
 80. Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E, et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 15 août 2001;21(16):6405-12.
 81. Hatori M, Gronfier C, Van Gelder RN, Bernstein PS, Carreras J, Panda S, et al. Global rise of potential health hazards caused by blue light-induced circadian disruption in modern aging societies. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017;3:9.
 82. Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. /data/revues/17694493/v6i1/S176944930900003X/ [Internet]. 15 avr 2009 [cité 8 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/209030>
 83. Chang A-M, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 27 janv 2015;112(4):1232-7.
 84. Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS, et al.

Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med.* 5 janv 1995;332(1):6-11.

85. Gomes Domingos AL, Hermsdorff HHM, Bressan J. Melatonin intake and potential chronobiological effects on human health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(1):133-40.

86. Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiol Behav.* juin 1994;55(6):1063-6.

87. Cardinali DP, Rita MN, Pereyra E, Solveyra CG. Role of prostaglandins in rat pineal neuroeffector junction. Changes in melatonin and norepinephrine release in vitro. *Endocrinology.* août 1982;111(2):530-4.

88. Brismar K, Hylander B, Eliasson K, Rössner S, Wetterberg L. Melatonin secretion related to side-effects of beta-blockers from the central nervous system. *Acta Med Scand.* 1988;223(6):525-30.

89. Scheer FAJL, Morris CJ, Garcia JI, Smales C, Kelly EE, Marks J, et al. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial. *Sleep.* 1 oct 2012;35(10):1395-402.

90. Lusardi P, Piazza E, Fogari R. Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. *Br J Clin Pharmacol.* mai 2000;49(5):423-7.

91. Zhao ZY, San Martin M, Touitou Y. [Study of control of the production of melatonin by perfusion of pineal bodies in rats]. *Pathol Biol (Paris).* mars 1996;44(3):157-64.

92. VIDAL - Lévodopa [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/2083/levodopa/>

93. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev.* juin 2003;55(2):325-95.

94. Hajak G, Rodenbeck A, Bandelow B, Friedrichs S, Huether G, Rüther E. Nocturnal plasma melatonin levels after flunitrazepam administration in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* mai 1996;6(2):149-53.

95. Childs PA, Rodin I, Martin NJ, Allen NH, Plaskett L, Smythe PJ, et al. Effect of fluoxetine on melatonin in patients with seasonal affective disorder and matched controls. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* févr 1995;166(2):196-8.

96. Wright KP, Badia P, Myers BL, Plenzler SC, Hakel M. Caffeine and light effects on nighttime melatonin and temperature levels in sleep-deprived humans. *Brain Res.* 30 janv 1997;747(1):78-84.

97. Ursing C, Wikner J, Brismar K, Röjdmarm S. Caffeine raises the serum melatonin level in healthy subjects: an indication of melatonin metabolism by cytochrome P450(CYP)1A2. *J Endocrinol Invest.* mai 2003;26(5):403-6.

98. Danel T, Touitou Y. [Alcohol, chronobiology and sleep]. *Pathol Biol (Paris).* nov 2001;49(9):726-31.

99. Wikner J, Andersson DE, Wetterberg L, Röjdmarm S. Impaired melatonin secretion in patients with Wernicke-Korsakoff syndrome. *J Intern Med.* juin 1995;237(6):571-5.

100. Congrès. The pineal glands and its hormones: fundamentals and clinical perspectives /. Fracchini F, Reiter RJ, Stankov B, NATO advanced study institute, éditeurs. New York, Etats-Unis d'Amérique; 1995. ix+233.

101. Guardiola-Lemaitre B. [Melatonergic receptor agonists and antagonists: therapeutic perspectives]. *J Soc Biol.* 2007;201(1):105-13.

102. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* avr 2006;60(3):97-108.
103. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev.* sept 2010;62(3):343-80.
104. Savaskan E, Ayoub MA, Ravid R, Angeloni D, Fraschini F, Meier F, et al. Reduced hippocampal MT2 melatonin receptor expression in Alzheimer's disease. *J Pineal Res.* janv 2005;38(1):10-6.
105. Comai S, Gobbi G. Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology. *J Psychiatry Neurosci JPN.* janv 2014;39(1):6-21.
106. Nosjean O, Ferro M, Coge F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F, et al. Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem.* 6 oct 2000;275(40):31311-7.
107. Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Ojike NI, Akinseye OA, Kendzerska T, Buttoo K, et al. Melatonin and Human Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* mars 2017;22(2):122-32.
108. Martínez-Águila A, Fonseca B, Pérez de Lara MJ, Pintor J. Effect of Melatonin and 5-Methoxycarbonylamino-N-Acetyltryptamine on the Intraocular Pressure of Normal and Glaucomatous Mice. *J Pharmacol Exp Ther.* mai 2016;357(2):293-9.
109. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* juin 2015;61(2-3):77-84.
110. Anna Wirz-Justice and Stuart Maxwell Armstrong, Anna Wirz-Justice and Stuart Maxwell Armstrong. Melatonin: Nature's Soporific? *J Sleep Res.* 1996;5(2):137-41.
111. Dijk DJ, Roth C, Landolt HP, Werth E, Aeppli M, Achermann P, et al. Melatonin effect on daytime sleep in men: suppression of EEG low frequency activity and enhancement of spindle frequency activity. *Neurosci Lett.* 1 déc 1995;201(1):13-6.
112. van den Heuvel CJ, Ferguson SA, Macchi MM, Dawson D. Melatonin as a hypnotic: con. *Sleep Med Rev.* févr 2005;9(1):71-80.
113. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PloS One.* 2013;8(5):e63773.
114. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* févr 2005;9(1):41-50.
115. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* nov 2004;(108):1-7.
116. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin.* oct 2007;23(10):2597-605.
117. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res.* déc 2007;16(4):372-80.
118. Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol.* sept 2009;24(5):239-49.

119. Quera-Salva M-A, Claustrat B. [Melatonin: Physiological and pharmacological aspects related to sleep: The interest of a prolonged-release formulation (Circadin®) in insomnia]. *L'Encephale*. déc 2018;44(6):548-57.
120. Strassman RJ, Qualls CR, Lisansky EJ, Peake GT. Elevated rectal temperature produced by all-night bright light is reversed by melatonin infusion in men. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 1991;71(6):2178-82.
121. Galano A, Tan D-X, Reiter RJ. Melatonin: A Versatile Protector against Oxidative DNA Damage. *Mol Basel Switz*. 27 févr 2018;23(3).
122. Reiter RJ, Mayo JC, Tan D-X, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res*. oct 2016;61(3):253-78.
123. Basile M, Romeo C, Gitto E, Spitz L, Pierro A, Eaton S. Melatonin protects from, but does not reverse, the effects of mediators of sepsis on liver bioenergetics. *Pediatr Surg Int*. avr 2004;20(4):263-6.
124. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2017;74(21):3863-81.
125. Ren W, Liu G, Chen S, Yin J, Wang J, Tan B, et al. Melatonin signaling in T cells: Functions and applications. *J Pineal Res*. avr 2017;62(3).
126. Farez MF, Mascanfroni ID, Méndez-Huergo SP, Yeste A, Murugaiyan G, Garo LP, et al. Melatonin Contributes to the Seasonality of Multiple Sclerosis Relapses. *Cell*. 10 sept 2015;162(6):1338-52.
127. Cos S, Fernández R, Güézmés A, Sánchez-Barceló EJ. Influence of melatonin on invasive and metastatic properties of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res*. 1 oct 1998;58(19):4383-90.
128. Proietti S, Catizone A, Masiello MG, Dinicola S, Fabrizi G, Minini M, et al. Increase in motility and invasiveness of MCF7 cancer cells induced by nicotine is abolished by melatonin through inhibition of ERK phosphorylation. *J Pineal Res*. mai 2018;64(4):e12467.
129. Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X, Zhang J-J, Xu D-P, et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 13 juin 2017;8(24):39896-921.
130. Su S-C, Hsieh M-J, Yang W-E, Chung W-H, Reiter RJ, Yang S-F. Cancer metastasis: Mechanisms of inhibition by melatonin. *J Pineal Res*. janv 2017;62(1).
131. Reiter RJ. Pineal gland interface between the photoperiodic environment and the endocrine system. *Trends Endocrinol Metab TEM*. févr 1991;2(1):13-9.
132. Revel FG, Ansel L, Klosen P, Saboureau M, Pévet P, Mikkelsen JD, et al. Kisspeptin: a key link to seasonal breeding. *Rev Endocr Metab Disord*. mars 2007;8(1):57-65.
133. Régnier-Loilier A. Évolution de la saisonnalité des naissances en France de 1975 à nos jours. *Population*. 2010;65(1):147.
134. Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE, Alberda BT, de Jong FH, Drogendijk AC, et al. Melatonin and melatonin-progestin combinations alter pituitary-ovarian function in women and can inhibit ovulation. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 1992;74(1):108-17.
135. Moayeri A, Mokhtari T, Hedayatpour A, Abbaszadeh H-A, Mohammadpour S, Ramezanihah H, et al. Impact of melatonin supplementation in the rat spermatogenesis subjected to forced swimming exercise. *Andrologia*. avr 2018;50(3).
136. Frungieri MB, Calandra RS, Rossi SP. Local Actions of Melatonin in Somatic Cells of the Testis. *Int J Mol Sci*. 31 mai 2017;18(6).
137. Garcia-Marin R, Fernandez-Santos JM, Morillo-Bernal J, Gordillo-Martinez F, Vazquez-Roman V, Utrilla JC, et al. Melatonin in the thyroid gland: regulation by thyroid-stimulating

- hormone and role in thyroglobulin gene expression. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* oct 2015;66(5):643-52.
138. Touitou Y. Mélatonine : de la physiologie à la pathologie. *EMC - Endocrinol - Nutr.* 1 janv 2008;5:1-7.
139. Li Y, Wu H, Liu N, Cao X, Yang Z, Lu B, et al. Melatonin exerts an inhibitory effect on insulin gene transcription via MTNR1B and the downstream Raf-1/ERK signaling pathway. *Int J Mol Med.* févr 2018;41(2):955-61.
140. Sharma S, Singh H, Ahmad N, Mishra P, Tiwari A. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. *Arch Endocrinol Metab.* oct 2015;59(5):391-9.
141. CIRCADIN - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://eukekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp3463-CIRCADIN.html>
142. 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]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <https://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>
143. Claustrat B. ATELIER MELATONINE : INDICATIONS THERAPEUTIQUES ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION. 2018;20.
144. Anonymous. Circadin [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/circadin>
145. circadin_trvs_enfant_art56_avis_has.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/circadin_trvs_enfant_art56_avis_has.pdf
146. Munday K, Benloucif S, Harsanyi K, Dubocovich ML, Zee PC. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep.* oct 2005;28(10):1271-8.
147. Kayumov L, Brown G, Jindal R, Buttoo K, Shapiro CM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. *Psychosom Med.* févr 2001;63(1):40-8.
148. Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG, Swart AC, Van Der Meer YG. Delayed sleep phase syndrome: A placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Res.* juin 1998;7(2):135-43.
149. Oldani A, Ferini-Strambi L, Zucconi M, Stankov B, Fraschini F, Smirne S. Melatonin and delayed sleep phase syndrome: ambulatory polygraphic evaluation. *Neuroreport.* 30 déc 1994;6(1):132-4.
150. Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med.* 12 oct 2000;343(15):1070-7.
151. Hack LM, Lockley SW, Arendt J, Skene DJ. The effects of low-dose 0.5-mg melatonin on the free-running circadian rhythms of blind subjects. *J Biol Rhythms.* oct 2003;18(5):420-9.
152. Lewy AJ, Bauer VK, Hasler BP, Kendall AR, Pires ML, Sack RL. Capturing the circadian rhythms of free-running blind people with 0.5 mg melatonin. *Brain Res.* 9 nov 2001;918(1-2):96-100.
153. Lewy AJ, Emens JS, Sack RL, Hasler BP, Bernert RA. Low, but not high, doses of melatonin entrained a free-running blind person with a long circadian period. *Chronobiol Int.*

- mai 2002;19(3):649-58.
154. Bayon V, Léger D. [Occupational diseases and night-shift work]. *Rev Prat.* mars 2014;64(3):363-8.
 155. Reid KJ, Abbott SM. Jet Lag and Shift Work Disorder. *Sleep Med Clin.* déc 2015;10(4):523-35.
 156. Daugaard S, Garde AH, Bonde JPE, Christoffersen J, Hansen ÅM, Markvart J, et al. Night work, light exposure and melatonin on work days and days off. *Chronobiol Int.* 2017;34(7):942-55.
 157. Arendt J, Skene DJ, Middleton B, Lockley SW, Deacon S. Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work, and blindness. *J Biol Rhythms.* déc 1997;12(6):604-17.
 158. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev.* févr 2005;9(1):25-39.
 159. Arendt J, Deacon S. Treatment of circadian rhythm disorders--melatonin. *Chronobiol Int.* mars 1997;14(2):185-204.
 160. Sack RL, Lewy AJ. Melatonin as a chronobiotic: treatment of circadian desynchrony in night workers and the blind. *J Biol Rhythms.* déc 1997;12(6):595-603.
 161. Smith MR, Eastman CI. Shift work: health, performance and safety problems, traditional countermeasures, and innovative management strategies to reduce circadian misalignment [Internet]. *Nature and Science of Sleep.* 2012 [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/shift-work-health-performance-and-safety-problems-traditional-counterterm-peer-reviewed-article-NSS>
 162. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep.* nov 2007;30(11):1460-83.
 163. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. *An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep.* nov 2007;30(11):1484-501.
 164. Claustrat B, Brun J, David M, Sassolas G, Chazot G. Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. *Biol Psychiatry.* 15 oct 1992;32(8):705-11.
 165. Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *Br Med J Clin Res Ed.* 3 mai 1986;292(6529):1170.
 166. Petrie K, Conaglen JV, Thompson L, Chamberlain K. Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. *BMJ.* 18 mars 1989;298(6675):705-7.
 167. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ.* 18 févr 2006;332(7538):385-93.
 168. Spitzer RL, Terman M, Williams JB, Terman JS, Malt UF, Singer F, et al. Jet lag: clinical features, validation of a new syndrome-specific scale, and lack of response to melatonin in a randomized, double-blind trial. *Am J Psychiatry.* sept 1999;156(9):1392-6.
 169. Tortorolo F, Farren F, Rada G. Is melatonin useful for jet lag? *Medwave.* 21 déc 2015;15 Suppl 3:e6343.
 170. Noyek S, Yaremchuk K, Rotenberg B. Does melatonin have a meaningful role as a sleep aid for jet lag recovery? *The Laryngoscope.* 1 août 2016;126(8):1719-20.
 171. Edwards BJ, Atkinson G, Waterhouse J, Reilly T, Godfrey R, Budgett R. Use of melatonin in recovery from jet-lag following an eastward flight across 10 time-zones. *Ergonomics.* oct 2000;43(10):1501-13.

172. Feinberg I, Koresko RL, Heller N. EEG sleep patterns as a function of normal and pathological aging in man. *J Psychiatr Res.* juin 1967;5(2):107-44.
173. Dijk DJ, Duffy JF. Circadian regulation of human sleep and age-related changes in its timing, consolidation and EEG characteristics. *Ann Med.* avr 1999;31(2):130-40.
174. Dijk DJ, Duffy JF, Riel E, Shanahan TL, Czeisler CA. Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *J Physiol.* 15 avr 1999;516 (Pt 2):611-27.
175. Munch M, Knoblauch V, Blatter K, Wirz-Justice A, Cajochen C. Is homeostatic sleep regulation under low sleep pressure modified by age? *Sleep.* juin 2007;30(6):781-92.
176. Leger D, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *Am J Med.* 15 janv 2004;116(2):91-5.
177. Wurtman RJ, Zhdanova I. Improvement of sleep quality by melatonin. *Lancet Lond Engl.* 2 déc 1995;346(8988):1491.
178. Lamberg L. Melatonin potentially useful but safety, efficacy remain uncertain. *JAMA.* 2 oct 1996;276(13):1011-4.
179. Vecchierini M-F. [Sleep disturbances in Alzheimer's disease and other dementias]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* mars 2010;8(1):15-23.
180. Xu J, Wang L-L, Dammer EB, Li C-B, Xu G, Chen S-D, et al. Melatonin for sleep disorders and cognition in dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* août 2015;30(5):439-47.
181. Wang Y-Y, Zheng W, Ng CH, Ungvari GS, Wei W, Xiang Y-T. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(1):50-7.
182. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman M, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep.* 1 nov 2003;26(7):893-901.
183. Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, Blizard R, Raven P. Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* déc 2002;17(12):1120-7.
184. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJG, Van Someren EJW. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA.* 11 juin 2008;299(22):2642-55.
185. Medeiros CAM, Carvalhedo de Bruin PF, Lopes LA, Magalhães MC, de Lourdes Seabra M, de Bruin VMS. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurol.* avr 2007;254(4):459-64.
186. Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med.* sept 2005;6(5):459-66.
187. Etude Mélatonine - résultat [Internet]. SFRMS. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.sfrms-sommeil.org/recherche/actualite-scientifique/etude-melatonine-resultat/>
188. Kemp S, Biswas R, Neumann V, Coughlan A. The value of melatonin for sleep disorders occurring post-head injury: a pilot RCT. *Brain Inj.* sept 2004;18(9):911-9.
189. Bazil CW, Short D, Crispin D, Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology.* 12 déc 2000;55(11):1746-8.
190. Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane*

Database Syst Rev. 11 août 2016;(8):CD006967.

191. Jain S, Besag FMC. Does melatonin affect epileptic seizures? *Drug Saf. avr* 2013;36(4):207-15.
192. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MFP. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry. oct* 2016;87(10):1127-32.
193. Hansen MV, Danielsen AK, Hageman I, Rosenberg J, Gögenur I. The therapeutic or prophylactic effect of exogenous melatonin against depression and depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. nov* 2014;24(11):1719-28.
194. Shamseer L, Vohra S. Complementary, Holistic, and Integrative Medicine: Melatonin. *Pediatr Rev. 1 juin* 2009;30(6):223-8.
195. Tibbitts GM. Sleep disorders: causes, effects, and solutions. *Prim Care. déc* 2008;35(4):817-37.
196. Lin-Dyken DC, Dyken ME. Use of Melatonin in Young Children for Sleep Disorders. *Infants Young Child. oct* 2002;15(2):20.
197. LeBourgeois MK, Hale L, Chang A-M, Akacem LD, Montgomery-Downs HE, Buxton OM. Digital Media and Sleep in Childhood and Adolescence. *Pediatrics. nov* 2017;140(Suppl 2):S92-6.
198. Babineau S, Goodwin C, Walker B. FPIN's clinical inquiries. Medications for insomnia treatment in children. *Am Fam Physician. 1 févr* 2008;77(3):358-9.
199. van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts ACG, Korzilius HPLM, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl). oct* 2010;212(3):379-91.
200. van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TCG, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology (Berl). juill* 2011;216(1):111-20.
201. Zwart TC, Smits MG, Egberts TCG, Rademaker CMA, van Geijlswijk IM. Long-Term Melatonin Therapy for Adolescents and Young Adults with Chronic Sleep Onset Insomnia and Late Melatonin Onset: Evaluation of Sleep Quality, Chronotype, and Lifestyle Factors Compared to Age-Related Randomly Selected Population Cohorts. *Healthc Basel Switz. 2 mars* 2018;6(1).
202. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol. févr* 2001;16(2):86-92.
203. van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, van der Heijden KB, Oort FJ. Effects of Melatonin and Bright Light Treatment in Childhood Chronic Sleep Onset Insomnia With Late Melatonin Onset: A Randomized Controlled Study. *Sleep. 1 févr* 2017;40(2).
204. Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, Meijer AM, Coenen AML, Kerkhof GA. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. nov* 2003;42(11):1286-93.
205. SFRMS. https://www.jim.fr/medecin/actualites/congres/e-docs/enfin_un_c. 23 nov 2017;3.
206. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. mai* 2006;45(5):512-9.

207. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJW, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. févr 2007;46(2):233-41.
208. Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res*. août 2009;47(1):1-7.
209. argumentaire_autisme_ted_enfant_adolescent_interventions.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/argumentaire_autisme_ted_enfant_adolescent_interventions.pdf
210. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders. *Curr Clin Pharmacol*. 2014;9(4):326-34.
211. Andersen IM, Kaczmarska J, McGrew SG, Malow BA. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol*. mai 2008;23(5):482-5.
212. Garstang J, Wallis M. Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev*. sept 2006;32(5):585-9.
213. Wright B, Sims D, Smart S, Alwazeer A, Alderson-Day B, Allgar V, et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord*. févr 2011;41(2):175-84.
214. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. sept 2011;53(9):783-92.
215. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2018;32(1):3-29.
216. Braam W, Didden R, Smits MG, Curfs LMG. Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol*. juin 2008;23(6):649-54.
217. Braam W, Didden R, Maas APHM, Korzilius H, Smits MG, Curfs LMG. Melatonin decreases daytime challenging behaviour in persons with intellectual disability and chronic insomnia. *J Intellect Disabil Res JIDR*. 1 janv 2010;54(1):52-9.
218. Spruyt K, Braam W, Smits M, Curfs LM. Sleep Complaints and the 24-h Melatonin Level in Individuals with Smith-Magenis Syndrome: Assessment for Effective Intervention. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22(11):928-35.
219. De Leersnyder H. Smith-Magenis syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:295-6.
220. De Leersnyder H, Zisapel N, Laudon M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol*. juill 2011;45(1):23-6.
221. Jan JE, Hamilton D, Seward N, Fast DK, Freeman RD, Laudon M. Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *J Pineal Res*. août 2000;29(1):34-9.
222. Carr R, Wasdell MB, Hamilton D, Weiss MD, Freeman RD, Tai J, et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res*. nov 2007;43(4):351-9.
223. Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rietveld WJ, Tai J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res*. janv 2008;44(1):57-64.

224. Avis de l'Anses Mélatonine Saisine n° 2016-SA-0209.pdf.
225. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* déc 2005;20(12):1151-8.
226. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ.* 18 févr 2006;332(7538):385-93.
227. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med.* sept 2007;22(9):1335-50.
228. Seabra ML, Bignotto M, Pinto LR, Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res.* nov 2000;29(4):193-200.
229. van Geijlswijk IM, Korzilius HPLM, Smits MG. The Use of Exogenous Melatonin in Delayed Sleep Phase Disorder: A Meta-analysis. *Sleep.* 1 déc 2010;33(12):1605-14.
230. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, et al. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J.* 7 nov 2014;13:106.
231. Chen WY, Giobbie-Hurder A, Gantman K, Savoie J, Scheib R, Parker LM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes. *Breast Cancer Res Treat.* juin 2014;145(2):381-8.
232. Fallah R, Shoroki FF, Ferdosian F. Safety and efficacy of melatonin in pediatric migraine prophylaxis. *Curr Drug Saf.* 2015;10(2):132-5.
233. Cajochen C, Kräuchi K, von Arx MA, Möri D, Graw P, Wirz-Justice A. Daytime melatonin administration enhances sleepiness and theta/alpha activity in the waking EEG. *Neurosci Lett.* 5 avr 1996;207(3):209-13.
234. Suhner A, Schlagenhauf P, Tschopp A, Hauri-Bionda R, Friedrich-Koch A, Steffen R. Impact of melatonin on driving performance. *J Travel Med.* mars 1998;5(1):7-13.
235. Sheldon SH. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet Lond Engl.* 25 avr 1998;351(9111):1254.
236. Guardiola-Lemaître B. Toxicology of melatonin. *J Biol Rhythms.* déc 1997;12(6):697-706.
237. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJG, Van Someren EJW. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA.* 11 juin 2008;299(22):2642-55.
238. Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ.* 5 nov 2012;345:e6664.
239. C Richings. Case series: Melatonin induced agitation in three patients with intellectual disability. *Br J Dev Disabil.* 2010;55.
240. Braam W, Didden R, Smits M, Curfs L. Melatonin treatment in individuals with intellectual disability and chronic insomnia: a randomized placebo-controlled study. *J Intellect Disabil Res JIDR.* mars 2008;52(Pt 3):256-64.
241. Calvo JR, Guerrero JM, Osuna C, Molinero P, Carrillo-Vico A. Melatonin triggers Crohn's disease symptoms. *J Pineal Res.* mai 2002;32(4):277-8.
242. Maldonado MD, Calvo JR. Melatonin usage in ulcerative colitis: a case report. *J Pineal*

Res. oct 2008;45(3):339-40.

243. Hong YG, Riegler JL. Is melatonin associated with the development of autoimmune hepatitis? *J Clin Gastroenterol.* juill 1997;25(1):376-8.
244. Fourman LT, Robert Meyer B. Autoimmune hepatitis in association with ramelteon. *J Clin Gastroenterol.* août 2013;47(7):651-4.
245. Lin G-J, Huang S-H, Chen S-J, Wang C-H, Chang D-M, Sytwu H-K. Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases. *Int J Mol Sci.* 31 mai 2013;14(6):11742-66.
246. Sulli A, Maestroni GJM, Villaggio B, Hertens E, Craviotto C, Pizzorni C, et al. Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2002;966:276-83.
247. [circadin-epar-summary-public_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/circadin-epar-summary-public_en.pdf) [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/circadin-epar-summary-public_en.pdf
248. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Tan D-X, Acuna-Castroviejo D, Qin L, Yang S-F, et al. Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis. *Int J Mol Sci.* 17 avr 2017;18(4).
249. González-González A, Mediavilla MD, Sánchez-Barceló EJ. Melatonin: A Molecule for Reducing Breast Cancer Risk. *Mol Basel Switz.* 6 févr 2018;23(2).
250. Frisher M, Gibbons N, Bashford J, Chapman S, Weich S. Melatonin, hypnotics and their association with fracture: a matched cohort study. *Age Ageing.* 2016;45(6):801-6.
251. Stoianovici R, Brunetti L, Adams CD. Comparison of Melatonin and Zolpidem for Sleep in an Academic Community Hospital: An Analysis of Patient Perception and Inpatient Outcomes. *J Pharm Pract.* 25 juin 2019;897190019851888.
252. Stewart JW, Halbreich U. Plasma melatonin levels in depressed patients before and after treatment with antidepressant medication. *Biol Psychiatry.* janv 1989;25(1):33-8.
253. Ergün Y, Orhan FO, Karaaslan MF. Combination therapy of imipramine and melatonin: additive antidepressant effect in mouse forced swimming test. *Eur J Pharmacol.* 4 sept 2008;591(1-3):159-63.
254. Léger D, Paquereau J, Claustrat B, Royant-Parola S, Poirot I, Vecchierini M-F. Sommeil normal et rythme veille-sommeil. 2013;20.
255. [melatonine_cpam-hauts-de-seine.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/melatonine_cpam-hauts-de-seine.pdf) [Internet]. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/melatonine_cpam-hauts-de-seine.pdf

ANNEXES

Annexe 1 : Troubles du sommeil selon la CIM 10 (10^{ème} révision de la classification internationale des maladies)

Dyssomnies	Intrinsèques (dépendantes de l'individu)	Primaires	<u>Par défaut :</u> - insomnie idiopathique - insomnie familiale - autres <u>Par excès :</u> - narcolepsies - hypersomnies
		Secondaires	Troubles respiratoires du sommeil
			Mouvements anormaux du sommeil
	Extrinsèques (dépendantes de facteurs externes)		<u>Par défaut :</u> - insomnie psycho-physiologique - mauvaise perception du sommeil - insomnie par défaut d'ajustement - mauvaise hygiène du sommeil - autres <u>Par excès :</u> - syndrome de carence de sommeil - autres Autres
			<u>Intrinsèques :</u> - retard de phase, avance de phase - irrégularité des cycles éveil/sommeil - autres <u>Extrinsèques :</u> - décalage trans-méridien (jet-lag) - liées au travail posté - autres
			Circadiennes
Parasomnies	D'activation (hyperéveil)		Éveils confus, somnambulisme, terreurs nocturnes
	Liées au sommeil paradoxal		Troubles comportementaux, paralysies récurrentes, cauchemars
	Liées aux transitions veille/sommeil		Troubles dissociatifs nocturnes, énurésie, autres
Troubles du sommeil d'origine médico-psychiatrique	Dépendants d'une pathologie causale	Psychiatriques	
		Neurologiques	Épilepsies morphéiques, céphalées liées au sommeil
		Autres troubles liés au sommeil	Reflux gastro-œsophagien, ischémie coronaire, troubles de la déglutition, laryngospasme
Troubles « proposés »	Sans consensus sur leur définition		Gros dormeur, petit dormeur, ronchopathie, somniloquie, etc.

Annexe 2 : Troubles du sommeil selon le DSM-IV

Troubles primaires	Dyssomnies	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Insomnie Primaire</i> ▪ <i>Hypersomnie Primaire</i> ▪ <i>Narcolepsie</i> ▪ <i>Trouble du Sommeil lié à la Respiration</i> ▪ <i>Trouble du Sommeil lié au Rythme Circadien</i> ▪ <i>Dyssomnie non spécifiée.</i>
	Parasomnies	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Cauchemars</i> ▪ <i>Terreurs Nocturnes</i> ▪ <i>Somnambulisme</i> ▪ <i>Parasomnies non spécifiées</i>
Trouble en rapport avec un autre trouble mental		<i>États dépressifs, troubles bipolaires, troubles anxieux généralisés, attaques de panique, troubles compulsifs, etc.</i>
Trouble dû à une affection médicale générale		<i>Hyperthyroïdie, pathologies douloureuses, épilepsie, cardiopathies, troubles respiratoires, reflux gastro-œsophagien, neuropathies dégénératives, etc.</i>
Trouble induit par une substance psychostimulante		<i>Psycho-stimulants, alcool, hypnotiques, médicaments prescrits, etc.</i>

Annexe 3 : Troubles du sommeil selon ICDS-2

Insomnies	Insomnie d'ajustement
	Insomnie psycho-physiologique
	Insomnie paradoxale
	Insomnie idiopathique
	Insomnie liée à une pathologie psychiatrique
	Hygiène du sommeil inadéquate
	Insomnie comportementale de l'enfant
	Insomnie due à une drogue ou à une substance
	Insomnie liée à une pathologie physique
	Insomnie non due à une substance ni à un désordre physiologique connu (insomnie non organique)
Insomnie physiologique non spécifiée	
Troubles du sommeil relatifs à la respiration	
Hypersomnies d'origine centrale	
Troubles du sommeil liés aux rythmes circadiens	
Parasomnies	
Troubles du sommeil liés à des mouvements anormaux	
Symptômes isolés, variantes apparemment normales, problèmes non résolus	
Autres troubles du sommeil	

Annexe 4 : Critères généraux de l'insomnie selon ICDS-2

Encadré 1. Critères généraux de l'insomnie selon l'ICSD-2

A. Le patient rapporte un ou plusieurs des plaintes suivantes :

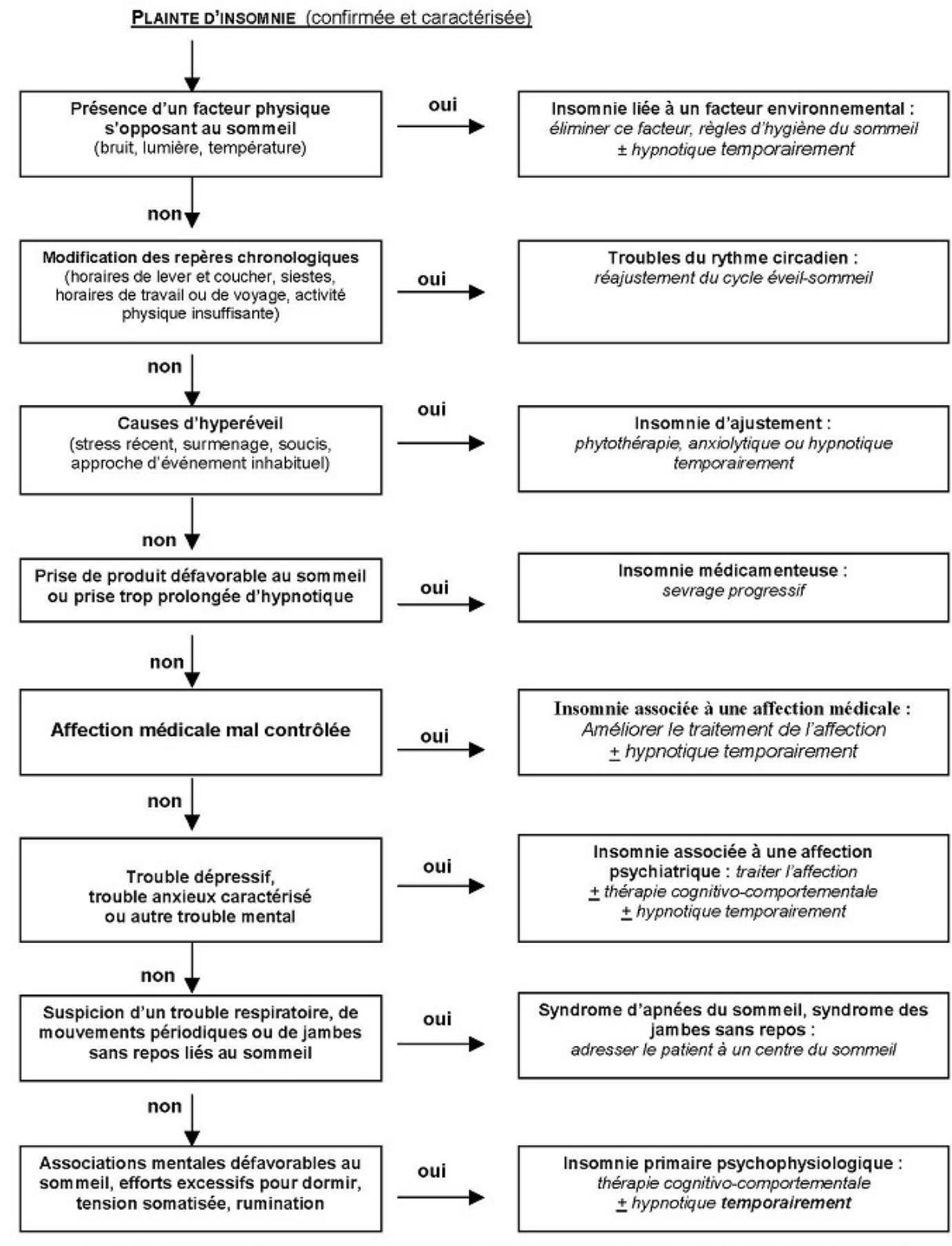
1. difficulté à s'endormir
2. difficulté à rester endormi
3. réveil trop précoce
4. sommeil durablement non réparateur ou de mauvaise qualité

B. Les difficultés ci-dessus surviennent en dépit d'opportunités et de circonstances adéquates pour dormir.

C. Au moins un des symptômes suivants relatif au problème du sommeil nocturne est rapporté par le patient :

1. fatigue, méforme
2. baisse d'attention, de concentration ou de mémoire
3. dysfonctionnement social, professionnel ou mauvaise performance scolaire
4. instabilité d'humeur, irritabilité
5. somnolence diurne
6. baisse de motivation, d'énergie ou d'initiative
7. tendance aux erreurs, accidents au travail ou lors de la conduite automobile
8. maux de tête, tension mentale et/ou symptômes intestinaux en réponse au manque de sommeil
9. préoccupations et soucis à propos du sommeil.

Annexe 5 : Conduite à tenir devant une plainte d'insomnie



Annexe 6 : Questionnaire

**Synthèse des connaissances et des
recommandations sur la mélatonine à l'usage des
médecins généralistes**

Questionnaire comprenant 22 questions et nécessitant une durée évaluée à 5 minutes.

I. Données Démographiques :

1. Quel âge avez-vous ?

- Moins de 30 ans
- Entre 30 et 40 ans
- Entre 40 et 50 ans
- Entre 50 et 60 ans
- Plus de 60 ans

2. Êtes-vous :

- Une femme ?
- Un homme ?

3. Votre activité a-t-elle lieu en zone ? (Une seule réponse possible)

- Rurale
- Semi rurale
- Urbain

4. Quelle est l'année de votre début d'exercice en médecine générale (en libéral ou autre) ?

II. Troubles du sommeil :

1. Estimez-vous que l'insomnie soit un motif de consultation :

- Rare
- Peu fréquent
- Assez fréquent
- Très fréquent
- A chaque consultation

2. Interrogez-vous vos patients sur l'existence de troubles du sommeil ?

- Systématiquement

- Parfois
- Jamais

3. Estimez-vous que la prise en charge de l'insomnie soit d'une importance :

- Nulle
- Faible
- Moyenne
- Forte

4. Connaissez-vous la publication de la SFTG (Société de Formation Thérapeutique du Généraliste) et de la HAS de 2006 sur les recommandations de bonnes pratiques pour la prise en charge des patients adultes se plaignant d'insomnie en médecine générale (accessible sur le site de la HAS : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_522641/fr/rpc-sftg-insomnie-recommandations) ?

- Oui
- Non

5. Connaissez-vous l'avis du SFRMS (société française de recherche et médecine sur le sommeil) sur la mélatonine (<http://www.sfrms-sommeil.org/>) ?

- Oui
- Non

6. Que prescrivez-vous dans ces différentes situations ? (Mettre une croix dans la ou les cases correspondantes)

	<u>Insomnie d'ajustement</u> (insomnie en lien avec une situation de stress) <u>quel que soit l'âge du patient</u>	<u>Insomnie primaire chronique</u> (insomnie sans comorbidité physique ou psychique-état dépressif) <u>quel que soit l'âge du patient</u>	<u>Insomnie primaire chronique</u> (insomnie sans comorbidité physique ou psychique-état dépressif) <u>chez les patients de plus de 55ans ?</u>
Aucune prescription mais dédramatisation de la situation et soutien psychologique			
Explication des règles d'hygiène élémentaire du sommeil et renforcement du cycle veille-sommeil			
Thérapie comportementale ou psychothérapie			
Phytothérapie			
Mélatonine			
Antihistaminique sédatif (Théralène®, Atarax®)			
Anxiolytique de type benzodiazépine			
Hypnotique			
Autres :			

7. Estimez-vous avoir recours à des benzodiazépines ou des hypnotiques pour traiter l'insomnie de manière :
- Rare
 - Souvent
 - Fréquemment
 - Très fréquemment
 - Toujours
8. Souhaitez-vous prescrire moins de benzodiazépine/hypnotique ?
- Oui
 - Non

III. Mélatonine

1. Connaissez-vous cette molécule ?
- Non
 - Un peu
 - Bien
 - Très bien
2. Si oui, vos connaissances ont été acquises :
- Durant vos études médicales
 - Par lecture d'un guide de recommandation de bonne pratique HAS
 - Par lecture d'une revue médicale
 - Suite à de la publicité hors cabinet
 - Suite à la réception d'un visiteur médical
3. Savez-vous que la mélatonine est une hormone (proche de la sérotonine) sécrétée par la glande pinéale sous l'influence des noyaux supra-chiasmatiques lors de la baisse de luminosité ?
- Oui
 - Non
4. La mélatonine a un effet :
- hypnotique
 - Chronobiotique
 - De maintien du sommeil
 - Anti oxydante
 - Oncostatique
5. Savez-vous qu'il existe une baisse physiologique de la production endogène de mélatonine à partir de 55ans ?
- Oui
 - Non
6. Jugez-vous que la mélatonine ait un intérêt thérapeutique ?

- Aucun
- Faible
- Moyen
- Fort

7. En prescrivez-vous ?

- Oui
- Non

8. Si non, en raison de ?

- Méconnaissance de la molécule
- Son absence ou faible intérêt thérapeutique (ASMR V)
- Son absence de remboursement et son prix élevé
- Des effets indésirables de la mélatonine
- Je laisse le soin au pharmacien de conseiller mon patient

9. Si oui, Prescrivez-vous plutôt une forme à libération immédiate ou prolongée ?

- Immédiate (Novanuit®, Euphytosenuit®, Chronodorm® ...)
- Prolongée (Circadin®)

10. Savez-vous que seules les préparations à libération prolongée ont prouvé une efficacité thérapeutique pour la prise en charge de certaines insomnies.

- Oui
- Non

11. Si vous devez prescrire du Circadin® LP 2mg, vous prescrivez quelles posologies ?

- Moins de 2mg
- Entre 2-6mg
- Plus de 6mg

12. A quelle heure conseillez-vous la prise de mélatonine

- Une à deux heures avant le coucher
- Au coucher

13. Prescrivez-vous de la mélatonine chez :

- L'enfant présentant un trouble autistique
- L'enfant sans comorbidité
- L'enfant épileptique
- L'enfant présentant un TDAH (trouble de déficit de l'attention/hyperactivité)

14. Savez-vous que le Circadin® peut faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire chez les enfants de 6 à 18 ans et présentant des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques (sd de Rett, sd de Smith-Magenis, sd d'Angelman, sclérose tubéreuse de Bourneville) ou des troubles autistiques ?

- Oui
- Non

15. Prescrivez-vous de la mélatonine dans le cadre d'une grossesse ou allaitement ?
- Oui
 - Non
16. Savez-vous que la mélatonine, métabolisée par les enzymes du CYP1A2, entraîne une interaction avec les AVK, les oestrogéniques, certains antidépresseurs et les benzodiazépines et hypnotiques ?
- Oui
 - Non
17. Pensez-vous que la mélatonine peut être prescrite en cas de :
- Troubles de l'humeur
 - Troubles schizophréniques
 - Troubles neurocognitifs
 - Épilepsie
 - Sujet âgé > 65ans
 - Décalage horaire (Jet lag)
 - Maladies auto-immunes ou inflammatoires
18. Vos patients souffrant d'insomnie sont-ils favorables à l'utilisation en première intention de la mélatonine ?
- Oui
 - Non
19. Si non, est-ce parce qu'ils préfèrent une prescription en première intention de benzodiazépine ou d'hypnotique ?
- Oui
 - Non pour d'autres raisons
20. Avez-vous déjà eu des retours d'effets secondaires ou indésirables chez vos patients suite à la prise de mélatonine ?
- Non, jamais
 - Oui, rarement
 - Oui, fréquemment
 - Oui très fréquemment
21. Si oui, lesquels ?
-
22. Vis-à-vis de l'efficacité de la mélatonine vos patients sont plutôt :
- Insatisfait
 - Peu satisfait
 - Souvent satisfait
 - Très souvent satisfait

Annexe 7 : Les conditions de prise en charge de la mélatonine par la CPAM

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) <ul style="list-style-type: none"> • 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.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'H. ...', with a long horizontal stroke extending to the right.

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

ANNÉE DE SOUTENANCE : 2019

NOM ET PRÉNOM DE L'AUTEUR : MARTIN Timothée

TITRE DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :

**Synthèse des connaissances et des recommandations sur la mélatonine à l'usage
des médecins généralistes**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :

En 2019, 10 à 20 % de Français se plaignent de troubles du sommeil. Le ministère de la santé a, en 2006, émis un rapport sur ces maux et préconisé d'améliorer les connaissances des médecins généralistes sur l'insomnie et de privilégier des thérapeutiques alternatives aux benzodiazépines et hypnotiques. La mélatonine est une hormone sécrétée par la glande pinéale qui a notamment des propriétés sédatives et chronobiologiques. L'objectif de cette étude est d'établir une revue de la littérature basée sur l'utilisation du serveur « PubMed » afin de réaliser une synthèse des connaissances et recommandations sur la mélatonine en vue de la réalisation d'une fiche informative adressée aux médecins généralistes. La mélatonine et en particulier sa présentation sous forme de libération prolongée, présente un intérêt thérapeutique significatif dans l'insomnie primaire du sujet de plus de 55ans, dans les troubles du rythme veille/sommeil, pour un usage pédiatrique notamment dans les cas d'autisme ou dans certaines pathologies neuro-dégénératives. De plus, des publications récentes mettent en évidence des propriétés anti-oxydantes, anti-cancéreuses et immunologiques prometteuses. Enfin, le rapport de l'ANSES de 2018 démontre l'innocuité de cette molécule. Toutefois, la mélatonine reste en 2019 un médicament méconnu et peu prescrit en raison de l'absence de prise en charge par la sécurité sociale.

MOTS-CLÉS :

mélatonine ; trouble du sommeil ; trouble du sommeil et de l'éveil ; insomnie ; chronobiologie ; récepteur de la mélatonine ; trouble du travail par postes ; décalage horaire

TITRE DE LA THÈSE EN ANGLAIS :

**Synthesis of knowledge and recommendations on melatonin for use by general
practitioners**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS :

In 2019, 10 to 20% of French people complained of sleep disorders. In 2006, the Ministry of Health issued a report on these illnesses and recommended improving general practitioners' knowledge of insomnia and promoting alternative therapies to benzodiazepines and hypnotics. Melatonin is a hormone secreted by the pineal gland that has sedative and chronobiological properties. The objective of this study is to establish a literature review based on the use of the "PubMed" server in order to synthesize knowledge and recommendations on melatonin in order to produce an information sheet addressed to general practitioners. Melatonin, and in particular its presentation as a prolonged release, is of significant therapeutic interest in the primary insomnia of the subject over 55 years of age, in sleep/wake rhythm disorders, for pediatric use, particularly in cases of autism or in certain neurodegenerative pathologies. In addition, recent publications highlight promising anti-oxidant, anti-cancer and immunological properties. Finally, the 2018 ANSES report demonstrates the safety of this molecule. However, melatonin remains a little-known and poorly prescribed drug in 2019 due to the lack of social security coverage.

KEY WORDS :

melatonin ; sleep disorder ; sleep-wake disorder ; insomnia ; chronobiology ; melatonin receptor ; shift work disorder ; jet lag ;